

Aus dem Pathologischen Institut der Karl Marx-Universität Leipzig
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. G. HOLLE)

Über das Verhalten der Nierengefäße bei einseitiger experimenteller Hydronephrose

Von

G. HOLLE und H.-J. SCHNEIDER

Mit 9 Textabbildungen

(Eingegangen am 28. Juni 1961)

In neuerer Zeit hat sich immer mehr die Erkenntnis durchgesetzt, daß die Nierenarterien, über die Aufgabe der Ernährung und Stoffzufuhr hinaus, wichtige Steuerungsfunktionen während der Harnbereitung ausüben.

In diesem Zusammenhang ist auch auf die Bedeutung der Nierengefäße für die Entwicklung der chronischen Pyelonephritis und Steinpyelonephrose hingewiesen worden (HOLLE), zumal sich die straßenförmigen Atrophien und pyelogenen Narben häufig in auffälliger Weise mit dem Ausbreitungsgebiet der Aa. lobulares decken. Da sich ähnliche Befunde gelegentlich auch bei Hydronephrose erheben lassen, taucht die Frage auf, ob an dem hydronephrotischen Umbau und der später resultierenden Atrophie des Parenchyms gleichfalls Zirkulationsstörungen beteiligt sind.

Ursächlich kommen für die Parenchymveränderungen bei Hydronephrose rein gedanklich drei Wirkungsmechanismen in Betracht. Naturgemäß wird stets *an erster Stelle* auf den *mechanischen Stauungsdruck* hingewiesen, der sich entweder vom Nierenbecken her unmittelbar auf das benachbarte Mark oder unter Vermittlung der erweiterten Kanälchen auch auf höher gelegene Parenchymbezirke auswirkt. Eine derartige Druckatrophie spielt zweifellos eine wichtige Rolle für das Zugrundegehen von Parenchym. Als *weiterer wichtiger Faktor* sind *chemische Einflüsse seitens des gestauten Urins* erörtert worden. Da die anhaltende Urinrückresorption nicht nur über die erweiterten Tubuli, sondern unter Vermittlung von Fornixrupturen auch über das Interstitium und die Venen erfolgen kann („pyelovenöser Reflux“), ist eine stärkere Beeinflussung des Bindegewebes und der Kanälchen durch Bestandteile des Urins durchaus denkbar. *Endlich* sind es eben *Veränderungen der Durchblutung*, die namentlich auf Grund neuerer Untersuchungen während der experimentellen Harnstauung als wichtiger gestaltender Faktor für die Entstehung der hydronephrotischen Schrumpfniere zu betrachten sind.

Über die Ursachen der Durchblutungsstörungen bei Hydronephrose ist wenig bekannt. Außer der mechanischen Kompression der Hauptstämme kommen zweifellos funktionelle Engstellungen einzelner Gefäßabschnitte in Frage, zumal die Nierenarterie als vasomotorisch besonders aktiver Gefäßabschnitt zu betrachten ist (HOLLE; DONNER und HOLLE Lit.). Da systematische experimentelle Untersuchungen über die Nierendurchblutung während der einzelnen Stadien einer experimentellen Hydronephrose noch nicht vorliegen, glauben wir uns zur Mitteilung der folgenden Experimente berechtigt. Sie wurden mit dem Ziel angestellt, die Blutverteilung während der aufeinanderfolgenden Entwicklungsstadien der Hydronephrose aufzuklären, um gleichzeitig Einblick in den Mechanismus zu gewinnen, der die Abänderung der Durchblutung auslöst.

Material und Methode

Nach zahlreichen Vorversuchen wurden 59 männliche Meerschweinchen mit einem Gewicht von 200–300 g operiert. Dabei ligierten wir in tiefer Äthernarkose von einem Unterbauchschnitt den linken Ureter in Blasennähe. Zwei Tiere verstarben dabei während der Narkose, drei weitere postoperativ vor der festgesetzten zweiten Operation. Eine Peritonitis beobachteten wir in keinem der operierten Fälle. In verschiedenem zeitlichem Abstand von der Ureterunterbindung (nach 5, 10, 30 min; 1, 2, 4, 8, 16 Std; 1, 2, 4, 8, 16 Tagen und 1, 2, 3, 4, 5 und 6 Monaten) wurde bei je drei Tieren wiederum in Narkose der Nierenstiel freigelegt und die Vena renalis für 20 sec mit dem Ziel abgeklemmt, durch eine kurzdauernde venöse

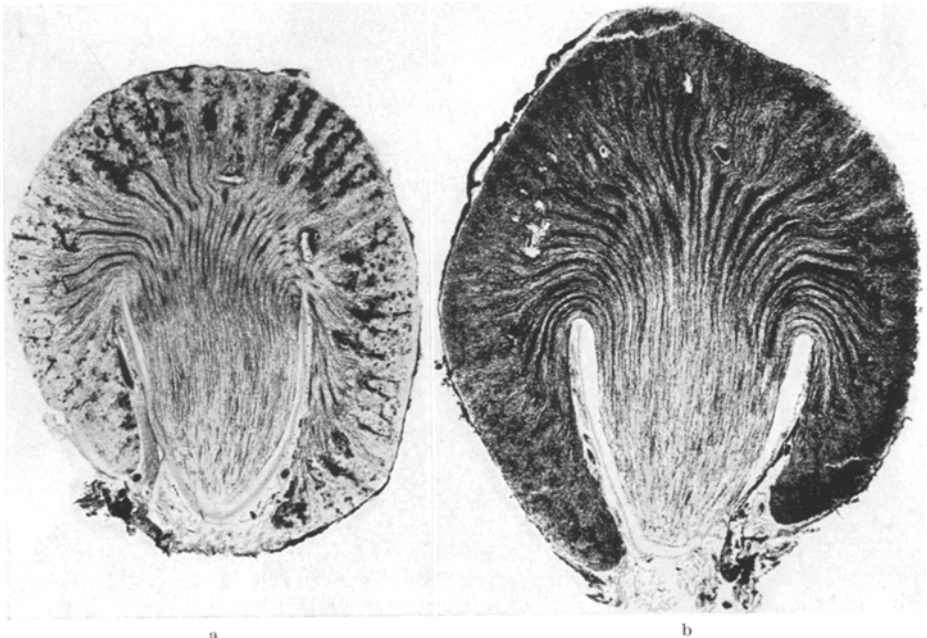


Abb. 1 a u. b. Normale Niere. Vergr. 8fach. Gefäßdarstellung mittels Benzidin. a Bei unmittelbarer Entnahme der Niere nach Tötung des Tieres. b Bei vorausgehender kurzdauernder Venenligatur

Stauung eine Blutfüllung sämtlicher, zur Zeit des Eingriffes durchströmten Gefäße zu erreichen. Danach Unterbindung des gesamten Nierenstiels mit Perlon und Tötung der Tiere durch Dekapitation. Eine Berührung der Niere vermieden wir bei allen genannten Eingriffen, da dadurch erfahrungsgemäß Spasmen der Blutgefäße ausgelöst werden. Aus den gleichen Gründen erfolgte die Entnahme des Organs aus dem Tierkörper erst 2 Std nach der Tötung. Fixierung im Dunkeln für 48 Std.

Zur Darstellung der Blutgefäße und ihrer Füllung wurde die Methode der Erythrocytenschwärzung mittels Benzidin nach SLONIMSKI und CUNGE an 90 μ dicken Gefrierschnitten angewandt. Zur Betrachtung der Präparate diente die binoculare Stereolupe Citoplast des VEB Zeiss in Jena. Hand in Hand damit ging die Untersuchung dünner gefärbter Schnittpräparate (Hämatoxylin-Eosin; van Gieson).

Bei langfristigen Versuchen (ab 2. Monat nach Ureterunterbindung) bezogen wir auch die rechte Niere mit in die Untersuchung ein und studierten mit der angegebenen Methodik auch hier das Gefäßsystem. Lediglich die Abklemmung der Vene unmittelbar vor der Tötung der Tiere wurde unterlassen.

V Versuchsergebnisse

A. Normale Befunde. Um eine Vergleichsbasis zu gewinnen, wurden die Nieren vier gesunder Tiere untersucht, und zwar zunächst ohne vorangehende Venenligatur. Man sieht

dabei immer eine gute Blutfüllung des gesamten Gefäßbaumes unter Bevorzugung des venösen Schenkels. Im Nierenmark nimmt die Capillarfüllung zur Papillenspitze hin etwas ab. Die Gefäße liegen hier in typischer Weise zu Büscheln geordnet. Im Bereich der Mark-Rindengrenze weite, meist leere Vv. arcuatae. In der Nierenrinde beherrschen die dicken, plumpen und sich astförmig verzweigenden Vv. lobulares das Bild. An ihnen sind stark mit Erythrocyten gefüllte Glomerula aufgereiht (Abb. 1a). Stellenweise sind die Venen allerdings blutleer, so daß die Glomerula allein hervortreten. Das Vas afferens stellt sich in der Regel nicht, das Vas efferens dagegen gut dar.

Von diesem Bild unterscheiden sich die Nieren nach kurzfristiger Venenstauung, wie wir sie zur besseren Auffüllung des Gefäßsystems benützten, durch das jetzt deutliche Hervortreten des gesamten Rindencapillarnetzes (Abb. 1b). Lediglich die Markcapillaren sind von



Abb. 2 a u. b. Niere 10 min nach Ligatur des Ureters. a Lupe 7fach. Komplette Gefäßkontraktion in der Rinde. Nur die Glomerula enthalten noch Blut. b Nierenrinde mikr. 139fach. Man sieht das nahezu blutleere Capillarnetz

der Stauung unbeeinflusst, so daß die Papille zum übrigen Parenchym durch ihre spärliche Gefäßdarstellung kontrastiert. Die Glomerula treten durch die starke Auffüllung der Capillaren weniger hervor. Die Nierenkapselgefäße erscheinen vermehrt durchblutet.

B. Befunde nach Ligatur des Ureters. a) 5—10 min nach Ligatur. Unmittelbar nach der Unterbindung des Ureters blassen die Nieren ab. Auch die kurz vor der Entnahme vorgenommene Venenligatur führt zu keiner Verstärkung der Durchblutung. Vom gesamten Rindengefäßsystem erweisen sich lediglich die Glomerula als gefüllt (Abb. 2a und b), während das Capillarnetz völlig leer ist. Nur im Nierenmark enthält noch ein Teil der Büschelgefäße Erythrocyten.

b) 30 min nach Ligatur. Makroskopisch ist auch in diesem Stadium die Niere noch deutlich blaß, doch beginnen sich die Gefäße nach Venenligatur wieder zu füllen, so daß sich im mikroskopischen Präparat das gesamte Capillarnetz wieder darzustellen beginnt (Abb. 3). Lediglich in einer schmalen, subcapsulären Rindenzone finden sich weiterhin Gefäßausfälle.

c) 1 Std nach Ligatur. Noch immer ist die Niere bei Betrachtung von außen blaß und gewinnt erst nach kurzdauernder Venenligatur eine etwas dunklere Farbe. Die Gefäßdarstellung ist jetzt in den einzelnen Abschnitten unterschiedlich. Gute Capillarisation findet sich jetzt in der Papillenspitze, geringere im Bereich des Fornix. Das Rindencapillarnetz ist weniger gut gefüllt, so daß die Glomerula an den meisten Stellen deutlich hervortreten (Abb. 4a).

d) 2 Std nach Ligatur. Verhältnisse ähnlich wie nach 1 Std. Doch erkennt man jetzt bereits eine deutliche Ektasie des Nierenbeckens sowie eine Abnahme der Durchblutung in der gesamten Papille. In der Rinde fallen die Vv. lobulares auf, das Capillarnetz ist markwärts stärker gefüllt als dicht unter der Nierenoberfläche.

e) 4 Std nach Ligatur. Auch jetzt ist die Niere äußerlich noch blaß und rötet sich erst nach kurzdauernder Unterbindung der Vene. Ureter und Nierenbecken sind jetzt deutlich erweitert. Auch die Tubuli zeigen bereits Dilatation und enthalten zum Teil homogene Zylinder. Papille äußerst gering durchblutet (Abb. 4b), lediglich im Fornixbereich sind einige Gefäße mit Erythrocyten gefüllt. In der Rinde treten jetzt wieder einzelne, stark bluthaltige Vv. lobulares hervor. Auch das Capillarnetz ist deutlich erkennbar.

f) 8 Std nach Ligatur. Nieren jetzt leicht vergrößert. Ureter und Nierenbecken bis zur Unterbindungsstelle deutlich erweitert. Papille leicht abgeflacht. Starke Dilatation der

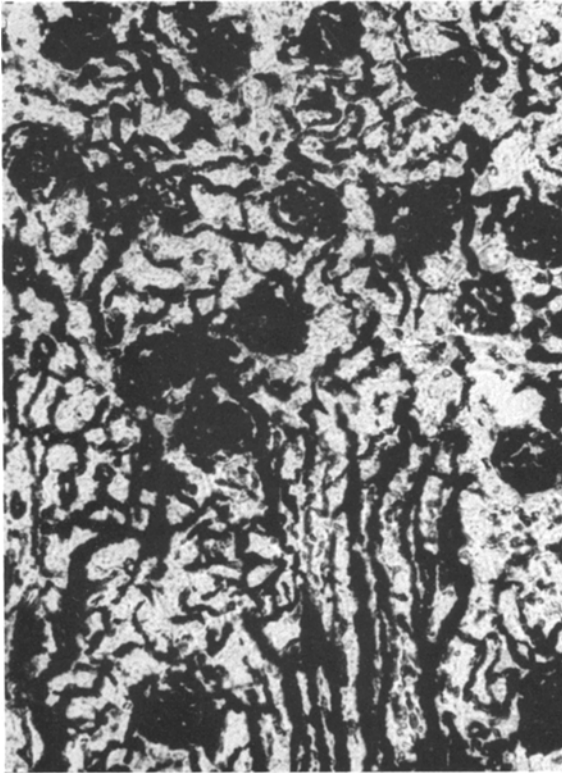


Abb. 3. Niere 30 min nach Ligatur des Ureters. Wiederauffüllung des Rindencapillarnetzes nach Venenligatur. Mikr. 139fach

Tubuli in Mark und Rinde. Vereinzelt auch Erweiterung der Bowmanschen Kapselräume. Capillaren der Papille wieder völlig leer, Büschelgefäße dagegen deutlich zu erkennen. Das Rindencapillarnetz ist in den marknahen Abschnitten mittelstark, weiter kapselwärts nur noch gering gefüllt, so daß die erythrocytenhaltigen Glomerula stark hervortreten. Die Vv. lobulares sind jetzt offenbar gering durchblutet. Das gleiche Bild findet sich auch noch 16 Std nach Ureterunterbindung.

g) 1 Tag nach Ligatur. Niere deutlich vergrößert und blaß, nach Venenunterbindung nur leicht gerötet. Nierenbecken und Ureter erheblich dilatiert. Auch die Tubuli in Mark und Rinde sind ektatisch und enthalten rötliche Zylinder. In der Lichtung des Nierenbeckens Erythrocyten. Im Bereich der Papillenspitze Nekrosen, in Höhe des Fornix perivasculäre Leukocyten- und Rundzellinfiltrate. Das Gefäßbild zeigt jetzt eine sehr charakteristische Verteilung. Während die Papillen nahezu capillarfrei erscheinen, treten die Büschelgefäße in der äußeren Markzone infolge ihrer starken Erythro-

cytenfüllung besonders deutlich in Erscheinung. Das gleiche gilt für die marknahen Rindencapillaren im Gegensatz zu den äußeren Rindenabschnitten, die eine nur spärliche Gefäßfüllung aufweisen (Abb. 5). Das Bild spricht dafür, daß ein wesentlicher Teil des Blutes in diesem Stadium der Hydronephrose über die marknahen Rindencapillaren und die Büschelgefäße aus der Niere abströmt. Auch 2 Tage nach Unterbindung des Ureters herrscht dieses Bild noch vor.

h) 4 Tage nach Ligatur. Niere deutlich vergrößert. Ureter, Nierenbecken und Tubuli stark dilatiert. Papille abgeflacht, an der Spitze eingerissen und nekrotisch. Papille völlig blutleer. Büschelgefäße wieder geringer durchblutet. Rindencapillarnetz nur herdförmig gefüllt, so daß die erythrocytenreichen Glomerula das Bild beherrschen. Der größte Gefäßreichtum findet sich wieder an der Mark-Rindengrenze.

i) 8 und 16 Tage nach Ligatur. Nieren stark vergrößert, Nierenbecken kugelig aufgetrieben, Ureter dilatiert. Die sehr blassen Organe zeigen jetzt nach Venenligatur keinerlei Verstärkung der Durchblutung. Der im Nierenbecken gestaute Urin ist blutig. Papille

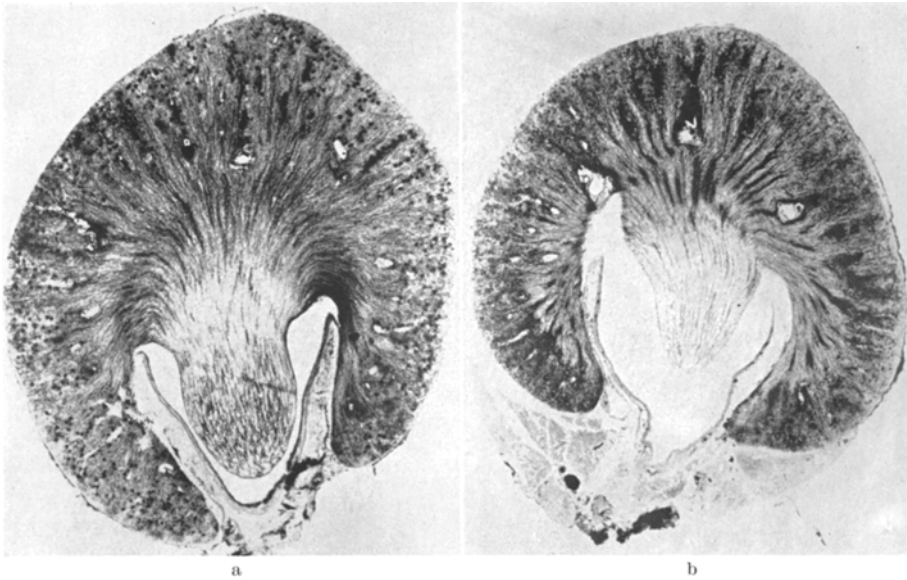


Abb. 4. a Niere 1 Std nach Ureterligatur. Unterschiedliche Durchblutung der einzelnen Rindenbezirke. Papille noch gut durchblutet. b Niere 4 Std nach Ureterligatur. Beginnende Erweiterung des Nierenbeckens. Papille blutleer. Vergr. 7fach

stark abgeflacht und durch die erweiterten Harnkanälchen zersplittert. Im histologischen Schnitt jetzt bereits Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes in Mark und Rinde mit Einlagerung von Histiocyten, Fibroblasten und Lymphoidzellen. Dagegen fehlen Leukozyten. Im Gefäßbild deutliche Dreiteilung. Über einer völlig capillarf freien Papille sieht man in der äußeren Markzone kräftige Büschelgefäße, während in der Rinde lediglich die Glomerula mit Blut gefüllt sind (Abb. 6). Alle anderen Gefäßbezirke sind blutleer.

k) 1 Monat nach Ligatur. Nieren stark vergrößert und zum Teil radiär segmentiert. Nierenbecken und Ureter prall gestaut und stark erweitert. Starke Blässe des Organs, die sich auch nach Venenligatur nicht beheben läßt. Histologisch bereits verödete und degenerierte Tubuli. Zunahme der interstitiellen Fibrose und Verstärkung der entzündlichen Reaktion. Gefäßdarstellung segmentweise wechselnd. Gut mit Erythrocyten gefüllte Bezirke wechseln mit blutleeren ab. Papillen weiterhin capillar-

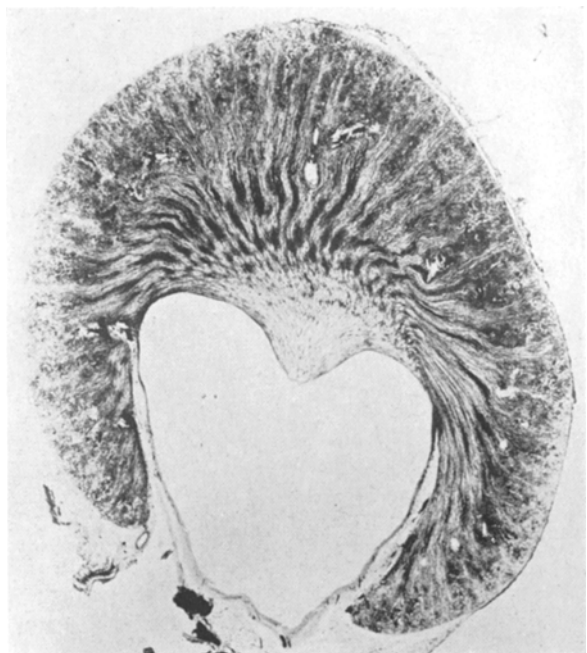


Abb. 5. Niere 1 Tag nach Ureterligatur. Nierenbecken stark erweitert. Papille schlecht durchblutet. Starke Füllung der Büschelgefäße. Verminderte Durchblutung der kapselnahen Rindenabschnitte. Vergr. 7fach

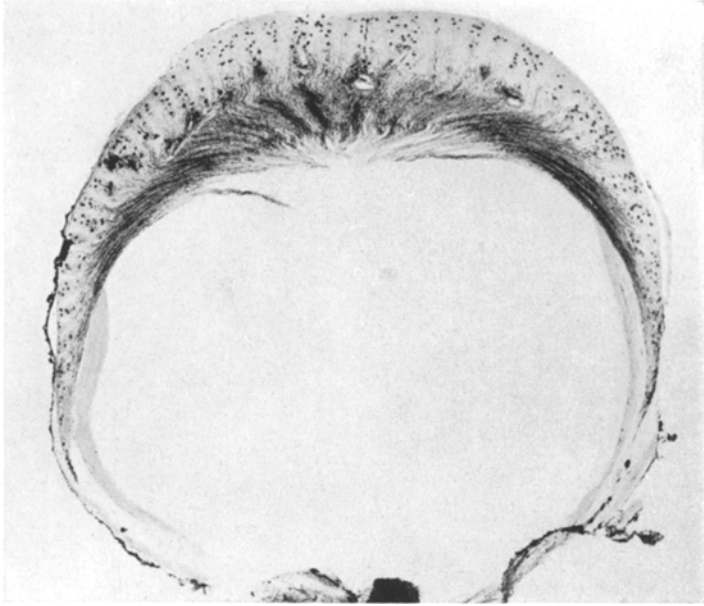


Abb. 6

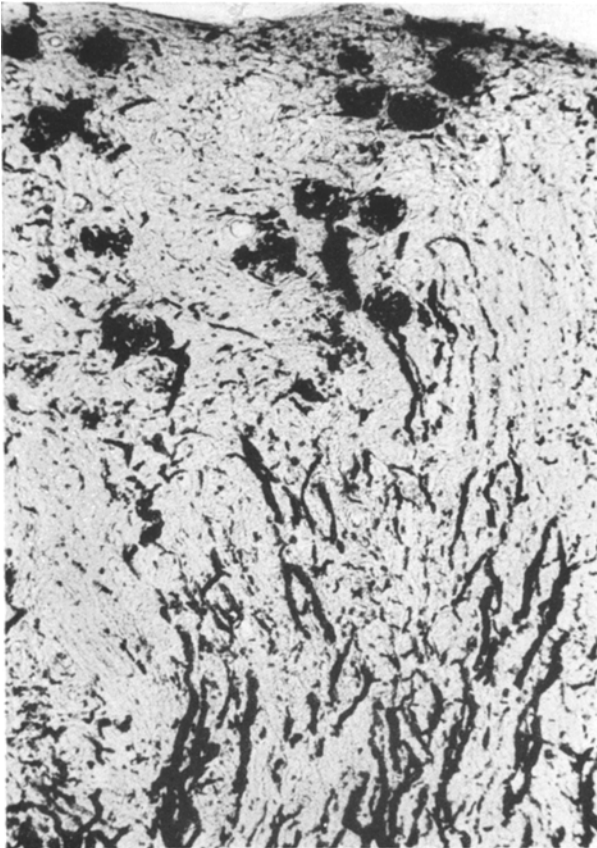


Abb. 7

frei. Rindencapillarnetz unterschiedlich entfaltet. Büschelgefäße stark gefüllt und mit welligem Verlauf.

1) 2 Monate nach Ligatur. Nieren stark vergrößert, abgerundet, mit kugelig deformiertem Nierenbecken, das bereits mit der Umgebung verwachsen ist. Das Organ ist auch nach Venenligatur blaß, das gesamte Parenchym erscheint hochgradig abgeflacht. Vereinzelt noch dilatierte Tubuli, die Hauptmasse der Kanälchen ist verödet. Kapselräume stark erweitert, Glomerula zum Teil atrophisch. Weitere Zunahme der interstitiellen Fibrose und deutliche Hyalinose der Arterien. Nierenbeckenwand verdickt.

Abb. 6. Niere 16 Tage nach Ureterligatur. Papille und Nierenrinde gefäßfrei. Starke Füllung der Büschelgefäße in der äußeren Markzone. Hochgradige Erweiterung des Nierenbeckens. Vergr. 7fach

Abb. 7. Niere 2 Monate nach Ureterligatur. Lichtung und beginnender Umbau des Capillarnetzes in der Nierenrinde. Glomerula noch erythrocytenhaltig. Mikr. 88fach

Gefäßfüllung im Benzidinschnitt im ganzen sehr spärlich. Lediglich die äußere Markzone zeigt weite, bluthaltige Gefäße. In der Rinde ist das Capillarnetz stark aufgelichtet und nur in Bruchstücken darstellbar. Dagegen enthalten die Glomerula auch jetzt reichlich Erythrocyten (Abb. 7).

Die jetzt erstmals in die Untersuchung einbezogene rechte Niere ist zu diesem Zeitpunkt auffällig vergrößert und dunkelbraunrot. Sämtliche Blutgefäße sind stark gefüllt. Bei einem Tier fand sich bereits zu diesem Zeitpunkt eine hydronephrotische Schrumpfniere mit chronischer interstitieller Entzündung.

m) 3 Monate nach Ligatur. Von den drei im Versuch stehenden Tieren fand sich bei einem eine Schrumpfniere, zwei zeigten eine deutliche Hydronephrose.

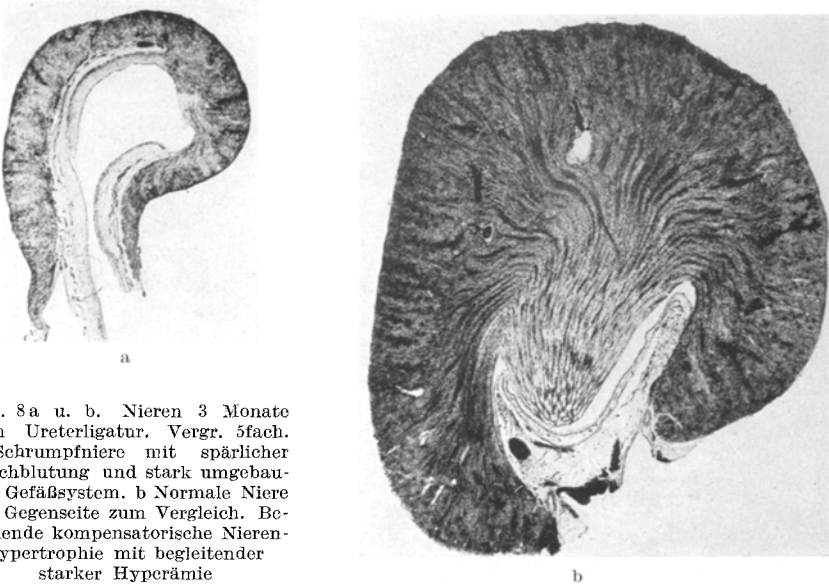


Abb. 8a u. b. Nieren 3 Monate nach Ureterligatur. Vergr. 5fach. a Schrumpfniere mit spärlicher Durchblutung und stark umgebautem Gefäßsystem. b Normale Niere der Gegenseite zum Vergleich. Beginnende kompensatorische Nierenhypertrophie mit begleitender starker Hyperämie

1. Die geschrumpfte Niere ist klein, kaum sichtbar in Fettgewebe eingebettet und zeigt eine höckerige und fleckige Oberfläche. Nach Venenligatur verstärkt sich die scheckige Verfärbung. Nierenbecken dilatiert und wandverdickt mit Entwicklung kräftiger Muskelbündel. Parenchym verschmälert, interstitielles Bindegewebe auffällig vermehrt. Tubuli grobenteils verodet, nur an einigen wenigen Stellen erweitert. Gefäßdarstellung ganz unregelmäßig. Eine deutliche Capillarfüllung fehlt fast vollständig. Die büschelförmige Anordnung der Markcapillaren ist verlorengegangen. Auch die Vv. lobulares sind nur noch als plumpe Gebilde vorhanden (Abb. 8a). Die rechte, nichtligierte Niere ist etwa viermal größer und sehr stark durchblutet (Abb. 8b).

2. Nieren mit Entwicklung einer Hydronephrose. Organe stark vergrößert und kugelig. Ureter bleistift dick. Papillen völlig abgeflacht, Parenchym extrem verschmälert. Im letzteren herrscht das Bindegewebe vor, das stark zellig infiltriert ist. Die Tubuli sind völlig zurückgebildet. In den Kapselräumen und vereinzelten Tubuli Zylinderbildung. Die Capillaren im Nierenmark lassen die büschelförmige Anordnung vermissen und verlaufen unregelmäßig geschlängelt. Gefüllte Rindencapillaren sind nur in unmittelbarer Umgebung einiger Vv. lobulares dargestellt. Glomerula jetzt gleichfalls zum Teil leer. Der Papillenrest ist, soweit vorhanden, völlig frei von Blutgefäßen.

Rechte, nichtligierte Niere auch hier vergrößert und stark blutgefüllt. An einer Niere die versehentlich berührt wurde, ein spastischer, heller Bezirk, der sich im Gefäßbild durch das völlige Fehlen von Capillaren auszeichnet.

n) 4 Monate nach Ligatur. Kaum vergrößerte Nieren mit unregelmäßiger Oberfläche. Das Nierenbecken ist vorgewölbt, der Ureter stark erweitert. Auch nach kurzdauernder Venenligatur bleibt die Niere blaß. Die Nierenbeckenwand ist verdickt. Tubulärer Apparat fast völlig atrophisch.

Die Gefäßdarstellung gelingt nur schlecht. Am deutlichsten füllen sich die teils in Büscheln, teils vereinzelt verlaufenden Capillaren des Nierenmarkes. Das Rindencapillarnetz ist nahezu leer, die Zahl der Glomerula ist deutlich reduziert. Dagegen findet sich eine kräftige Capillar-

füllung der Kapsel und eines schmalen subcapsulären Rindenbezirkes.

Die rechte, nichtligierte Niere ist deutlich vergrößert und zeigt ein besonders deutliches und gut entfaltetes Capillarnetz. Die Glomerula erweisen sich als groß und blutgefüllt.

o) 5 Monate nach Ligatur. Die Nieren bestehen fast nur aus dem kugelig erweiterten Nierenbecken. Sie sind glatt und blaß und ändern ihre Farbe auch nicht nach kurzdauernder Venenligatur. Ureter auf den Durchmesser des Dünndarmes erweitert. Das Parenchym ist schmal und besteht im histologischen Schnitt fast ausschließlich aus narbigem Bindegewebe mit Resten verödeter Tubuli. Die Kapseln der Glomerula sind hochgradig verdickt, desgleichen die Arterienwände. Gefäßdarstellung ganz unregelmäßig mit wirren und plumpen Capillaren in Mark und Rinde, die ein eigenartiges Netzwerk bilden. Dazwischen nur vereinzelte erythrocytenhaltige Glomerula. Eine etwas stärkere Capillarisation findet sich nur in der schmalen, subcapsulären Rindenzone. Im Mark nur noch vereinzelte lange Capillaren, die parallel zur Mark-Rindengrenze verlaufen.

p) 6 Monate nach Ligatur. Stark vergrößerte, kugelige und sehr dünnwandige Nieren mit durchschim-

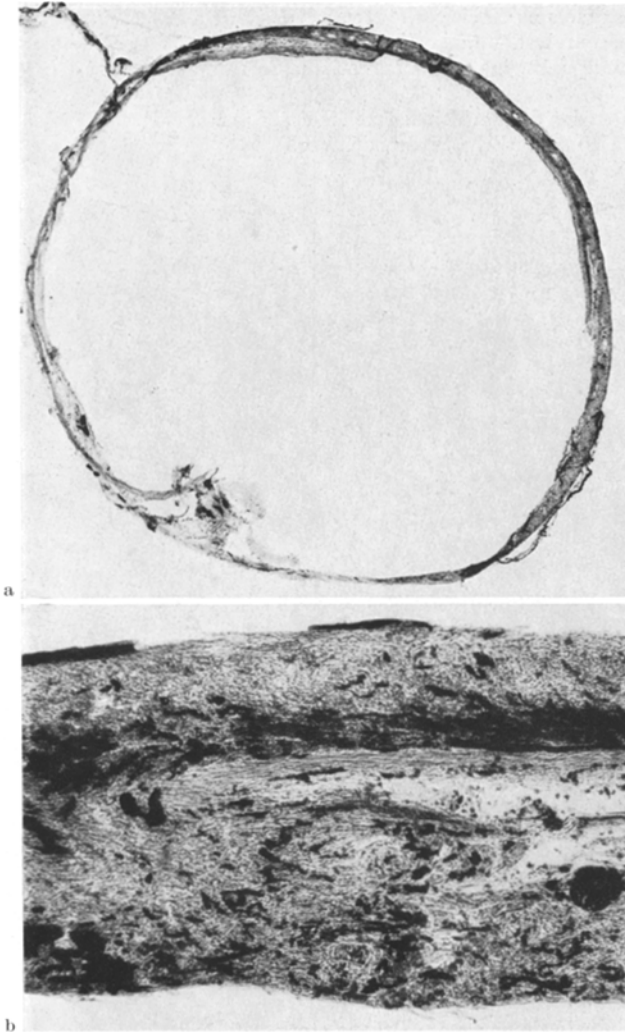


Abb. 9 a u. b. Niere 6 Monate nach Ureterligatur. a Übersicht 5fach. Die Niere ist jetzt in den Hydronephrosensack eingegangen. b Nierenrest in der Wand des Hydronephrosensackes. Nur an der Markrindengrenze noch stärkere Capillarisation. Das übrige Gefäßsystem größtenteils zerstört und in Resten spärlich durchblutet. Vergr. 88fach

merndem Inhalt. Ureter stark dilatiert. Urin hell und klar. Nierenparenchym sehr blaß. Auch nach Venenligatur ist keine verstärkte Durchblutung zu erzielen. Der Parenchymrest ist jetzt in die Kapsel des Hydronephrosensackes einbezogen (Abb. 9a). Er besteht nur noch aus Bindegewebe, verödeten Tubuli und stark wandverdickten Blutgefäßen. Glomerula an einigen Stellen noch erhalten. Sie lassen jedoch alle Formen der Degeneration erkennen. Capillaren nur noch in Bruchstücken mit Blut gefüllt und sehr plump und deformiert. Nur im Bereich der Mark-Rindengrenze ist stellenweise noch eine Zone mit dichter Capillarisation erkennbar (Abb. 9b). Die rechte, nichtligierte Niere ist vergrößert und stark durchblutet.

Besprechung der Befunde

Bevor wir auf die Beziehungen eingehen, die sich auf Grund der eigenen Experimente zwischen den bekannten Entwicklungsstadien der Hydronephrose und den jeweils beobachteten Zirkulationsstörungen ergeben, sind einige *Vorbemerkungen zur Frage der Reaktivität und Innervierung* der Nierenarterien erforderlich.

Bekanntlich stellen diese ein Gefäßgebiet mit großen und besonders regulativen Fähigkeiten dar. Hierfür stehen eine Reihe von Mechanismen zur Verfügung, die teils in der Niere selbst, teils über das zuführende vegetative Nervensystem ablaufen. Zu den ersteren gehört der auch nach Denervierung erhaltene Nierenautomatismus, mit dessen Hilfe es der Niere gelingt, ihre Durchblutung innerhalb bestimmter Grenzen von äußeren Blutdruckschwankungen unabhängig zu halten (SELKURT). Vegetativ-nervöse Impulse erreichen die Niere in erster Linie über den Sympathicus und haben Vasoconstriction, d. h. renale Ischämie, zur Folge. Das gleiche Phänomen läßt sich durch Adrenalin auslösen, und zwar unabhängig von dessen blutdrucksteigernder Wirkung (SMITH). Dieser letztere, über das vegetative Nervensystem bewirkte Mechanismus spielt unter pathologischen Bedingungen eine große Rolle. Alle Beobachtungen über die leichte Auslösbarkeit einer Nierenischämie, beispielsweise durch Berühren der Niere oder des benachbarten Peritoneums (HÖPKER und MEESSEN, HOLLE und DONNER), elektrische Reizung des Nierenstieles (SARRE und MOENCH), Reizung des proximalen Ischiadicusstumpfes (TRUETA u. Mitarb.), Knebelung der hinteren Extremität (GOORMAGHTIGH u. a.) sowie durch chemische und bakterielle Einflüsse (Lit. bei DONNER und HOLLE), beruhen auf diesem Mechanismus. Die Bereitschaft der Nierenarterie zu spastischen Kontraktionen, die derartigen Beobachtungen zugrunde liegt, ist dabei in den einzelnen Gefäßprovinzen der Niere unterschiedlich ausgeprägt. In erster Linie sind es die Aa. lobulares und hier wiederum die Wipfeläste in der äußeren Rindenzone, die sich zuerst und am intensivsten zu kontrahieren vermögen. Demgegenüber besitzt das Venensystem wesentlich geringere vasomotorische Fähigkeiten, während sich die Glomerula gänzlich passiv verhalten, worauf ihre oft extreme Erythrocytenfüllung bei Spasmus der Arterien in der Nierenrinde beruht.

Selbstverständlich können auch Operation und Narkose auf diesem Wege die Blutverteilung in der Niere beeinflussen (BALINT u. Mitarb.; JUNGBLUT und KUSCHINSKY; SHEEHAN und DAVIS). Wir legten deshalb bei unseren Versuchen Wert auf eine gleichmäßige und tiefe Narkose und hielten die Bedingungen, unter denen die Eingriffe vorgenommen wurden, so konstant wie möglich.

Was die von uns gewählte Methode der Erythrocytenschwärzung anbetrifft, so gibt sie naturgemäß nur über die Blutfüllung, nicht aber über die Strömungsverhältnisse Auskunft. Auch Gefäßbezirke, in denen das Blut stagniert, werden also miterfaßt (Glomerula!), während nur plasmatisch durchströmte Capillaren dem Nachweis entgehen. Bei der Deutung der entstehenden Füllungsbilder müssen diese Tatsachen berücksichtigt werden. Die Methode bietet jedoch gegenüber allen Gefäßinjektionen den Vorzug größtmöglicher Schonung und die Gewähr dafür, daß der dargestellte Gefäßinhalt tatsächlich den Verhältnissen während des Lebens entspricht.

Schon ein erster Überblick über die von uns gefundenen Füllungsbilder und ihr Vergleich mit den zugehörigen Entwicklungsstadien der Hydronephrose läßt zwanglos drei hintereinander ablaufende Zeitabstände erkennen, in denen die Durchblutung der Niere in jeweils charakteristischer Weise wechselt. Wir möchten sie mit Frühstadium, Übergangsperiode und Spätstadium bezeichnen.

Während des *Frühstadiums*, das etwa den ersten Tag nach Ureterunterbindung umfaßt, beobachtet man an der Niere die Entstehung der Pyelektasie mit geringer Abflachung der Papillen und Erweiterung der Sammelröhrchen. Am Ende dieses Zeitraumes finden sich gelegentlich Papillennekrosen mit herdförmigen Leukocyteninfiltraten. Im gestauten Urin sind gleichzeitig reichlich Erythrocyten nachzuweisen. Da wir keine Fornixrupturen fanden, haben wir angenommen, daß das Blut aus den nekrotischen Bezirken der Papille stammt.

Eine Papillitis, wie sie GÜNTHER beschrieben hat, lag in unseren Fällen nicht vor. Besonders charakteristisch ist das Verhalten der Blutgefäße unmittelbar nach der Ureterligatur. Es kommt sofort nach der Unterbindung des Ureters zu einer völligen Abblassung der zugehörigen Niere, die offenbar durch einen Spasmus des gesamten arteriellen Gefäßbaumes bedingt ist, der auf einem uretero-renalen Reflex beruht. Die Durchblutung der rechten Niere ändert sich demgegenüber nicht. Bei histologischer Untersuchung enthalten lediglich die Glomerula Blut, offenbar als Ausdruck dafür, daß sie kontraktionsunfähig sind und rein druckpassiv durchblutet werden. Dieser Gefäßspasmus ist vorübergehend und läßt sich bereits etwa 30 min nach Anlegung der Ureterligatur durch eine kurze, der Tötung der Tiere vorausgehende, venöse Stauung überwinden. Nach etwa 2 Std ist dann die Durchblutung wiederhergestellt, so daß die Urinsekretion in Gang kommt und die Ektasie des Nierenbeckens einsetzt. Ob die Wiederherstellung der Zirkulation innerhalb des genannten Zeitraumes in jedem Falle erfolgt, vermögen wir nicht sicher zu entscheiden. Möglicherweise beruhen auf einer Fortdauer des Gefäßspasmus jene seltenen Beobachtungen, bei denen sich im Gefolge eines Ureterverschlusses nicht Hydronephrose, sondern Nierenatrophie einstellt (COHNHEIM; BOEMINGHAUS; SMITH; SMITH und OKERBLAD; THELEN, ROTHER und SARRE u.a.), wie wir sie selbst in einigen Fällen gesehen haben. Von anderen Autoren wird dieses Ereignis bestritten (BABICS und RÉNYI-VAMOS; SHEEHAN und DAVIS; STOECKEL; STRONG u.a.). Möglicherweise beruhen derartige Differenzen auf der Verwendung verschiedener Tierarten (FUCHS), da beispielsweise der Hund Ureterverschluß häufiger mit Atrophie, das Kaninchen dagegen mit Hydronephrose beantworten soll. Wir müssen auf Grund unserer eigenen Experimente festhalten, daß die nach der Ureterligatur einsetzende Ischämie zunächst Anurie zur Folge hat und das Ingangkommen der anschließenden Pyelektasie und Hydronephrose von der rechtzeitigen Wiederherstellung der Durchblutung abhängt. Bleibt diese aus, so kann es infolge protrahierter Ischämie zur Schrumpfung des Parenchyms bei gleichzeitigem Sistieren der Harnproduktion kommen, so daß die Hydronephrose fehlt.

Eine weitere, während der Frühperiode beobachtete Umstellung der Durchblutung betrifft die Capillaren der Papille. Ihre Durchblutung nimmt etwa 4 Std nach Anlegung der Ureterligatur ab und ist von diesem Zeitpunkt an während der gesamten Entwicklungszeit der Hydronephrose außerordentlich gering. Wir halten diese Minderdurchblutung für die Folge des mechanischen Druckes seitens des gestauten Nierenbeckens und für eine der Hauptursachen des bald einsetzenden Kanälchenschwundes. Vegetativ-nervöse Reflexmechanismen dürften dabei keine Rolle spielen.

Nach Ablauf dieser mit einschneidenden Zirkulationsstörungen verbundenen Frühveränderungen kommt es zu einer Umstellung der Nierendurchblutung, deren 1—2wöchige Dauer wir als *Übergangsperiode* bezeichnen möchten. Die bisher beschriebenen Veränderungen machen in dieser Zeit Fortschritte. Die Erweiterung des Nierenbeckens und die Abflachung der Papillen nimmt weiter zu. Das Organ als Ganzes vergrößert sich in zunehmendem Maße. In dem erwähnten Zeitabschnitt zeichnet sich das Füllungsbild der Blutgefäße durch ein immer stärkeres Hervortreten der Büschelgefäße in der äußeren Markzone aus. Auch die marknahen Gefäße der Nierenrinde sind kräftig mit Blut gefüllt. Demgegenüber

ist die äußere Rindenzone und die innere Markzone samt Papille nur wenig durchblutet. Wir möchten diesen Durchblutungstyp, wie bereits früher an anderer Stelle dargelegt (DONNER und HOLLE), als Ausdruck einer unterschiedlichen Kontraktionsbereitschaft der Aa. lobulares auffassen. Diese bleibt in der Regel in ihrem Anfangsteil noch durchgängig, wenn die Wipfeläste in der äußeren Rindenzone bereits spastisch verengt sind und gestattet derart einen Abstrom der Hauptmasse des Blutes über die Vasa recta (TRUETA u. Mitarb.). Trotz nahezu uneingeschränkter Blutdurchströmung ist dabei die Rinde bei Betrachtung der Niere von der Fläche her blaß, und die erhaltene Zirkulation kommt erst auf dem Schnitt in Gestalt eines starken Hervortretens der Büschelgefäße zum Ausdruck. Das Vorhandensein einer derartigen „intrarenalen Hämodynamik“ ist seit langem bekannt (FREY, E., und J. FREY) und gilt vielfach als Ausdruck wechselnder Funktionszustände, wie Konzentrations- oder vorherrschende Wasserdiurese. Auch nach Einwirkung pathologischer Reize (crush-Syndrom, DONNER und HOLLE) werden ähnliche Abwandlungen der Zirkulation beschrieben. Sie sollen wesentlich an der Mitgestaltung namentlich solcher Krankheiten beteiligt sein, die mit Konzentrationseinschränkung oder Anurie verbunden sind (TRUETA u. Mitarb.), da sie eine Ableitung des Blutes von der Rinde und daher eine Einschränkung der Filtration zur Folge haben. Dies trifft auch auf die von uns gefundenen Füllungsbilder zu, die wir als Ausdruck einer vorherrschenden Wasserdiurese bei minimaler Filtrationsleistung auffassen. Eine weitere Frage ist, welchen Einfluß eine derartige über Tage und Wochen ausgedehnte Rindenischämie auf den Zustand der Hauptstücke bzw. des gesamten tubulären Apparates ausübt. So ist es denkbar, daß die nach 1—2 Wochen einsetzende Kanälchenatrophie und Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes, die sich bekanntlich nicht nur auf das Nierenmark, sondern auch auf die Rinde erstreckt, eine Folge dieser Zirkulationsstörung darstellt. Da die erwähnte Bindegewebsvermehrung keineswegs entzündlicher Natur ist und eine Auswirkung des Stauungsdruckes bis in die höheren Abschnitte des Nephrons erst in späteren Stadien der Hydronephrose zur vollen Auswirkung gelangt, würden derartige Zirkulationsstörungen zugleich eine gute Erklärung für das *frühe* Einsetzen des Parenchyumbaues darstellen.

Mit dem Ingangkommen dieses Prozesses beginnt zugleich derjenige Abschnitt in der Entwicklung der Hydronephrose, den wir als *Spätstadium* bezeichnen. Er ist in erster Linie durch die zunehmende Verschmälerung des Nierengewebes, die Kanälchenatrophie und bindegewebige Umwandlung des verbleibenden Parenchymrestes charakterisiert. Später bilden sich auch die Glomerula zurück und werden hyalin umgewandelt. Eine besonders eindrucksvolle Begleiterscheinung dieser allmählichen Entparenchymisierung ist eine zunehmende Hyalinose und Wandverdickung der Arterien, die teils als Folge des allgemeinen Organabbaues („Involutionssklerose“), teils als Ausdruck der funktionellen Fehlbelastung der Gefäße durch die beobachteten Kontraktionszustände zu betrachten ist. Das Füllungsbild der Mark- und Rindengefäße spiegelt in diesem Stadium den tiefgreifenden Umbau des gesamten Organes wider und spricht in eindrucksvoller Weise für die engen Wechselwirkungen zwischen Gefäßsystem und Nephron. Das gesamte Capillarnetz wird spärlicher und ist in der Regel nur unvollständig gefüllt. Auch die Form und Anordnung der Gefäße ändert sich, so daß beispielsweise keine Unterschiede zwischen rund- und langmaschigem Capillarnetz mehr

auszumachen sind. Zugleich finden ausgedehnte Verlagerungen mit Auseinanderziehung oder Zusammendrängung von Gefäßen statt, und schließlich füllen sich auch die Glomerula nicht mehr regelmäßig und werden allmählich ganz aus der Zirkulation ausgeschaltet. Es ist naturgemäß bei diesem komplizierten Vorgang schwer zu sagen, in welcher Weise sich Parenchymbau und Zirkulationsstörung gegenseitig bedingen. Ganz sicher wirken sich Parenchyuntergang und Bindegewebsvermehrung auf die Durchblutung, wie umgekehrt eine abgeänderte Zirkulation auf das Fortschreiten der Epithelzerstörung aus. In einigen Fällen bestand eine besonders gute Capillarisation der Nierenkapsel sowie einer schmalen, subkapsulären Rindenzone als Ausdruck einer Blutzufuhr von der Nierenkapsel her (MOSES und SCHLEGEL). Einen derartigen Kollateralkreislauf beobachteten wir besonders in denjenigen Fällen, bei denen die Hydronephrose geringer ausgeprägt war und die Nierenschrumpfung und Atrophie im Vordergrund stand.

Bei Tieren, die länger als 2 Monate im Versuch standen, wurde auch die rechte Niere mit in die Untersuchung einbezogen. Sie war stets vergrößert und zeigte als Ausdruck der verstärkten Durchblutung eine dunkelrote Farbe. Bei mikroskopischer Betrachtung erhielten wir auch ohne vorausgehende kurzfristige Venenstauung sehr eindrucksvolle Gefäßbilder, die sich besonders durch ein reichhaltiges und strotzend gefülltes Capillarnetz auszeichneten. Man muß diesen Befunden entnehmen, daß namentlich die *Frühstadien der kompensatorischen Nierenhypertrophie* mit einer vermehrten Durchblutung des Organs verbunden sind. Gleichzeitig dürfte auch das Reaktionsvermögen der Gefäße zunehmen, da es schon bei leichten Berührungen der Nierenoberfläche zu starken lokalen Abblassungen kommt. Bei mikroskopischer Untersuchung grenzen sich derartige Bezirke durch völlig fehlende Gefäßfüllung scharf vom übrigen Gefäßbaum ab. Die kompensatorische Hypertrophie und die mit ihr verbundene Hyperämie war besonders bei jugendlichen Tieren ausgeprägt (FIDA). Die von NIESSING beschriebenen Einschnürungen und Teilungen von Glomerula oder Tubuli haben wir nicht gesehen.

Zusammenfassung

Bei 59 männlichen Meerschweinchen wurde durch Ureterunterbindung einseitige Hydronephrose erzeugt und mittels der Benzidinmethode die Füllung und Durchströmung der Blutgefäße während der aufeinanderfolgenden Stadien der Hydronephroseentwicklung studiert. Schon unmittelbar nach Anlegen der Ureterligatur kommt es unter Vermittlung eines ureterorenalen Reflexes zu kompletter Nierenischämie. Diese löst sich in der Regel innerhalb der folgenden beiden Stunden, so daß die Niere erneut durchblutet wird, die Urinproduktion in Gang kommt und damit die Voraussetzungen für die jetzt auftretende Erweiterung des Nierenbeckens entstehen. Urinstauung und Pyelektasie haben Abflachung der Nierenpapillen und eine starke mechanische Behinderung ihrer Durchblutung zur Folge. In der auf diese „Frühveränderungen“ folgenden „Übergangsphase“ kommt es infolge andauernder Kontraktion der Wipfeläste der Aa. lobulares zu einer fast vollständigen Umleitung des Blutes über die Vasa recta des Nierenmarkes. Das funktionelle Korrelat besteht in einer Umstellung des Nephrons auf Wasserdiurese. Diese Rindenischämie könnte den Untergang des Hauptstückepithels und die Vermehrung des interstitiellen Binde-

gewebes auslösen oder begünstigen. Im „Spätstadium“ des zunehmenden Parenchymschwundes und der hochgradigen Ausweitung des Nierenbeckens gehen die Nierenveränderungen Hand in Hand mit einem kontinuierlichen Ab- und Umbau des Gefäßsystems, dessen funktionelle Struktur bis zur Unkenntlichkeit zerstört wird.

Summary

Unilateral hydronephrosis was produced in 59 male guinea pigs by ligating the ureter. By means of the benzidine method the vascular filling and flow through the blood vessels was studied during the sequential stages in the development of the hydronephrosis. Immediately after the application of the ligature complete renal ischemia occurred because of an ureterorenal reflex. This ischemia abated usually within the next two hours and the blood flow through the kidney returned. Urine was formed again and with it the conditions developed which presumably are related to the dilatation of the renal pelvis. Obstruction to the urinary flow and pyelectasia resulted in a flattening of the renal papillae and a severe mechanical hindrance of the circulation of blood through them. In the subsequent "transitional phase" which followed these "early changes", there was an almost complete rechanneling of the blood into the vasa recta of the medulla due to a persistent contraction of the branches of the lobular arteries. The functional correlate of these changes was the tubular diuresis of water. The cortical ischemia perhaps was responsible for the disintegration of the epithelial cells of the proximal convoluted tubule and perhaps favored the increase in interstitial connective tissue. In the "late stage", with the great enlargement of the renal pelvis and the progressive disappearance of the parenchyma, the renal changes went hand in hand with the continuous destruction and alteration of the vessels which were ultimately destroyed beyond recognition.

Literatur

- BABICS, A., u. F. RÉNYI-VAMOS: Das Lymphgefäßsystem der Niere und seine Bedeutung in der Nierenpathologie und Chirurgie, S. 163. Budapest: Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften 1957.
- BAKER, S. B.: The blood supply of the renal papilla. *Brit. J. Urol.* **31**, 53 (1959).
- BALINT, P., A. FEKETE, E. SZALAY u. I. TARABA: Der Einfluß der Narkose auf den Verlauf der akuten Niereninsuffizienz. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.* **239**, 497 (1960).
- BOEMINGHAUS, H.: Zur Frage der Hydronephrosen nichtmechanischen Ursprungs. *Dtsch. Z. Chir.* **179**, 129 (1923).
- CHIARI, H.: Nierenpapillennekrose bei Hydronephrose. *Münch. med. Wschr.* **47**, 239 (1900).
- COHNHEIM, J.: Vorlesungen über allgemeine Pathologie, Bd. 2, S. 275ff. Berlin: August Hirschwald 1882.
- DONNER, G., u. G. HOLLE: Die Crush-Niere des Meerschweinchens nach Muskelquetschung. *Beitr. path. Anat.* **119**, 2 (1958).
- EGGER, K.: Die Veränderungen des Nierenarteriensystems in der Hydronephrose. *Z. urol. Chir.* **44**, 138 (1938).
- FIDA, B.: Die Restniere nach einseitiger Nephrektomie. *Minerva med. (Torino)* **30**, 1300 (1960).
- FREY, E.: Nierentätigkeit und Wasserhaushalt, S. 12ff. u. 105ff. Berlin: Springer 1951.
- , u. J. FREY: Die Funktion der gesunden und kranken Niere, S. 13ff. u. 79ff. Berlin: Springer 1950.
- FUCHS, F.: Pyelovenöser Reflux und Hydronephrose. *Dtsch. Z. Chir.* **224**, 353 (1930).

- GOORMAGHTIGH, N.: The renal arteriolar changes in the anuric Crush syndrome. *Amer. J. Path.* **23**, 513 (1947).
- GÜNTHER, G. W.: Kalikopapillitis. *Z. Urol.* **42**, 42 (1949).
- HÖPKER, W., u. H. MEESEN: Beitrag zur Angioarchitektonik der Rattenniere und zu experimentellen Nierendurchblutungsstörungen. *Ärzt. Forsch.* **4**, 1 (1950).
- HOLLE, G.: Beitrag zur Morphologie der Vasomotorik in der Niere. Untersuchungen an der Crush-Niere des Meerschweinchens. *Virchows Arch. path. Anat.* **332**, 283 (1959).
- , u. G. DONNER: Das Gefäßsystem der Meerschweinchenniere bei akuter Blutstauung nach Venenligatur. *Virchows Arch. path. Anat.* **329**, 533 (1957).
- JUNGBLUT, P., u. G. KUSCHINSKY: Das Verhalten der Nierengefäße in den verschiedenen Stadien der Äthernarkose. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac.* **225**, 533 (1955).
- MOSES, J. B., and J. U. SCHLEGEL: Preservation of the juxtamedullary circulation following ligation of the renal artery in the rabbit. *Anat. Rec.* **114**, 149 (1952).
- NIESSING, K.: Untersuchungen zur kompensatorischen Hypertrophie der Niere. *Anat. Anz.* **95**, 31 (1944).
- Die Anpassung des Gefäßapparates der Niere während der Hypertrophie. *Morph. Jb.* **85**, 296 (1941).
- RÉNYI-VÁMOS, F., P. MAGASI u. J. BALINT: Verhalten der Nierengefäße bei experimenteller Hydronephrose. *Mag. Sebész.* **4**, 205 (1951).
- SARRE, H., u. A. MOENCH: Die funktionellen und morphologischen Veränderungen der Niere bei anhaltender elektrischer Reizung der vegetativen Nerven im Bereich des Nierengefäßsystems. *Acta neuroveg. (Wien)* **4**, 316 (1952).
- SELKURT, E.: (1) Nierenfunktion bei veränderten Kreislaufverhältnissen. In: *Pathologische Physiologie und Klinik der Nierensekretion*, S. 23. 3. Freiburger Symposium. Berlin: Springer 1955. (2) Der Nierenkreislauf. *Klin. Wschr.* **33**, 359 (1955).
- SHEEHAN, H. L., and J. C. DAVIS: Complete permanent renal ischaemia. *J. Path. Bact.* **76**, 569 (1958).
- SMITH, H. W.: *The kidney*, p. 815ff. New York 1951.
- SMITH, C. K., and M. F. OKERBLAD: Partial obstruction of the ureter. *J. Urol. (Baltimore)* **19**, 347 (1928).
- STOECKEL, W.: *Lehrbuch der Gynäkologie*, 12. Aufl. Leipzig: Hirzel 1952.
- STRONG, K.: Plastic studies in abnormal renal architecture. *Arch. Path. (Chicago)* **29**, 77 (1940).
- THELEN, A., K. ROTHER u. H. SARRE: Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der pyelonephrotischen Schrumpfnieren. *Urol. int. (Basel)* **3**, 359 (1956).
- TRUETA, J., A. E. BARCLAY, P. M. DANIEL, K. J. FRANKLIN and M. L. PRICHARD: *Studies of the renal circulation*. Oxford 1948.

Professor Dr. med. G. HOLLE

Leipzig C 1, Liebigstraße 26, Pathologisches Universitätsinstitut