

Aus dem Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie der Universität Rostock  
(Direktor: Prof. Dr. A. BIENENGRÄBER)

## **Morphologischer und fermenthistochemischer Beitrag zur Chronopathologie des akuten Nierenversagens**

Von

**J. SCHOENEMANN und A. BIENENGRÄBER**

Mit 10 Textabbildungen in 22 Einzeldarstellungen

(Eingegangen am 10. April 1962)

### **Einleitung**

Es kann im Einzelfall erhebliche Schwierigkeiten bereiten, die Frage nach der aktuellen Ursache des akuten Nierenversagens zu beantworten. Die Rekonstruktion der Kausalkette ist nur möglich, wenn es gelingt, die *zeitliche* Entwicklung der feingeweblichen Veränderungen im renalen Histiosystem bei akutem Versagen des Organs zu erfassen und die Gesamtheit der Gewebsreaktionen der Verlaufszeit und dem klinischen Befund zuzuordnen. Dieser *Zeitfaktor* hat bei der Diskussion um Morphologie und Pathogenese des akuten Nierenversagens trotz tierexperimentell gewonnener Hinweise bisher wenig Berücksichtigung gefunden. Es wird deshalb im folgenden der Versuch unternommen, Gesetzmäßigkeiten einer Chronopathologie des akuten Nierenversagens zu finden. Auf Entstehung und Ablauf des akuten Nierenversagens zu beziehende chronologische Kriterien sind theoretisch und klinisch besonders deshalb von Bedeutung, weil der resultierende Nierenschaden in der Regel kein chronisches Organleiden nach sich zieht, sondern oft in erstaunlich kurzer Zeit eine weitgehende, unter Umständen vollkommene Restitution erfährt.

### **Material und Methode**

Bei 17 Fällen von akutem Nierenversagen wurde frisch entnommenes Nierengewebe (Sektion bzw. postmortale Nephrektomie innerhalb der ersten 3 Std nach dem Tode) untersucht. Über Grundkrankheit und Todesursache unterrichtet die Tabelle.

Von beiden Nieren wurden mehrere Schnitte im üblichen Fixations- und Einbettungsverfahren hergestellt.

Histochemisch wurden die Succinodehydrogenase (SDH), die alkalische (alPh) und die saure Phosphatase (sPh) dargestellt. Die SDH-Färbung wurde nach der Methode von NEUMANN unter Verwendung von Tetrazolpurpur der Fa. E. Merck-Darmstadt durchgeführt. Die angegebene Technik wurde in allen Einzelheiten eingehalten, lediglich die anfängliche Spülung mit Leitungswasser wurde unterlassen. Die Inkubationszeit betrug 3 Std. Die alPh und die sPh wurden nach der von THOMSEN und NETZ angegebenen Methode gefärbt. Für die alPh wurde eine Inkubationszeit von 1,5 Std, für die sPh eine solche von 2 Std gewählt.

Um subjektive Fehler möglichst einzuschränken, erfolgte die Auswertung der Nierenbefunde zunächst am ungeordneten Material ohne Zugrundelegung der klinischen Angaben und der sonstigen bei der Sektion erhobenen Befunde. Die bei dieser Durchsicht gewonnenen chronologisch erfaßbaren Kriterien wurden danach den klinischen und pathologisch-anatomischen Daten gegenübergestellt.

Tabelle

Fall Nr.	Alter, Ge- schlecht	Grundleiden	Todesursache	Dauer des akuten Nieren- versagens in Tagen	Extra- korporale Dialyse
Frühstadium					
1	48 Jahre ♂	Magencarcinom, Ver- schlüßikterus, biliäre Cirrhose	Carcinose, Cholämie	fraglich	—
2	45 Jahre ♀	Choledochuscarcinom, Verschlußikterus, Operation	akute Leberdystrophie, akutes Nierenversagen	1	—
3	51 Jahre ♀	Embol. Dünndarm- infarzierung, Peritonitis	Peritonitis	2	—
Intermediärstadium					
4	30 Jahre ♂	Nekrotisierende Hautphlegmone	akutes Nierenversagen	4—5	1
5	46 Jahre ♀	Cholangitische Sepsis	Sepsis	fraglich	—
6	67 Jahre ♂	Cholostatische Hepatose, Coma hepaticum	Coma hepaticum	4—5	—
7	76 Jahre ♀	Chronische hämolytische Anämie, Apoplexie	Apoplexie	fraglich	—
8	65 Jahre ♂	Verschluß der A. femoralis, Bypass-Operation	akutes Nierenversagen	4—5	—
9	63 Jahre ♀	Mundbodenphlegmone	akutes Nierenversagen	4—6	3
10	47 Jahre ♀	Uterus myomatosus, Exstirpation, Peritonitis	Peritonitis, akutes Nierenversagen	etwa 8	—
11	60 Jahre ♀	Cholelithiasis, Cholecystektomie, Peritonitis	Peritonitis, akutes Nierenversagen	8	1
Spätstadium					
12	73 Jahre ♀	Diabetes mellitus, Barbituratavergiftung	akutes Nierenversagen, Bronchopneumonie	etwa 10	1
13	57 Jahre ♀	Essigsäure-Suicid, Verätzungen	akutes Nierenversagen, Verblutung	10	1
14	65 Jahre ♀	Blutendes Ulcus ventr., Billroth II, Peritonitis	Peritonitis, akutes Nierenversagen	16	2
Repetierendes Stadium					
15	48 Jahre ♂	Nekrotisierende Colitis	akutes Nierenversagen	20	—
16	67 Jahre ♀	Ovarialsarkom, Exstirpation	akutes Nierenversagen	38	4
17	29 Jahre ♂	Perforierte Appendicitis, Hautphlegmone, Peritonitis	Peritonitis, akutes Nierenversagen	etwa 24	—

## Ergebnisse

Gruppe 1. Frühstadium des akuten Nierenversagens  
(Verlaufsduer 1—2 Tage)

Bei diesen frühen Formen des akuten Nierenversagens pflegt das Grundleiden klinisch im Vordergrund zu stehen und die aktuelle Todesursache darzustellen, während wesentliche Auswirkungen der geschädigten Niere selten sind. Die

extrakorporale Dialyse kommt wegen des raschen Verlaufes (1—2 Tage) fast nie zur Anwendung.

**Histologische und fermenthistochemische Befunde.** *Glomerula.* Im Vordergrund steht eine unterschiedliche plasmatische Durchtränkung und Aufquellung des Mesoangium. Gelegentlich erscheint die Zahl der Kerne geringfügig vermehrt. Der Kapselraum ist von plasmatischem und granulärem eosinophilem Material angefüllt, das vorwiegend dem z. T. desquamierten Epithelbelag der trübeschwollenen Kapselblätter entstammt und auch erythrocytäre Bestandteile enthalten kann.

Beim Vergleich unmittelbar post mortem entnommenen Nierengewebes mit dem später bei der Sektion des gleichen Falles gewonnenen Material findet sich häufig im Frischmaterial eine ausgesprochene Ischämie, später dagegen eine erhebliche Blutfülle der Glomerula. Schließlich fällt die Erweiterung des Harnpols im Zusammenhang mit der Dilatation der proximalen Tubuli contorti I auf, wobei die Epithelien nach Art einer Invagination in den Kapselraum eingestülpt werden können (Abb. 1).

Die alkalische Phosphatase (alPh) und die saure Phosphatase (sPh) zeigen keine wesentliche Abweichung von der Norm. Die eosinophilen Massen im Kapselraum nehmen einen feinen körnigen Niederschlag an. Die Einstülpungen proximaler Tubulusepithelien in den erweiterten glomerulären Ausflußtrichter sind intensiv fermentaktiv wie der zugehörige Tubulus (Abb. 3 b).

Die Darstellung der Succinodehydrogenase (SDH) ergibt den Normalbefund einzelner feiner Kristalle im Glomerulum.

*Tubuli.* Der Hauptbefund betrifft die Tubuli contorti I.

An ihnen lassen sich zwei verschiedene Schäden voneinander abgrenzen, die jeweils uniform in der ganzen Rinde anzutreffen sind: eine komplett Nekrose der gesamten Tubuli contorti I mit Pyknose, Rhexis und Lysis der Kerne — und eine dystrophische Epithelalteration in allen Graden der trüben und granulären Schwellung, der Vakuolisierung und der Hydropie. Die Lumina der Tubuli contorti I sind angefüllt mit körnigem bis flockigem eosinophilem Material und desquamierten Tubulusepithelien. Hin und wieder lösen sich ganze streifen- und girlandenartige Verbände dystrophischer bzw. nekrobiotischer Tubuluszellen en bloc von der Basalmembran. Die Tubuli contorti II sind weit schwächer geschädigt. Eine Dilatation der Tubuli findet sich ausgeprägt nur in einem der Fälle (Fall 1), in den übrigen dagegen nur angedeutet. Die Henleschen Schleifen und die Sammelrohre sind intakt geblieben. Besonders in der Intermediärzone und in den Tubuli contorti II sowie vereinzelt in den Sammelrohren finden sich homogene, häufig hyaline Cylinder. Regeneratorische Erscheinungen deuten sich lediglich in einzelnen Tubuli der Mark-Rinden-Grenze in Gestalt gelegentlicher hyperchromatischer Kerne an.

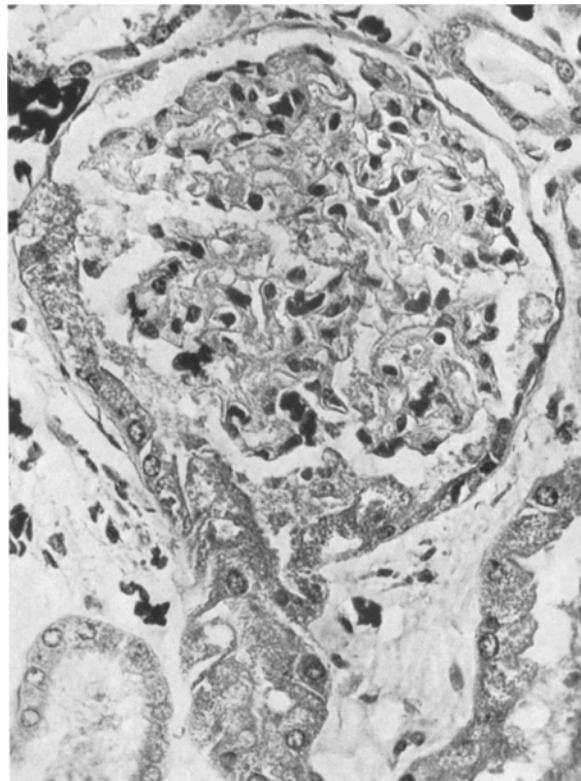


Abb. 1. Frühstadium (Fall Nr. 1). Plasmatische Durchtränkung des glomerulären Mesoangium. Eiweißdurchtritt in den Bowmannschen Kapselraum. Trübe Schwellung des Tubulusepithels mit Übergreifen auf die parietalen Kapselzellen. Epithelinvagination in den Harnpol. (Goldner-Methode. Vergr. 317fach)

Die alPh der Tubuli bietet zwei Reaktionstypen. Die komplette Epithelnekrose (Fall 3) zeigt im Bereich der Tubuli contorti I durchweg eine stark positive, im Bereich der Tub. cont. II eine etwas blassere Färbung, wobei die typische Lagerung der Reaktionsprodukte am Bürstensaum deutlich erkennbar bleibt (Abb. 2a). Geringe arealförmige Aktivitätsunterschiede finden sich ebenso wie in der gesunden Kontrollniere. Desquamativ abgeschwemmte Epithelien und zylinderartig angehäufter Cytoplasmadetritus reagieren ebenfalls positiv. Dystrophisch veränderte Tub. cont. I und II (Fall 2) ergeben ein völlig anderes Fermentbild: sie reagieren negativ, ganz vereinzelt färben sich einige Bürstensaume an (Abb. 2b). Beide Reaktionstypen lokalisieren sich gleichmäßig in der gesamten Nierenrinde. Somit bieten

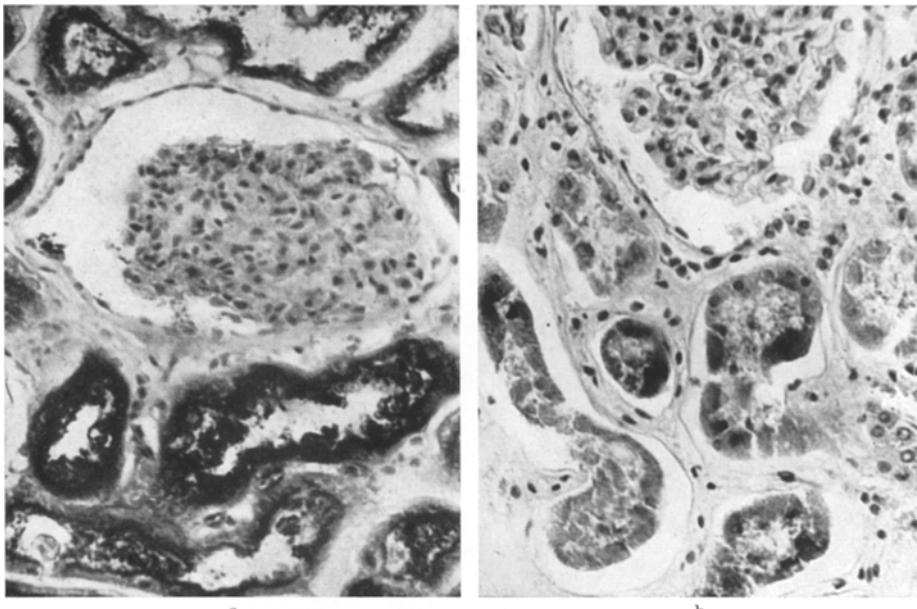


Abb. 2a u. b. Alkalische Phosphatase. a Frühstadium (Fall Nr. 3). Akute areaktive Epitheldystrophie: intensive Reaktion der Tubulusepithelien mit erhaltenem Bürstensaumzeichnung; b Frühstadium (Fall Nr. 2). Protrahierte reaktive Epitheldystrophie: hochgradige Abblässung mit einzelnen restlichen fleckförmigen Reaktionsherden, Verlust der Bürstensaumzeichnung (Vergr. 190fach)

Mark-Rinden-Grenze und äußere Markzone die deutlichste Restaktivität, ohne allerdings den regelhaften Aktivitätsgrad zu besitzen.

Für die sPh ergeben sich gleichartige Unterschiede zwischen der kompletten Nekrose und der bloßen Dystrophie des Tubulusepithels (Abb. 3).

Bei der SDH-Färbung sind die gewundenen Kanälchen beider Ordnungen dicht mit Kristallen besät, wobei allenfalls eine etwas lockere Verteilung der Körnchen in den dystrophisch alterierten Tubuli festzustellen ist, während die Verhältnisse in den nekrotischen Kanälchenabschnitten unverändert sind.

*Interstitium und Gefäße.* Das Interstitium ist ödematös durchtränkt, was mit einer erheblichen Dissozierung der Tubulusschläuche einhergehen kann. Interstitielle Zellaktivierung wird nicht beobachtet. Am Gefäßbindegewebe werden Veränderungen vermisst. Aufällig erscheinen ektatische, plasmagefüllte Venen im Nierenmark bzw. in der Intermediärzone. Sie treten besonders in Erscheinung, wenn glomeruläre Capillarerweiterungen bestehen. In diesem Falle findet sich ferner in den erweiterten Venen eine geringe Ansammlung mononukleärer Zellen, die sich im Giemsa-Präparat als lymphoide Elemente ausweisen.

Interstitium und Gefäße lassen keine alPh erkennen, lediglich die Capillaren — bevorzugt in der Mark-Rinden-Grenze — zeigen deutliche Aktivität des Endothels. Die sPh und die SDH weichen von der Norm nicht ab.

**Diskussion. Glomerula.** Blutleere der Capillaren ist vielfach als Frühsymptom und Zeichen allgemeiner Ischämie aufgefaßt worden. Wir sahen jedoch, daß unmittelbar post mortem entnommenes Nierengewebe zwar oft den bekannten Schlingenkollaps bietet, daß aber kurze Zeit später gewonnenes Nierengewebe der gleichen Fälle eine erhebliche Blutfülle aufweisen kann. Offensichtlich muß mit perimortalen häodynamischen Faktoren wie agonaler Spasmus, postmortaler Reflux u. a. gerechnet werden.

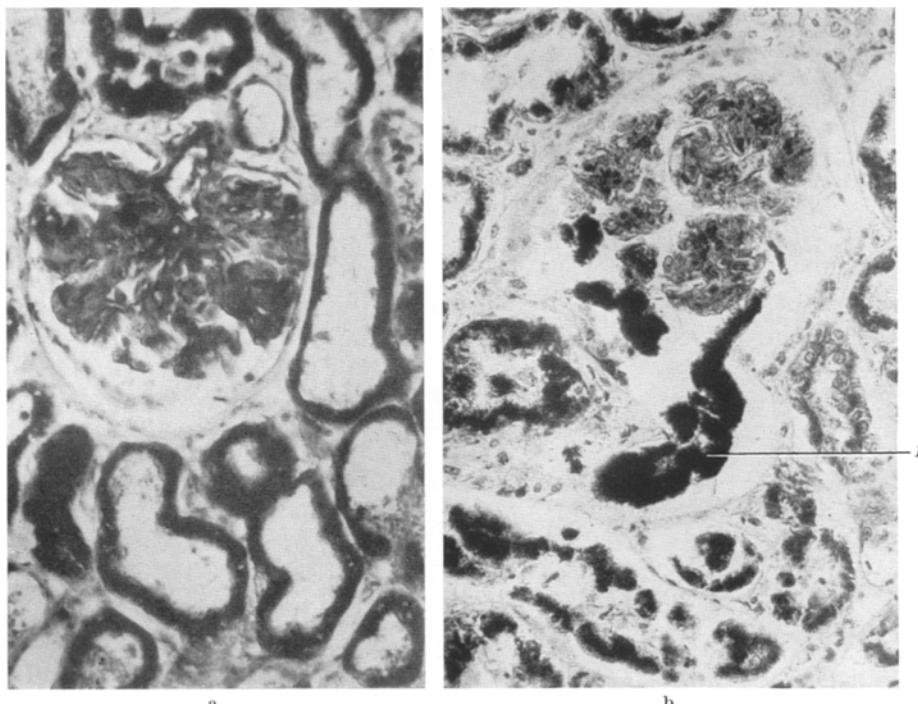


Abb. 3 a u. b. Saure Phosphatase. a Frühstadium (Fall Nr. 3). Akute areaktive Epitheldystrophie: intensive Reaktion des Glomerulum und der Tubulusepithelien; b Frühstadium (Fall Nr. 2). Protrahierte reaktive Epitheldystrophie: Abschwächung der glomerulären Reaktion, intensiv reagierendes Epithelinvaginat im Harnpol (I), hochgradige fleckförmige Abblässung der tubuloepithelialen Reaktion (Vergr. 170fach)

Die als Frühzeichen beschriebenen fibrinreichen Thromben (RANDERATH und BOHLE) wurden nicht beobachtet. Auch andere Autoren (SEVITT; SHEEHAN und DAVIS) bezeichnen sie als selten.

Proteidausgüsse der Bowmanschen Räume liegen im Frühstadium häufiger vor als in späteren Phasen. Man hat diesen Eiweißdurchtritt als charakteristisch für die glomerulonephrotische Komponente des akuten Nierenversagens angesehen (LETTERER und MASSHOFF; SEVITT). Wir selbst gewannen den Eindruck, daß das Eiweißsubstrat nur anfänglich ein glomeruläres Filtrationsprodukt darstellt, da die teilweise intensive Fermentreaktion (alPh und sPh) es später z. T. als Cytoplasmadetritus kennzeichnet.

Häufig ist die plasmatische Durchtränkung des glomerulären Mesoangium nach Art der genuinen Lipoidnephrose bzw. der „diffuse membranous nephritis“

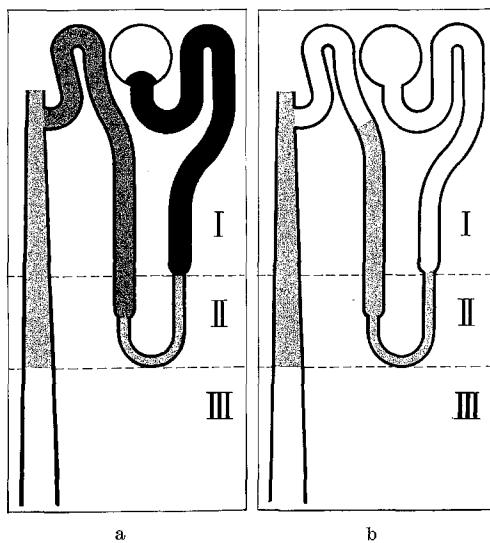


Abb. 4. a alPh. Frühstadium. Passive bzw. areaktive Tubulusdystrophie mit erhaltener Aktivität. Epithelinvagination am Harnpol. (Das Fermentbild entspricht weitgehend normalen Verhältnissen.) b alPh. Frühstadium. Aktive bzw. reaktive Tubulusdystrophie. Weitgehende Abbläsung der Tubuli cont. I und II. (I: Rinde, II: äußere, III: innere Markzone)

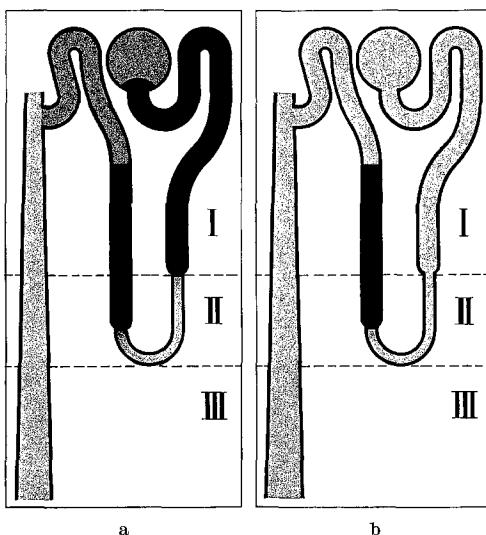


Abb. 5. a sPh. Frühstadium. Passive bzw. areaktive Tubulusdystrophie mit erhaltener Aktivität. (Das Fermentbild entspricht weitgehend normalen Verhältnissen.) b sPh. Frühstadium. Aktive bzw. reaktive Tubulusdystrophie. Abbläsung der Tubuli cont. I und II. (I: Rinde, II: äußere, III: innere Markzone)

Nach unseren Beobachtungen sind diese beiden Dystrophietypen, deren Fermentverhältnisse grafisch zur Darstellung gebracht wurden (Abb. 4—6),

(FISHER und GRUHN). Als chronopathologisches Kriterium des Frühstadiums ist dieser Befund wegen seines Vorkommens in allen Altersstadien unseres Erachtens nicht zu verwerten.

Die Häufigkeit angeschnittener Harnpole ist im Frühstadium sowie auch im folgenden Stadium größer als in späteren Phasen. Ursache dafür ist die Tubulusdilatation (s. unten), die auf den glomerulären Ausflußtrichter übergreift. Die im Frühstadium nicht selten beobachtete Epithelinvagination am Harnpol beruht auf trüber Schwellung der proximalen Tubuli (Abb. 1).

Die glomerulären Phänomene kennzeichnen sich somit als vorwiegend fakultative Erscheinungen, die allein eine sichere zeitliche Gruppierung nicht gestatten, jedoch Auskunft über die Intensität der Schädigung geben.

*Tubuli.* Im Vordergrund stehen Epitheldystrophien, die einmal hinsichtlich ihrer morphologischen und histochemischen Ausprägung, andererseits nach ihrer Lokalisation im Nephron unterschieden werden müssen: a) *passive bzw. areaktive Epitheldystrophie* (komplette Nekrose), dem Typ II von RANDE-RATH und BOHLE entsprechend, die beim Menschen und beim Versuchstier eines der grundlegenden morphologischen Substrate des akuten Nierenversagens darstellt; b) *die aktive bzw. reaktive Epitheldystrophie* (Nekrobiose), ein morphologisch vielgestaltiges Zustandsbild. Es umfaßt die Intensitätsgrade der sog. trüben Schwellung mit allen Formen der Kernläsion wie Rhexis, Pyknose und Lysis.

weniger von der Intensität als vielmehr vom chronologischen Gefälle der auslösenden Schädigung abhängig, d. h. von der Geschwindigkeit, mit der die Noxe am Nierenparenchym wirksam wird bzw. von der zeitlich gegebenen Reaktionsmöglichkeit der Zellen. Abrupte Schädigung (z. B. Abklemmung des Nierenstiels, massiver Schock) hat eine passive bzw. areaktive Epitheldystrophie zur Folge. Protrahiert eintretende Läsionen verursachen eine aktive bzw. reaktive Dystrophie; dem Epithel verbleibt eine Zeitspanne zur Reaktion auf den Schaden und zu seiner aktiven Bewältigung. Das unterschiedliche Geschehen läßt sich besonders deutlich am fermenthistologischen Verhalten ablesen. Beim plötzlichen Zelltod bleiben die Fermente unverändert darstellbar, bei der langsamer eintretenden Schädigung werden mitochondrale Matrix und Fermente bei der aktiven Zellreaktion eingesetzt und aufgebraucht und sind deshalb histochemisch kaum oder nicht mehr zu erfassen.

Es ist nicht zu erwarten, daß die desquamierten Tubuloeithelien, das granuläre Cytoplasmamaterial in den Bowmanschen Räumen und der bis in die tiefen Nephronabschnitte nachweisbare Zelldetritus, die sämtlich positive Fermentreaktion geben, noch einen intakten Mitochondrienapparat besitzen. Es muß vielmehr angenommen werden, daß infolge des plötzlichen Zelltodes die Reaktionszeit für den Einsatz der Fermentsysteme zu kurz bemessen ist. Später schwächen sich mit zunehmender Auflösung der Zelleichen die Fermentreaktionen zusehends ab.

Die Lokalisierung der tubulären Dystrophie bezieht sich bei unserem Material auf die Tubuli contorti I, daneben auf die Tubuli contorti II.

Die Ausdehnung der tubulären Schädigung hängt nicht nur von der Dauer, sondern sehr wesentlich von der Intensität der Schädigung ab und entscheidet über das klinische Erscheinungsbild. SEVITT fand bei nichturämischen Formen des akuten Nierenversagens vorwiegend fokale, bei schweren urämischen Formen ausgedehnte diffuse Epithelnekrosen, eine Beobachtung, die sich an unserem Material bestätigt findet.

Aus den Befunden des Frühstadiums lassen sich die folgenden *chronologischen Feststellungen* ableiten: a) der zeitliche Ablauf bestimmt den *Typ* des Schadens: abrupte Schädigung führt zur passiven bzw. areaktiven Dystrophie, protrahierte Schädigung verursacht aktive bzw. reaktive Dystrophie; b) Dauer und Intensität der Schädigung entscheiden über den *Ausdehnungsgrad* der tubulären Dystrophie innerhalb der Nierenrinde; c) die *Art* der Schädigung bestimmt die *Lokalisation*

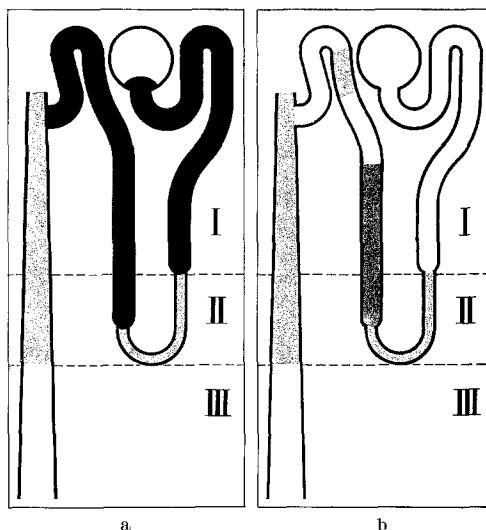


Abb. 6. a) SDH. Frühstadium. Passive bzw. areaktive Tubulusdystrophie mit erhaltenener Aktivität. (Das Fermentbild entspricht weitgehend normalen Verhältnissen). b) SDH. Frühstadium. Passive bzw. reaktive Tubulusdystrophie. Hochgradige Ablassung der Tubuli cont. I und II. Restaktivität in der Macula densa (I: Rinde, II: äußere, III: innere Markzone)

der Tubulodystrophie im einzelnen Nephron, wobei die *Schädigungsdauer* zumindest bei bestimmten Noxen mitwirkt.

*Interstitium und Gefäße.* Die Reaktion des Interstitiums und der Gefäße vollzieht sich innerhalb des Gesamtkomplexes akutes Nierenversagen in einer Stufenfolge, die für die chronologische Einordnung des Einzelfalles herangezogen werden kann. Im Initialstadium tritt — jedoch keinesfalls obligat — ein von fast allen Untersuchern bestätigtes *interstitielles Ödem* in Erscheinung (Abb. 9a), auf dessen engen zeitlichen Zusammenhang mit der frühen oligurischen Phase OLIVER hingewiesen hat. Die Mehrzahl der Autoren sieht in dem Ödem einen sekundären und fakultativen, zwar morphologisch mitbestimmenden, doch nicht allein wirksamen Faktor in der Pathogenese des Nierenversagens. Kontinuitäts trennungen der tubulären Basalmembranen mit Einflutung des Harnes ins Interstitium (ZOLLINGER, FAJERS) erwiesen sich an unserem Beobachtungsmaterial in diesem frühen Stadium als zu selten, um das z. T. erhebliche und in der Frühphase stets universale Ödem zu erklären. SCHÜSSLER sowie SARRE und MOENCH sahen einen Zusammenhang mit der ödematösen Verquellung der Gefäßwände, doch werden derartige Gefäßschäden häufig auch ohne ein interstitielles Ödem gefunden (s. auch SHEEHAN und DAVIS). Im übrigen entwickelt sich das Ödem bereits in einer Phase des akuten Nierenversagens, in der Schädigungen der Gefäßwände morphologisch noch nicht auffallen.

*Gruppe 2. Intermediärstadium des akuten Nierenversagens*  
(Verlaufsdauer 4—8 Tage)

Das Stadium entspricht klinisch dem Vollbild des akuten Nierenversagens, das in den meisten Fällen die aktuelle Todesursache bildet (Tabelle). Die extrakorporale Dialyse kann durchgeführt werden, wenn der Allgemeinzustand es erlaubt. Eine dialysebedingte Verlängerung des Krankheitsverlaufes lässt sich für unsere Fälle weitgehend ausschließen.

**Befunde.** *Glomerula.* Zu den bestehenden Veränderungen kommt eine allerdings nicht obligate Zellvermehrung der Glomerula mit Kernpolymorphie und -hyperchromasie hinzu, wodurch der Bowmansche Raum vollständig ausgefüllt werden kann. Manchmal (Fall 1) nimmt auch das Endothel des Vas afferens an der glomerulären Proliferation teil. Die färmenthistochemischen Befunde sind von denen des Frühstadiums kaum zu unterscheiden.

*Tubuli.* Dystrophische Tubulusveränderungen bestehen noch immer teils als uniforme, teils als fokale Prozesse. Eine Tubulusdilatation prägt sich in mehreren Fällen im Unterschied zum Frühstadium rein segmental aus. Sie tritt am auffälligsten in Erscheinung, wenn Epithelnekrosen fast oder weitgehend fehlen. Besonders in Bereichen mit stärkerer desquamativer Epithelnekrose besteht gelegentlich eine eindeutige Kontinuitätsstrennung der Basalmembranen. In allen Fällen finden sich die verschiedenen Formen der trüben Schwellung mit und ohne Vakuolisierung bzw. Hydropie sowie Nekrobiosen und Nekrosen. Die Alterationen zeigen sich nie in der gleichförmigen Ausbildung, die für das Frühstadium typisch ist, sondern in Form eines von Segment zu Segment wechselnden Bildes. Die nunmehr in tieferen Kanälchenabschnitten liegenden Cylinder sind hyaliner und zelliger Natur, während die flockig-granulären Formationen zurücktreten.

Als neues Element beherrscht die tubuläre Epithelregeneration das Bild (Abb. 9b). Am deutlichsten wird die Kernhyperchromasie, die Bildung mehr- oder einkerniger cytoplasmareicher Riesenzellen und einzelner Gigantokaryocyten zunächst in der Mark-Rinden-Grenze, später am gesamten Nephron. Von wenig auffälligen Zellregeneraten bis zu pilz- und knospenartigen Wucherungen finden sich alle Übergänge. Gelegentlich werden detritushaltige Cylinder von regeneriertem Epithel um- bzw. durchwachsen. Die Intermediärzone, insbesondere der Henlesche Schleifenapparat, sind die aktivsten Gebiete der Regeneration. In den

geschädigten Tubuli contorti II beginnt sich eine dünne basophil angefärbte Epithelschicht zu bilden, die gelegentlich noch nekrotische Auflagerungen besitzt. In allen Nephronabschnitten werden in unterschiedlicher Zahl Mitosen gefunden.

Bei Darstellung der alPh fällt zunächst eine segmentale Abblässung der Rinde, insbesondere der subcapsulären Gebiete ins Auge. Mark-Rinden-Grenze und äußere Markschicht erweisen sich als Zonen der größten Restaktivität. Nekrotische Tubuli contorti I ergeben eine noch relativ gute Färbung, ebenso der desquamative Epitheldetritus und die aus ihm entstandenen Cylinder. In den hydropischen und besonders in den trüb granulierten Kanälchenbezirken wird die größte Abblässung (bis auf Farbreste im Bürstensaum und in den Zellmembranen) verzeichnet. Die Epithelinvaginate des glomerulären Harnpols reagieren meist stark positiv, ebenso wie die parietalen Kapselendothelien. Die Tubuli contorti II sind wenig aktiv, häufig sogar reaktionslos, was auch für den frisch regenerierten flachen Epithelbelag zutrifft. Regeneratorisch tätige Schleifen- und Sammelrohrstücke erscheinen weitgehend inaktiv. Das Capillarendothel bietet in manchen Fällen eine deutliche Aktivitätszunahme.

Die sPh bietet keine Korrespondenz mit den erheblichen Aktivitätsverlusten der alPh. Deutlich wird allerdings auch hier ein segmental ausgeprägtes Muster abgebläster Kanälchenareale. In den desquamativ-nekrotischen Abschnitten bleibt die Färbung von regelrechter Intensität, allerdings macht die parabasale einer diffusen Fermentverteilung im Zelleib Platz. Die reepithelialisierten Bereiche der Tubuli contorti II, die knospigen Epithelproliferationen sowie die regeneratorischen Riesenzellen werden fermentenschwach, gelegentlich ganz negativ gefunden.

Die SDH-Färbung zeigt die größten individuellen Unterschiede in der absoluten Reaktionsintensität. Vom dichten Kristallbesatz der Norm bis zu hochgradiger Verarmung finden sich alle Übergänge. Die segmentale Abblässung wird in einem feiner gefleckten Muster als bei den Phosphatasen deutlich. In frischen Nekrosen ist die Kristalldichte fast normal, während degenerative Zwischenstufen den stärksten Reaktionsverlust bieten. Die Tubuli contorti II erscheinen im Gegensatz zur Norm schüttig mit Kristallen übersät. In den flachen Epithelregeneraten fehlt die Reaktion vielfach gänzlich. Auch die frischen Epithelsäume der Henleschen Schleifen sind kristallarm oder negativ.

*Interstitium und Gefäße.* Zu dem wechselnd ausgeprägten interstitiellen Ödem tritt als neues Moment eine allgemeine interstitielle Zellproliferation. Die frühesten Veränderungen sind perivenöse lympho-plasmocytäre Infiltrate, später mit histiocytärer Komponente. Darüber hinaus machen sich eine Kernpolymorphie und eine vorwiegend paravenöse diffuse Zellproliferation bemerkbar. Thrombosierung kleinerer und mittlerer Venen sind häufig. Tubulovenöse Aneurysmen ließen sich in keinem der Fälle nachweisen. Gelegentlich tritt eine auffällige capillare Endothelproliferation in Erscheinung (besonders Fall 11), wobei auch die Vasa afferentia Endothelprossungen aufweisen.

Ausnahmslos in allen Fällen sind die ektatischen Venen des Nierenmarks, insbesondere der äußeren Markzone, mit mononukleären Zellen gefüllt. Dabei ist für die chronologische Bewertung wichtig, daß im Frühstadium lediglich lymphatische Elemente, jetzt aber auch myeloische Vorstufen im Giemsa-Präparat nachweisbar sind (Abb. 10).

Bei der sPh-Färbung ist die schüttete interstitielle Zellulation leicht tingiert. Besonders paravenös erscheint der allgemein blasse Niederschlag wolkig verdichtet. AlPh und SDH bleiben gegenüber dem ersten Stadium unverändert.

**Diskussion. Glomerula.** Die Proliferation im Bereich der glomerulären Capillaren, die von fast allen Untersuchern bestätigt wird, ist gleichzeitig von einer solchen der interstitiellen Capillaren sowie der Arteriolen begleitet. Die simultane Aktivierung der Gefäßwandelemente ist als Ausdruck der Reparation der initialen Gefäßirritation anzusehen und erfolgt zeitlich stets nach dem Auftreten des tubulären Schadens.

**Tubuli.** Die ersten Zeichen der *tubulären Regeneration* sind jetzt nachweisbar. Ihr Beginn läßt sich auf den 2. oder 3. Tag festlegen, wenn auch am heterogenen Menschenmaterial keine so sicheren Angaben wie im Tierexperiment gemacht werden können. Mitosen allein sind noch keineswegs mit einer in Gang kommenden Regeneration gleichzusetzen; sie können auch Folgen toxischer Kernreizungen

(STAEMMLER) sein. Die jungen Regenerate kennzeichnen ihre Unreife durch flaches, stark basophiles Epithel, fehlende Mitochondrien (SHEEHAN und DAVIS) und durch Fermentdefekte (OLIVER). Mehr- und großkernige Riesenzellen, wie sie von der Plasmocytomniere bekannt sind, müssen bezüglich ihrer regeneratorischen Natur mit Zurückhaltung bewertet werden, da sie sich jenseits des 40. Lebensjahres in 39% aller Nieren Gesunder feststellen lassen (HARMAN und HOGAN).

Ausgangsort der tubulären Regeneration ist die Intermediärzone. Die aszendierenden Schleifenschenkel zeigen die ersten Neubildungen, dann folgen die Tubuli contorti II, noch später die Tubuli contorti I. Grundsätzlich ist der Ort der stärksten Epithelläsion nicht entscheidend für den Ausgangspunkt der Regeneration. Diese scheint vielmehr eine eigenständige Reaktion auf die allgemeine Ischämie darzustellen (FAJERS, SHEEHAN und DAVIS) und erlaubt eine weitgehend zuverlässige altersmäßige Beurteilung und Einordnung des Einzelfalles.

Die *interstitiellen* Veränderungen werden im nächsten Abschnitt (Spätstadium des akuten Nierenversagens) besprochen.

*Gruppe 3. Spätstadium des akuten Nierenversagens*  
(Verlaufsdauer etwa 10—16 Tage)

Im Spätstadium ist das akute Nierenversagen in allen Fällen klinisch dominierend und kann neben anderen Komplikationen des Grundleidens den Tod verursachen. Von einer wesentlichen Protrahierung des Krankheitsverlaufes durch die extrakorporale Dialyse haben wir uns am vorliegenden Material nicht überzeugen können. Allenfalls ist eine Phasenverschiebung aus dem Intermediärstadium in das Spätstadium denkbar.

**Befunde.** *Glomerula.* Im Spätstadium wird gelegentlich die sog. Glomerulitis gesehen. Der zellreiche kapselzählende Capillarknäuel ist allerdings kein durchgehender Befund. Selbst innerhalb des gleichen Schnittes werden erhebliche Unterschiede gefunden. Im übrigen entspricht die glomeruläre Alteration der des ersten und zweiten Stadiums. Bei stärkerer plasmatischer Durchtränkung des Glomerulum und Verquellung des Mesoangium ist die Fermentaktivität der alPh und sPh fast völlig verschwunden (Abb. 3b).

*Tubuli.* Die Destruktion der Epithelien tritt gegenüber der in Gang gekommenen Regeneration in den Hintergrund, jedoch lassen sich in den Tubuli contorti I noch immer nekrobiotische Prozesse beobachten. Die regeneratorischen Wucherungen gleichen prinzipiell denen des intermediären Stadiums. Weite Strecken des Tubulusapparates, am ausgeprägtesten wiederum die Henleschen Schleifen und die Tubuli recti et contorti II sind bereits mit frischem flachem, basophilem Epithelbelag ausgekleidet. Eine Dilatation der Tubuli — vorwiegend der Tubuli contorti I — wird wie im Intermediärstadium stets segmental angeordnet gefunden, im Gegensatz zur uniformen Verbreitung im Frühstadium. Der Tubulusinhalt gleicht dem des zweiten Stadiums, die fäden-inhomogenen, als Cytoplasmadetritus aufgefaßten Formationen des Frühstadiums im Lumen der Tubuli contorti I werden vermißt.

Bei Darstellung der alPh (Abb. 7a) wird der arealiformige Fermentdefekt in der äußeren Rindenzone deutlich, wobei sich die Segmente schärfer gegeneinander abgrenzen lassen als bei der vorigen Gruppe. Im Bereich erheblicher regeneratorischer Epithelneubildung (Fall 13) ist die Fermentinaktivität am deutlichsten. Die flachen Epithelregenerate der Tubuli contorti II gewinnen mit zunehmender Zellhöhe geringgradig an Aktivität. Die größten Fermentreste verbleiben in der Mark-Rinden-Grenze und äußeren Markzone infolge der relativ kräftigen Reaktion der Schleifen. Die Verteilung der Reaktionsprodukte innerhalb der Einzelzelle ist ungleichmäßig.

Noch weniger als für die vorige Gruppe besteht bei der sPh (Abb. 7b) eine Parallelität zu den Befunden der alPh. Wiederum zeichnet sich, vorwiegend in der subcapsulären Region, ein segmentaler Intensitätsunterschied ab. Die parabasale Cytoplasmazeichnung hat einer diffusen grobscholligen Ablagerung des Niederschlag Platz gemacht. Die regenerierten

Epithelbezirke, besonders im Bereich der Tubuli contorti II, haben an Aktivität zugenommen und stellenweise fast regelrechten Fermentbesatz erreicht.

Die SDH (Abb. 7c) zeigt in diesem Stadium des Nierenversagens die stärkste allgemeine Aktivitätsabnahme. Die fleckige Abblässung der äußeren Rindenzone tritt wiederum in einem feineren Muster als bei den beiden Phosphatasen in Erscheinung. Die Tubuli contorti II reagieren außerordentlich schwach, vielfach völlig negativ. Die vorwiegend parabasale Kristallablagerung ist aufgehoben. Die Henleschen Schleifenschenkel und die proximalen Sammelrohre ergeben eine etwas stärkere Aktivität. Der Unterschied in der Konfiguration der einzelnen Kristalle ist erheblich.

*Interstitium und Gefäße.* Ein Ödem ist nicht mehr nachweisbar. Neben einer Ektasie des venösen Capillarschenkels, besonders in der Intermediärzone, treten die bereits erwähnten perivenösen lympho-plasmocytären Infiltrate verstärkt in Erscheinung. Dazu besteht eine

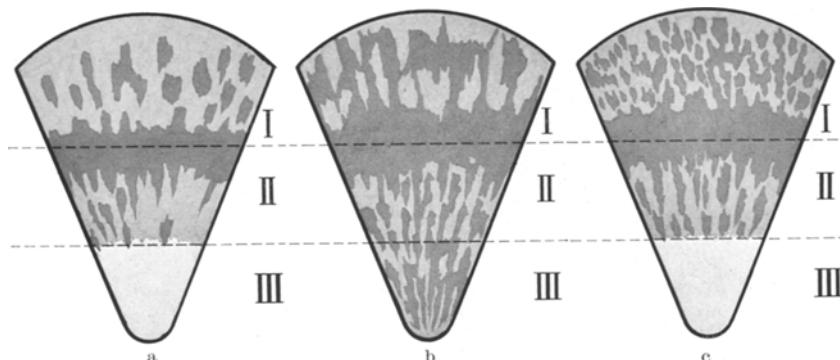


Abb. 7. a alPh. Spätstadium. Segmentale Aktivitätsunterschiede der Rinde. Größte Restaktivität in der Mark-Rinden-Grenze (I: Rinde, II: äußere, III: innere Markzone). b sPh. Spätstadium. Segmentale Aktivitätsunterschiede mit größerem Muster als bei alPh. c SDH. Spätstadium. Feineres Segmentmuster der Aktivitätsunterschiede als bei alPh

allgemeine Aktivierung des interstitiellen Mesenchyms. Die Capillaren zeigen neben allgemeiner Zellzunahme diffuse und umschriebene mehrschichtige Endothelproliferationen, ebenso gelegentlich die Vasa afferentia und die kleineren Arterien der Intermediärzone. Die lockere interstitielle Zellanhäufung der vorhergehenden Phase ist in eine dichte granulierende Zellulatation übergegangen (Abb. 9c), wobei die äußere Markzone und die Mark-Rinden-Grenze am stärksten betroffen sind. In wechselndem Maß sind den histiocytären Elementen Plasmazellen und in mehreren Fällen besondere mononukleäre Zellen beigemischt. Die Zellulation geht mit einer deutlichen Aktivitätszunahme der sPh einher. Die Reaktion der Capillaren und besonders der afferenten Arteriolen hat vorwiegend am Gefäßpol deutlich zugenommen. AlPh und SDH bieten keine Besonderheiten.

Dichte und Vielgestaltigkeit der erwähnten intravenösen mononukleären Elemente in den venösen Capillargebieten erreichen im Spätstadium den höchsten Grad. Ihre Zellformen werden durch große chromatinreiche Zellen bereichert, die häufig auch extravasal gefunden werden und den Eindruck von Blutbildungsherden machen.

**Diskussion. Glomerula.** Die glomerulären Veränderungen sind in den Abschnitten 1 und 2 besprochen.

**Tubuli.** Die Ausreifung der Regenerate beginnt mit Normalisierung der Epithelhöhe, Abschwächung der Basophilie und der Bildung fermentbeladener Mitochondrien (OLIVER). Die Synthese der sPh scheint am raschesten in Gang zu kommen, die der alPh langsamer, und am spätesten taucht die SDH auf. Die Regeneration vollzieht sich im Intermediärstadium zunächst als eine rein gestaltliche Restauration und erst im Spätstadium als eine funktionelle, mit der der Fermentaufbau parallel geht. Das geht aus der Übereinstimmung der klinischen und der histologischen Phänomene des Regenerationsvorganges hervor. Die

Phase des unreifen Regenerates entspricht dem frühen Diuresestadium mit hohem Elektrolytverlust; die Reifung des Epithels geht mit allmählicher Normalisierung der Ausscheidung und der Elektrolytkonstanten einher (OLIVER).

Unterschiedliche Angaben der einzelnen Untersucher über den Zeitpunkt der wieder-auftauchenden Fermentreaktion gehen auf unzureichende Berücksichtigung des jeweiligen Funktionszustandes des Epithels zurück. Der Wert der Fermenthistologie besteht jedoch in der Zuordnung zu einem bestimmten morphologischen und funktionellen Zustandsbild.

Die tubuläre Dilatation prägt sich im Spätstadium ausgesprochen *segmental* aus, indem sie jeweils nur einzelne Nephronenkonglomerate betrifft. Diese gegenüber dem uniformen Reaktionsbild des Frühstadiums kennzeichnende Besonderheit ist bisher unberücksichtigt geblieben. Die Deutung der Dilatation im Sinne einer intratubulären Druckerhöhung durch unselektive Reabsorption und Vermehrung des intratubulären Flüssigkeitsvolumens (BOHLE, HERFAERTH und KRECKE) kann unseres Erachtens nur in der Frühphase des akuten Nierenversagens für die Gesamtheit des Tubulussystems angenommen werden. Im Spätstadium scheint der Grad der tubulären Insuffizienz in den einzelnen Nephren zu wechseln. Ebenso prägen sich auch die Nekrose und die Regeneration der Tubuli arealweise verschieden aus (FAJERS). Entsprechend läßt auch der histo-chemische Fermentnachweis eine segmentale Ordnung erkennen. Dabei entspricht die Felderung der alPh und der sPh in ihrer Größenordnung dem Segmentmuster der Dilatation bzw. der Nekrose, während die SDH ein feineres Muster ergibt. Die segmentäre Reaktion der morphologischen und histochemischen Phänomene in der Nierenrinde läßt auf ein komplexes Geschehen (ZIMMERMANN) mit gemeinsamem Grundprinzip schließen, das in einer funktionellen Schädigung (tubuläre Insuffizienz) gesehen werden darf. Ihr morphologisches Substrat wird von Dauer, Art und Intensität der lädierenden Einwirkung bestimmt.

HOLLE spricht von einer spezifischen Reaktion des Gefäßnervensystems der Niere als Grundprinzip des periodischen Wechselspiels von Ischämie und Hyperämie, das den Segmentcharakter der Veränderungen bedingt. Bei der experimentellen Crush-Niere (DONNER und HOLLE) traten fleckige Durchblutungsstörungen mit „unvollständigen Infarkten“ in der Nierenrinde auf, denen nachweislich langfristig rezidivierende herdförmige Gefäßspasmen zugrunde liegen. Gleichartige Beobachtungen wurden von SHEEHAN und DAVIS bei intermittierender Ischämie sowie von SEVITT bei Verbrennungen erhoben. Daß die herdförmige Reaktion eine Besonderheit der Nierenrinde ist, erscheint auf Grund zahlreicher Paralleluntersuchungen an Leber, Gehirn und anderen Organen weitgehend gesichert.

*Interstitium und Gefäße.* Die im Intermediärstadium beginnende interstitielle Zellulation, deren Ausmaß mit dem Schweregrad des tubulären Schadens parallel geht, nimmt jetzt *granulomähnlichen Charakter* an und wird häufig paravenös gefunden. Vielfach wird ein Zusammenhang mit tubulovenösen Anastomosen beschrieben (ZOLLINGER, SEVITT); wir konnten jedoch lediglich Thrombosierungen der Vv. interlobares et rectae erfassen, die als Residuen solcher Anastomosen anzusehen sind. Zentrum und Ausgangspunkt der interstitiellen Proliferation ist regelmäßig die Mark-Rinden-Grenze, in der auch die tubuloepitheliale Regeneration beginnt.

Proliferative Vorgänge am Gefäßapparat werden im Intermediärstadium vorwiegend in der Mark-Rinden-Grenze, dagegen im Spätstadium am gesamten intertubulären Capillarsystem sowie an den Arteriolen beobachtet, während die

größeren Arterien unberührt bleiben. Wir halten diese in der Literatur des akuten Nierenversagens kaum gewürdigte *Capillarproliferation* für ein regelhaftes Phänomen von chronopathologischem Wert. Die Gefäßaktivierungen sind als reparative Vorgänge im Gefolge der Zell-, Faser- und Gefäßwanddystrophie zu deuten. Ödematöse Wandverquellungen der Vasa afferentia und efferentia sowie der kleineren Arterien, die noch vor einer auffälligen Aktivierung des interstitiellen Mesenchyms auftreten, sind von zahlreichen Autoren beschrieben worden.

Die mononucleären Zellen in den ektatischen Vasa recta des Nierenmarks (Abb. 10 b) bestehen jetzt vorwiegend aus *hämatopoetischen Elementen* und

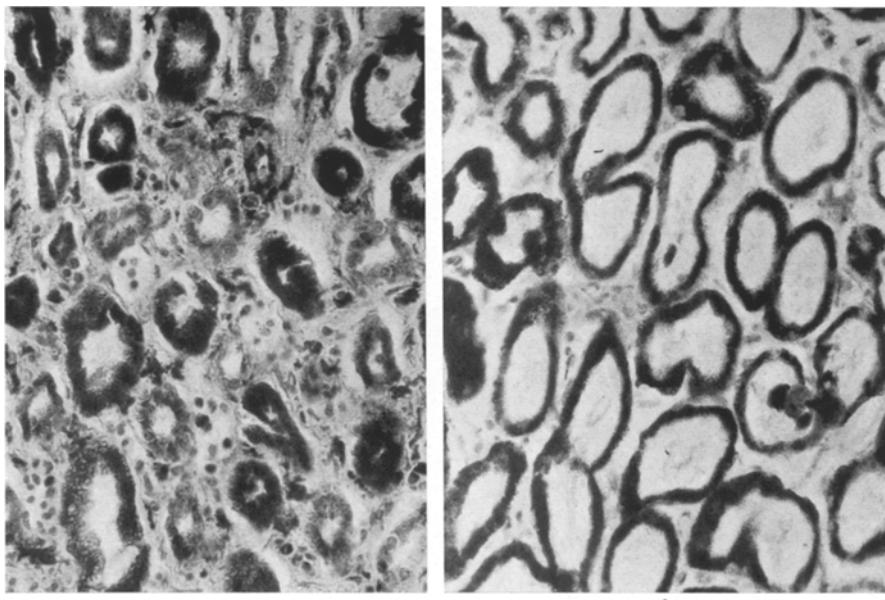


Abb. 8 a u. b. Säure Phosphatase. Repetierendes Stadium (Fall Nr. 17). Innere Rindenzone. a Segment mit fleckförmig abgebläßten dystrophischen Tubuli. Deutliche Reaktion des zellaktiven Interstitiums. b Segment mit kräftig reagierenden reifen Epithelregeneraten. Interstitium nahezu fermentnegativ (Vergr. 142fach)

solchen histiocytären Charakters (SEVITT; RANDERATH und BOHLE). In einzelnen Fällen lassen sie sich auch in den intertubulären Rindencapillaren und im Glomerulum nachweisen. Die chronologische Entwicklung und Differenzierung dieser Zelltypen erscheint uns als eines der sichersten Kriterien für die Stadienbestimmung des akuten Nierenversagens.

*Gruppe 4. Repetierendes bzw. schubweise verlaufendes Nierenversagen  
(Verlaufsdauer bis zu 38 Tagen)*

Neben den drei chronopathologisch geradlinig verlaufenden Stadien des akuten Nierenversagens wurde eine Sonderform beobachtet, die klinisch und morphologisch durch eine *diskontinuierliche* Nierenschädigung gekennzeichnet ist. Erholung und erneute Schädigung wechseln schubweise ab. Ähnliche Schübe spielen grundsätzlich auch bei den drei beschriebenen Stadien eine gewisse Rolle, doch treten sie erst bei längerem Krankheitsverlauf überzeugend in Erscheinung. Die Besonderheiten solcher Fälle halten wir für beachtenswert, zumal sie im Tierexperiment kaum berücksichtigt worden sind.

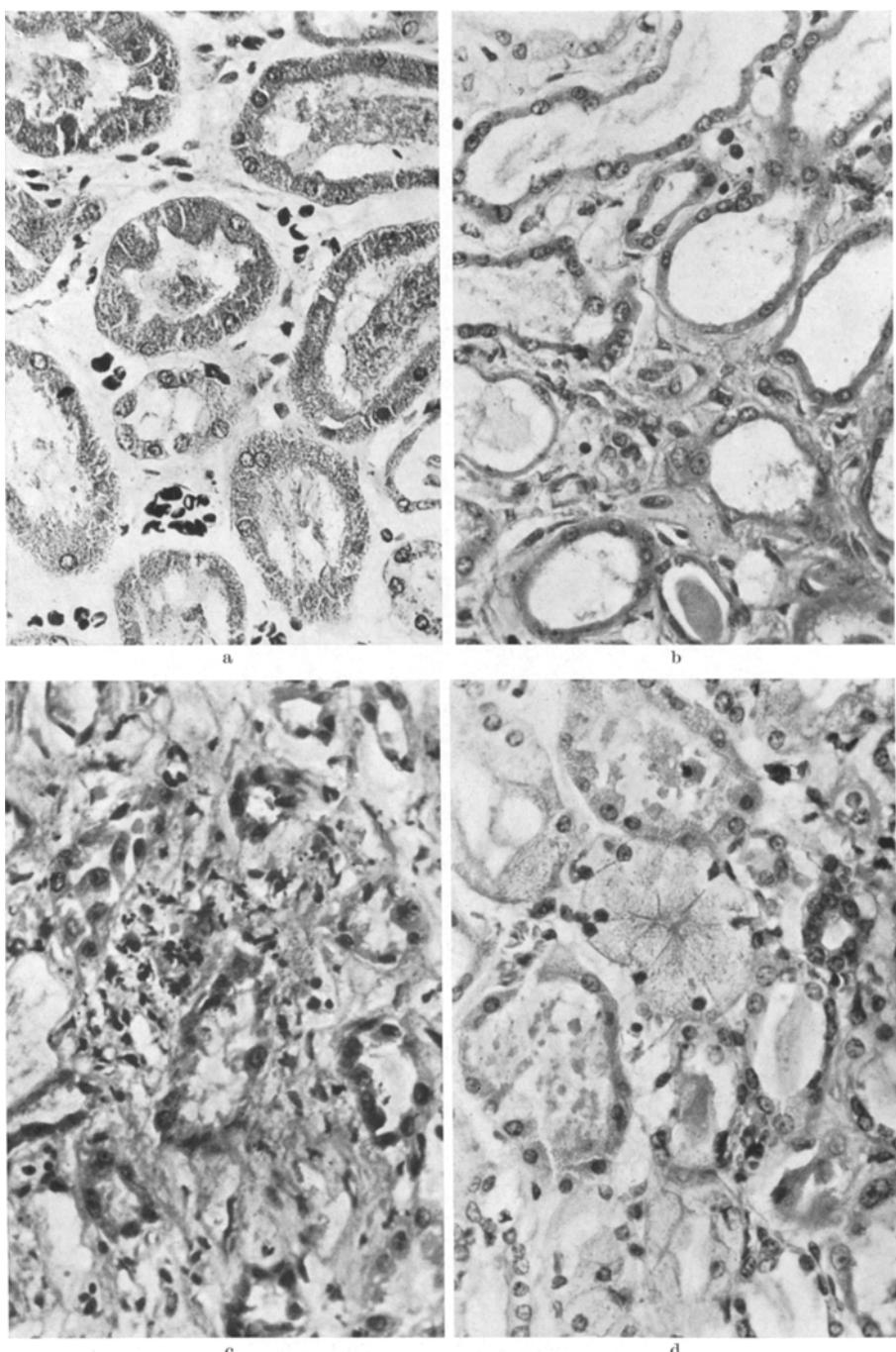


Abb. 9. a Frühstadium (Fall Nr. 1). Dystrophie und Dilatation der Tubuli. Proteidmassen in den Lumina. Dissoziierendes interstitielles Ödem. b Intermediärstadium (Fall Nr. 10). Frische Tubulusregenerate mit basophilem flachem Epithelbelag. Vereinzelt hyaline Cylinder. Beginnende interstitielle Zellproliferation. Zurücktreten des Ödems. c Spätstadium (Fall Nr. 14). Weitgehend fortgeschrittenne Regeneration der Tubulusepithelien. Zellige Aktivierung des Interstitiums. d Repetierendes Stadium (Fall Nr. 17). Nebeneinander von tubulärer Dystrophie mit Cytoplasmadeitritus, hydropischen Epithelien und frischen Regeneraten. a Goldner-, b—d HE-Färbung. Vergr. 285fach

**Befunde.** *Glomerula.* Gegenüber den bisher beschriebenen Veränderungen ergeben sich kaum neue Gesichtspunkte. Lediglich die Aktivitätsminderung der sPh-Reaktion ist besonders deutlich und geht der plasmatischen Verquellung des Mesoangium parallel. AlPh und SDH bieten nichts Neues.

*Tubuli.* Hervorstechend ist das auffällige Nebeneinander akut-dystrophischer und reparativer Reaktionen (Abb. 9d). In den Tubuli contorti I ausgeprägter als in den Tubuli contorti II trifft man auf frische Nekrosen mit geschädigten oder ganz untergegangenen Kernen sowie auf epithelentblößte Kanälchenabschnitte mit nackten Basalmembranen. Dazwischen sind hydropische Tubuluskonglomerate und solche mit trübgranuliertem und geschwollenem Epithel eingestreut. Der Grad der Tubulusdilatation wechselt von Nephron zu Nephron. Kennzeichnend ist ferner das gleichzeitige Vorliegen frischer Epithelregenerate und bereits älterer Reepithelialisierungen. Dabei geht das Ausmaß der tubulären Regeneration beträchtlich über das der anderen Stadien hinaus. Die Häufung epithelialer Mitosen, Gigantokaryocyten und mehrkerniger Riesenzellen ist auffällig.

Die Fermentreaktionen zeigen einige Besonderheiten. Die allgemeine Aktivitätsminderung der alPh erreicht ein erhebliches Ausmaß. Dabei prägt sich der Wechsel der Farbintensität der einzelnen Segmente untereinander besonders aus. Bei keiner der vorhergehenden Gruppen grenzen fermentpositive und -negative Konglomerate derart übergangslos aneinander. Die reepithelialisierten Gebiete sind häufig völlig negativ. Selbst in den einzelnen Tubulusquerschnitten wird eine unterschiedliche Fermentverteilung beobachtet, die brush-border-Zeichnung ist völlig verlorengegangen. Dieser eklatante Intensitätswechsel — am deutlichsten im Bereich der Tubuli contorti I — ist eine auffällige Besonderheit des repetierend geschädigten Parenchyms.

Die sPh verhält sich grundsätzlich gleich. Die Niederschläge erscheinen grob-schollig und nicht mehr bevorzugt parabasal lokalisiert. Der stärkste Aktivitätsverlust betrifft die innere Rindenschicht. Die Schleifenschenkel und Sammelrohre sind relativ kräftig tingiert.

Bei der SDH ist die allgemeine Aktivitätsabnahme so erheblich, daß überzeugende Reaktionsunterschiede nicht feststellbar sind.

*Interstitium und Gefäße.* Im Unterschied zum Spätstadium des akuten Nierenversagens besteht jetzt neben der erheblichen interstitiellen Zellaktivierung, die als neues Moment zugleich xanthomatöse Zellelemente besitzt, eine örtlich unterschiedliche, z. T. erhebliche ödematöse Durchtränkung, wie sie in der ersten Phase des akuten Nierenversagens gefunden wird. Von besonderem Interesse ist die Wechselbeziehung zwischen Tubulusschädigung und interstitieller Reaktion. Beide verhalten sich in ihrem Ausmaß proportional zueinander, was besonders durch die Konzentrierung der sPh in den mesenchymalen Reaktionsherden im Bereich dystrophischer Tubulusformationen deutlich wird. In leicht geschädigten oder reepithelialisierten Gebieten findet sich dagegen eine nur geringe sPh-Aktivität. Beide Zustandsbilder werden — häufig eng benachbart — in der gleichen Niere angetroffen (Abb. 8).

Die proliferative Aktivierung der Capillaren, Arteriolen und mittleren Arterien erreicht ein bisher nicht vermerktes Ausmaß. Die alPh-Reaktion der capillären und arteriellen Endothelien wird bei weitem stärker gefunden als bisher. Gleichzeitig beobachtet man frische Gefäßwandverquellungen.

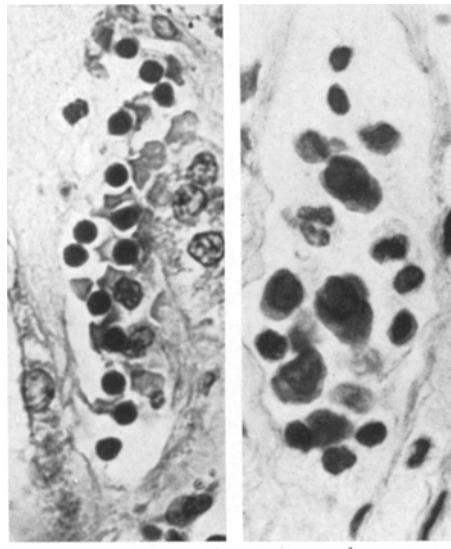


Abb. 10. a Intermediärstadium (Fall Nr. 4). Ektatische Markvene mit kleinen rundkernigen lymphoiden Zellen angefüllt. b Spätstadium (Fall Nr. 14). Neben lymphoiden Elementen treten großkernige Vorstufen der myeloischen Reihe in Erscheinung (HE-Färbung. Vergr. 855fach)

Die erwähnten „Blutbildungsherde“ sind besonders ausgeprägt, wobei die Zahl der histiocytären Elemente die der hämatopoetischen beträchtlich übersteigt. Besonders deutlich treten Sprossung und Ablösung endothelialer Deckzellen in den erweiterten Venen in Erscheinung.

**Diskussion.** Für die *Glomerula* ergeben sich keine neuen Gesichtspunkte.

**Tubuli.** Das kennzeichnende Nebeneinander der verschiedenen Schädigungs- und Regenerationsstadien, das sich bereits vom klinischen Bild her vermuten lässt, steht im Zusammenhang mit der segmentalen Reaktionsweise der Nierenrinde. Alle Zustandsbilder tubulärer Dystrophie und Reparation werden in buntem Wechsel angetroffen. Offenbar begünstigt eine diskontinuierliche Schädigung die segmentale Reaktionsweise des renalen Gefäßnervensystems. Bei jedem länger dauernden Nierenversagen ist unseres Erachtens mit einer Überschneidung destruktiver und reparativer Vorgänge zu rechnen. Andererseits verlaufen gerade solche Fälle besonders protrahiert, bei denen die Heilung durch repetierende Schädigungen verzögert, das endgültige Nierenversagen jedoch infolge der in Gang kommenden Reparation hinausgeschoben wird. Die extrakorporale Dialyse kann diesen Prozeß durchaus begünstigen (SCHOENEMANN; BIENENGRÄBER, DUTZ, PRECHT und SCHOENEMANN), was wir am vorliegenden Material nur für den Fall 16 als zutreffend angenommen haben.

**Interstitium und Gefäße.** Wie an den Tubuloepithelien, lässt sich auch am Mesenchym ein Nebeneinander verschieden alter Reaktionen im Sinne chronopathologischer Extreme bei repetierender Schädigung ablesen. Dabei verhalten sich Epithel und Mesenchym stets als eine Reaktionseinheit, wie aus der direkten Korrelation von Tubulusschädigung und interstitieller Reaktion histologisch und histochemisch hervorgeht. Die erhöhte interstitielle sPh-Aktivität in dystrophischen Tubulusregionen mit mangelhafter Fermentbeladung der Epithelien unterstützt diese Auffassung. Ähnliche Beobachtungen berichten SHEEHAN und DAVIS. Die segmental akzentuierte Schädigung führt an den Epithelien zu stärkeren Läsionen als am Interstitium, das seiner geringeren funktionellen Differenzierung entsprechend milder Formen der Dystrophie erfährt. Frühester Ausdruck der mesenchymalen Dystrophie sind plasmatische Durchtränkungen des Glomerulumgerüstes, interstitielles Ödem und Gefäßwandverquellungen. In späteren Stadien folgt eine z. T. granulomähnliche Zellproliferation, bei der resorptive Vorgänge mitbeteiligt sind, wie aus dem Auftreten lipophager Zelltypen hervorgeht. Auch am Gefäßapparat werden Veränderungen verschiedenen Alters gleichzeitig beobachtet. Massive Schäden, wie nach langdauernder totaler Nierenischämie konnten wir nicht beobachten, doch weisen nach unseren Beobachtungen die repetierenden Formen des akuten Nierenversagens die stärksten Veränderungen am Gefäßapparat auf. Die tierexperimentelle intermittierende Abklemmung des Nierenstiels (SHEEHAN und DAVIS) hat methodische Voraussetzungen, die mit den Verhältnissen einer repetierend ausgelösten Schockniere des Menschen nicht verglichen werden können.

Die Sonderform des repetierenden akuten Nierenversagens lässt somit an allen reaktiven Gewebelementen der Niere die gesamte chronologische Stufenleiter der organeigentümlichen Reaktion von der initialen Dystrophie des Frühstadiums (neuer Schub) über regeneratorische Vorgänge des Intermediärstadiums bis zu den proliferativen Spätprozessen in segmentalem Nebeneinander erkennen. Dabei ist das Ausmaß der epithelialen und mesenchymalen Proliferation erheblich

größer als bei den drei ersten Gruppen mit grundsätzlich geradlinigem bzw. kontinuierlichem Ablauf.

### Zusammenfassung

Die Analyse der histologischen Veränderungen erlaubt vier verschiedene Stadien im Ablauf des akuten Nierenversagens voneinander abzugrenzen:

1. Ein *Friühstadium*, dessen wesentliches Kennzeichen die *tubuläre Dystrophie* ist. Diese die ganze Niere gleichmäßig betreffende Veränderung kann mit erhaltenem oder mit weitgehend geschwundenem Fermentbestand oder mit tubulärer Dilatation einhergehen.

2. Ein *Intermediärstadium*, bei dem eine von der Rinden-Markgrenze ausgehende *tubuläre Regeneration* in den Vordergrund tritt. Die Epithelregenerate sind zunächst fermentnegativ und werden mit der schrittweisen Differenzierung fermentpositiv.

Die Zeichen der Epitheldystrophie werden nur noch arealweise beobachtet.

3. Ein *Spätstadium*, bei dem die *mesenchymale Reaktion* überwiegt (interstitielle Zellulation, capilläre Proliferation, intravasale Hämopoese).

Am Tubulusapparat trägt die Lokalisation aller Phänomene ausgesprochenen Segmentcharakter.

4. Eine *repetierende, bzw. schubweise verlaufende Form des akuten Nierenversagens*, deren Eigenart im wesentlichen in einem Nebeneinander von Destruktion und Reparation besteht.

### The morphology and enzyme — histochemistry of acute renal failure

#### Summary

In the course of acute renal failure four histologic stages may be differentiated:

1. An *early stage* characterized by *tubular dystrophy*. This change, involving uniformly the whole kidney, may occur with preservation or with extensive loss of the enzymes or with tubular dilatation.

2. An *intermediary stage*, in which a *tubular regeneration*, arising in the cortico-medullary zone, becomes prominent. At first, the regenerating epithelium is enzyme-negative; later during progressive differentiation it becomes enzyme-positive. The epithelial dystrophy is focal.

3. A *later stage*, in which the *mesenchymal reaction* predominates (increase in interstitial cells, capillary proliferation, intravascular hematopoiesis). These changes are localized segmentally around the tubules.

4. A *repeating form of acute renal failure*, characterized by simultaneous necrosis and repair.

### Literatur

BIENENGRÄBEE, A., H. DUTZ, K. PRECHT u. J. SCHOENEMANN: Probleme der extrakorporalen Dialysebehandlung bei Nierenkranken unter besonderer Berücksichtigung pathomorphologischer Nierenveränderungen. *Z. ges. inn. Med.* **14**, 577 (1961).

BOHLE, A., C. HERFARTH u. H.-J. KRECKE: Beitrag zur Morphologie der Niere bei akutem Nierenversagen. *Klin. Wschr.* **38**, 152 (1960).

DONNER, G., u. G. HOLLE: Die Crush-Niere des Meerschweinchens nach Muskelquetschung. *Beitr. path. Anat.* **119**, 119 (1958).

- FAJERS, M. C.: Experimental studies in hemoglobinuric nephrosis. (1) Part I: Acta Soc. Med. Upsaliensis **63**, 225 (1958). — (2) Part II: Acta path. microbiol. scand. **46**, 17 (1959). — (3) Part III: Acta path. microbiol. scand. **46**, 177 (1959).
- FISHER, E. R., and J. GRUHN: Histochemical observations concerning some renal enzymes in nephrotoxic nephrosis in the rat. Arch. Path. **64**, 664 (1957).
- HARMAN, J. W., and J. M. HOGAN: Multinucleated epithelial cells in the human kidney. Arch. Path. **47**, 29 (1949).
- HOLLE, G.: Beitrag zur Morphologie der Vasomotorik in der Niere (Untersuchungen an der Crush-Niere des Meerschweinchens). Virchows Arch. path. Anat. **332**, 283 (1959).
- LETTERER, E., u. W. MASSHOFF: Über erythrolytische Nephrose. Virchows Arch. path. Anat. **17**, 56 (1949).
- NEUMANN, K. H.: Eine neue Methode zur histochemischen Lokalisation des Bernsteinsäure dehydrierenden Fermentes Succinodehydrogenase. Klin. Wschr. **30**, 605 (1952).
- OLIVER, J.: Correlations of structure and function and mechanism of recovery in acute tubular necrosis. Amer. J. Med. **15**, 335 (1953).
- RANDERATH, E., u. A. BOHLE: Morphologische Grundlagen akuter extrarenal bedingter Nierenfunktionsstörungen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **65**, 250 (1959).
- SARRE, H., u. A. MOENCH: Funktionelle und morphologische Veränderungen der Niere durch chronischen Nervenreiz. Z. ges. exp. Med. **117**, 49 (1951).
- SCHOENEMANN, J.: Perakute anaphylaktische Glomerulonephritis in Kombination mit erythrolytischer Nephrose nach 2,4-Diaminoazobenzol-N 4-sulfamilamid (Prontosil). Allergie u. Asthma **7**, 124 (1961).
- Nierenbefunde nach mehrfacher extrakorporaler Dialyse. Verh. dtsch. Ges. Path. **45**, 313 (1961).
- SCHÜSSLER, H.: Beitrag zur Morphologie der Hämolyse- und Crush-Niere. Frankfurt. Z. Path. **67**, 196 (1956).
- SEVITT, S.: Distal tubular and proximal tubular necrosis in the kidneys of burned patients. J. clin. Path. **9**, 279 (1956).
- Distal tubular necrosis with little or no oliguria. J. clin. Path. **9**, 12 (1956).
- SHEEHAN, H. L., and J. C. DAVIS: Renal ischaemia with good reflow. J. Path. Bact. **78**, 351 (1959).
- — Intermittend complete renal ischaemia. J. Path. Bact. **79**, 77 (1960).
- STAEMMLER, M.: In E. KAUFMANN, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin: W. de Gruyter 1957.
- THOMSON, K., u. L. NETZ: Über Fermentaktivität in Hofbauer-Zellen. Arch. Gynäk. **185**, 794 (1955).
- ZIMMERMANN, H.: Über die Erholungszeit der postischämischen Schwellung, Atrophie und Dilatation der Nierenhauptstücke. Verh. dtsch. Ges. Path. **44**, 299 (1960).
- ZOLLINGER, H. U.: Anurie bei Chromoproteinurie (Hämolyse-Niere, Crush-Niere). Stuttgart: Georg Thieme 1952.

Prof. Dr. A. BIENENGRÄBER,  
Rostock, Strempelestr. 14, Pathologisches Institut der Universität