

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg
(Direktor: Prof. Dr. H.-W. ALTMANN)

Studien über die Folgen einer vorübergehenden experimentellen Nierenischämie

I. Die morphologischen Veränderungen des akuten Schadens und ihre funktionelle Deutung*

Von

H. CAIN und ST. FAZEKAS

Mit 11 Textabbildungen

(Eingegangen am 20. Dezember 1962)

Das akute Nierenversagen lässt sich trotz unterschiedlicher äußerer Ursachen rein klinisch als ein recht einheitliches Syndrom definieren (SARRE, WOLLHEIM, REUBI). Demgegenüber gehen die Vorstellungen über das maßgebliche pathogenetische Wirkungsprinzip noch weit auseinander. Das kommt schon allein in der differenten Nomenklatur zum Ausdruck. Eine Ursache dafür mag die immer wieder betonte merkwürdige Diskrepanz zwischen Schwere der klinischen Manifestation und z. T. nur wenig eindrucksvoller Abwandlung des histologischen Bildes sein.

Zwar sind in letzter Zeit wichtige Einzelbefunde, wie z. B. die Tubulusektasie, einem besseren Verständnis als vorher zugeführt worden (RANDERATH und BOHLE, BOHLE u. Mitarb., ALTMANN, ROTTER, LAPP und ZIMMERMANN). Doch ist auf die entscheidende Frage nach der Ursache der Oligurie und Anurie bis jetzt von morphologischer Seite eine befriedigende Antwort nicht gefunden worden. Dabei interessiert der Sitz der verantwortlichen Strukturläsion (präglomerulär, glomerulär, postglomerulär ?) ebenso wie die nähere Eigenart solcher Prozesse.

Um nun in dieser Frage zu einer eigenen Meinung zu gelangen, haben wir experimentelle Nierenstielabklemmungen, wie früher schon LITTEN, BADENOCH und DARMADY, OPITZ, ROTTER und HILSCHER, ROTTER, LAPP und ZIMMERMANN sowie LIGNITZ vorgenommen. Freilich stellt solche Maßnahme nur eine Art Modellversuch für manche Formen der postoperativen Nierenschädigung dar. Die dabei auftretenden cytomorphologischen Veränderungen dürfen gewiß nicht in allem mit der Kollapsniere des Menschen schlechthin identifiziert werden. Dennoch glauben wir, mit dieser Methode einige allgemeine, pathogenetisch wichtige Gesichtspunkte der postischämischen Niereninsuffizienz erarbeiten zu können, die zudem für die allgemeine Zellpathologie von Interesse sind.

Zwei Dinge müssen im Vordergrund stehen, einmal das Nephron als Ganzes und zum andern die Feinstruktur seiner Untereinheiten. Bei den zelligen Bestandteilen sind ihrer Folgen wegen jene Schäden am wichtigsten, die zur Dehydratation oder zum Zellhydrops führen und in die Koagulationsnekrose oder in die Cytolyse

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft

münden können. Aus dem Zelltod resultiert ein Zellverlust und damit eine Lücke im Verband. Deshalb muß das weitere Schicksal davon abhängen, ob überhaupt und in welchem Ausmaß und Zustand Zellen erhalten bleiben, die eventuell die Rolle eines Regenerationsblastems zu übernehmen in der Lage sind. Im Ablauf der gesetzten Veränderungen überschneiden sich also zwei Prozesse: Zelluntergänge und Zellneubildungen. Beide lassen sich zeitlich nicht immer scharf voneinander trennen.

In der vorliegenden Arbeit soll das gestaltliche Bild des akuten Schadens besprochen werden. Die Darstellung der postischämischen Restitution bleibt spätere Veröffentlichungen vorbehalten.

Beobachtungsgut und Untersuchungsart

Ausgewertet wurden die Befunde an 100 Albinoratten (δ , 3—6 Monate alt, 200—250 g schwer). Die Tiere waren unter gleichen Bedingungen (Raumtemperatur, Lichtverhältnisse, Käfigmaterial und -größe, Ernährung) gehalten worden.

Zur Erzeugung einer einseitigen absoluten Nierenischämie haben wir in Äthernarkose den linken Nierenstiel 60 min lang abgeklemmt und das Organ zusätzlich dekapsuliert, um eine etwaige Kollateralversorgung über die Kapselgefäße auszuschließen. Einige Tiere wurden unmittelbar nach einstündigiger Ischämie durch Nackenschlag getötet. Bei den anderen Versuchsgruppen (je 3—5 Ratten) betrug die postischämische Wiederdurchblutung (= Manifestation) jeweils 15 min, 3, 6, 12, 24 Std, 1,5—2—2,5—3—3,5—4—5—7—8 Tage sowie 2, 3 und 5 Wochen.

1. Histologie. Fixierung des lebensfrischen Gewebes in 10%igem Formalin. Außerdem wurde immer ein Teil in folgendem Gemisch fixiert (48 Std bei -7°C): Alk. abs. 50,0 cm³, Kaliumbichromat 3% 50,0 cm³, Formol 40% 20,0 cm³, Eisessig 6 cm³, Sulfosalicylsäure 2 g, Pyridin 10 cm³.

2. Histochemie. Succinodehydrogenase-Reaktion (PEARSE), 5-Nucleotidase (WACHSTEIN und MEISEL), alkalische Phosphatase (GOMORI), Akridinorange-Fluorochromierung, PAS.

3. Tubulometrie. Bei zehn Versuchsgruppen mit Überlebenszeiten von 12 Std bis zu 7 Tagen wurden die Flächen jeweils 20 quergetroffener Kanälchen aus vier hintereinander folgenden Nephronabschnitten (Tub. cont. I, Tub. rect. I, Tub. rect. II, Tub. cont. II) planimetrisch ermittelt (Mikroplanimeter nach CASPERSSON). Dabei haben wir nur Nephrone berücksichtigt, deren Dimensionen vom Normalbild abweichen und deren Kanälchen mit kontinuierlicher Epithelauskleidung versehen waren. Wir verzichteten bewußt auf Messungen maximal erweiterter Tubuli und wählten vielmehr lediglich solche, die eher gering als stark dilatiert schienen, aus. Die Berechnung der vom Bürstensaum entblößten Epithelfläche erfolgte durch Subtraktion der Lumenfläche vom Gesamtquerschnitt (gegeben durch die äußere Zirkumferenz der Basalmembran). Als Kontrolle diente die Niere eines gesunden Tieres, deren Hauptstückepithelien aus Gründen einer exakten Vergleichsmöglichkeit mit den geschädigten Nieren ohne Bürstensaum gemessen wurden.

Ergebnisse

I. Histologie und Histochemie

1. Arterielles System. Die ersten Veränderungen finden sich bereits unmittelbar nach einstündigiger Ischämie. Sie bestehen in beträchtlichen ödematösen Auflockerungen der Umgebung der Arteriae renulares. Offensichtlich handelt es sich dabei um ein akutes Lymphödem infolge mechanischer Behinderung des Abflusses. Es bildet sich regelmäßig schon innerhalb der nächsten 3 Std vollständig zurück.

An der Arterienwand selbst werden Strukturveränderungen erst einige Zeit später sichtbar. Manche Aa. renulares, arciformes und corticales radiatae zeigen

nach 12stündiger Manifestation (= Dauer der Wiederdurchblutung) eine Aufrichtung ihrer Endothelien zu einem palisadenartigen Kranz um das mehr oder minder weite Lumen. Die Kerne haben wenige grobe Chromatinbalken, zwischen denen runde Flüssigkeitsräume liegen. Gelegentlich ist auch der Cytoplasma-

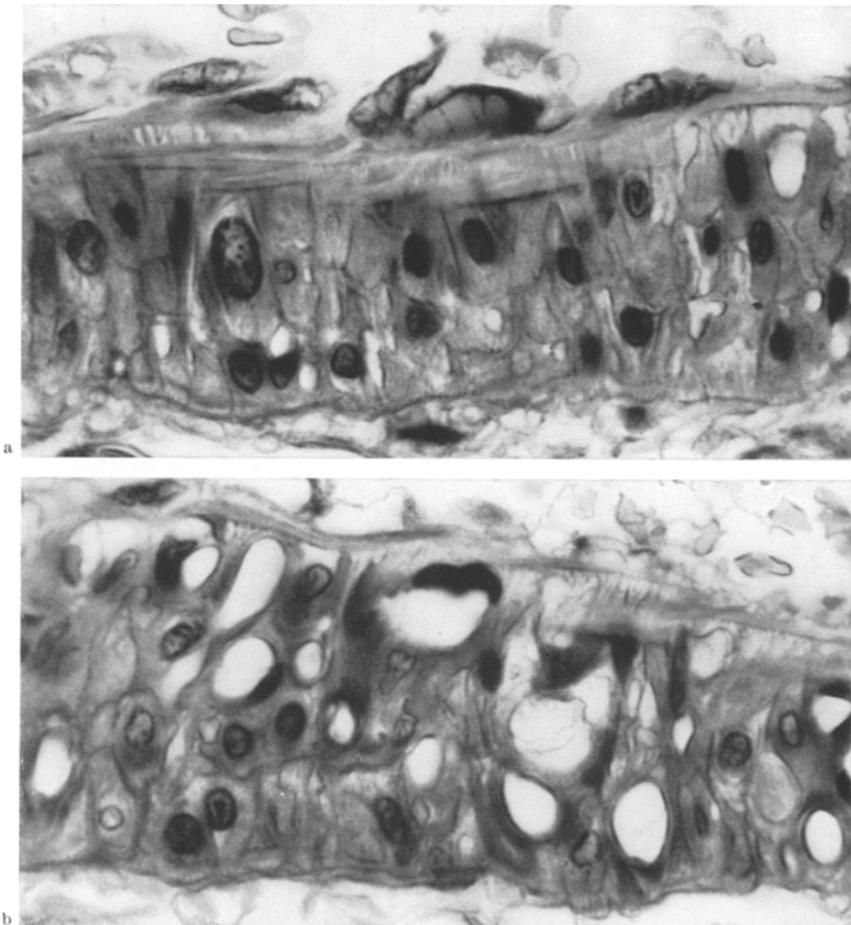


Abb. 1a u. b. Mittlere intrarenale Arterie, 2. Tag der postischämischen Wiederdurchblutung, Goldner, 1500fach. a Endothelkerne z. T. hydropisch, glatte Muskelzellen z. T. verdichtet; b blasige Umwandlung glatter Muskelzellen

leib hydropisch geschwollen. Einzelnekrosen führen bisweilen zu Unterbrechungen der Kontinuität des Endothelverbandes. Die mittleren und äußeren Wandsschichten sind aufgelockert, die PAS-positiven pericellulären Fibrillen verbreitert. Manche Muskelzellen zeigen Verdichtungen ihres Cytoplasmas und ihrer Kerne. Andere sind aufgehellt, flüssigkeitsreich und durch einen zunehmenden Schwund ihrer Plasmastrukturen in helle blasige Gebilde (mit gleichsinnig aufgehelltem oder gegensinnig verdichteten randständigen Kern) umgewandelt (Abb. 1). Beide Veränderungen sind rückbildungsfähig, können aber ebenso gut in die Cytolyse bzw. in die Koagulationsnekrose münden.

Einige Arterien gleichen Kalibers zeigen von vornherein eine stärkere, entweder sektorförmige oder totale und dann mit einer Einengung der Lichtung einhergehende Homogenisierung ihrer Wand (bei Goldner entweder gleichmäßig grün bzw. rot, oder in einem grünen Grundton des Ödems rötlich- bzw. schmutzigbraun gefleckte Bezirke, Fibrinfärbung fast immer negativ, PAS-Reaktion stark positiv, bei AO-Fluorochromierung schwache Grünfluorescenz). Diese Befunde dokumentieren einmal eine Imbibition der Arterienwand mit Serumglykoproteiden und zum anderen Einzelnekrosen glatter Muskelzellen.

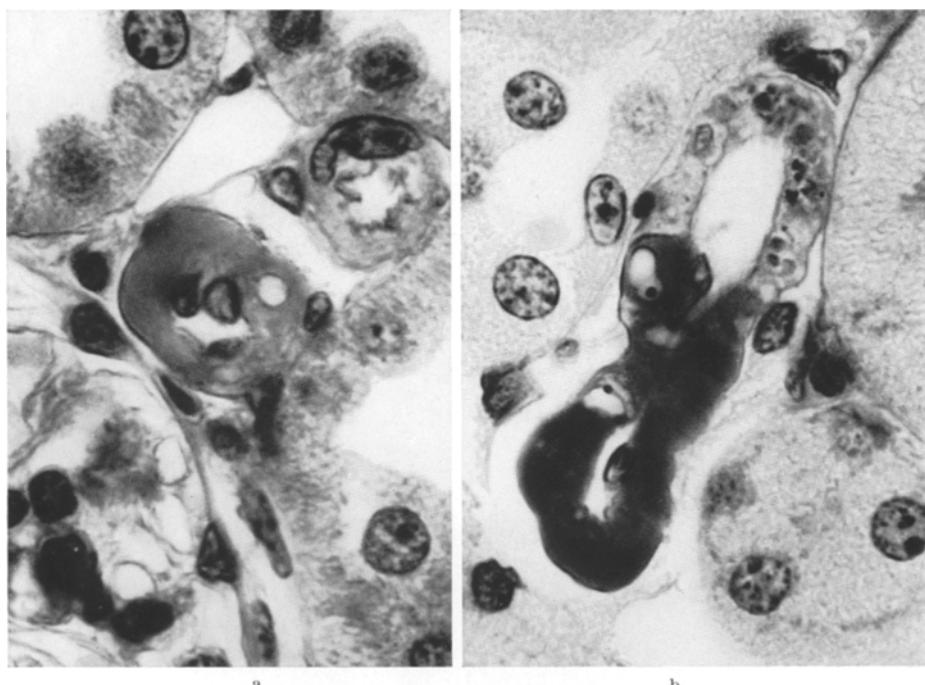


Abb. 2a u. b. Vas afferens nach 12stündiger Wiederdurchblutung, 1500fach. a Diffuse Wandinsudation, Goldner; b fleckförmige Ansammlung von Serumglykoproteiden in der Wand (untere Hälfte), Muskelnekrosen (obere Hälfte)

All die geschilderten Strukturveränderungen der Aa. renculares und corticales radiatae nehmen bis zu einer Manifestation von 24 Std noch weiter zu, ohne jedoch zur Entwicklung größerer, flächenhafter Wandnekrosen zu führen. Nach 2 Tagen sind sie merklich, nach 3 Tagen praktisch völlig zurückgegangen. Dafür sind die Kerne der erhaltenen Muskelzellen und Endothelien vielfach vergrößert und z. T. stark deformiert. Zwischen dem 3. und 4. Tag treten in der glatten Muskulatur und am Endothel reichliche Mitosen auf. Narbige Vorgänge haben wir nie beobachtet.

Die *Arteriolae afferentes* zeigen bereits nach 6stündiger Wiederdurchblutung oft eine so hochgradige Verbreiterung ihrer Wand (bei gleichartigen Farbreaktionen), daß dadurch das Lumen zu einem schmalen Spalt eingeengt oder völlig verlegt wird (Abb. 2). Auch das Vas efferens ist gelegentlich, wenn auch geringer, betroffen. Manchmal schimmern durch die derart aufgetriebene Arteriolenwand

die Kerne erhaltener glatter Muskelzellen hindurch. Sie sind regelmäßig vergrößert und dabei teils eingekerbt, teils mit Ausbuchtungen versehen. Im Lumen sieht man zuweilen Aggregate von Erythrocyten, mitunter auch kleine Thromben.

Zwischen 12 und 24 Std Manifestationszeit liegt der Höhepunkt der Veränderungen sowohl in bezug auf die Menge der befallenen Arteriolen, wie auf den Schweregrad. Danach klingt die Wandaufquellung rasch wieder ab. Mit dem Rückgang des Ödems wird eine Zell- und Kernvergrößerung, aber auch eine echte Hyperplasie der juxtaglomerulären Zellhaufen an den zuführenden Arteriolen deutlich, so daß sie jetzt leicht aufzufinden sind. Das gleiche gilt für die von BECHER so benannten paraportalen Zellgruppen.

Alle beschriebenen Arterien- und Arteriolenprozesse sind umschrieben und fleckförmig verteilt. Manche Renkuli sind davon völlig ausgespart. Die innere Rindenzone scheint stärker alteriert als die corticalen Abschnitte. Dort, wo die meisten und zugleich die stärksten Arteriolenverquellungen vorhanden sind, findet man fast immer entsprechende Wandschädigungen an den vorgesetzten Aa. corticales radiatae und arciformes.

2. Die Glomerula sind in den ersten 3 Std der Manifestation unterschiedlich groß. Im Bowmanschen Kapselraum ist oft eine verstärkte Ansammlung homogener Eiweißsubstanzen zu bemerken. Sie verhalten sich färberisch und histochemisch genauso wie das Bluteiweiß (PAS-positiv, bei Goldner hellgrün, bei Pearse orange-farben und im UV-Licht von bläulich-grüner Fluorescenz). Meist ist außerdem, wenn auch in viel geringerer Menge, teils körniges oder scholliges, teils schaumig-wabig strukturiertes Deckzellen-Eiweiß (bei Pearse gelbbräunlich) mit vorhanden. Von der 3. Std an bemerkt man ziemlich häufig eine Verlagerung von Epithelien aus dem infraglomerulären Abschnitt des proximalen Konvolutes in den Bowmanschen Kapselraum hinein. Während Bluteiweiß in der Bowmanschen Kapsel schon nach 6 Std, erst recht nach 12 Std nur noch geringgradig nachweisbar ist, nimmt die Tubulusepithelverschiebung bis zu 12 Std zu und schwindet erst nach 24 Std wieder. Zwischen 12 und 24 Std sieht man an solchen Glomerula, deren Vasa afferentia stärker verquollen sind, einen Kollaps einzelner Schlingen (Abb. 3a). Andere Capillaren haben eine drahtschlingenförmig verbreiterte Wand (verstärkte PAS-Reaktion, schwache Grünfluorescenz mit Akridinorange, Abb. 3b und c) und enthalten im Lumen Erythrocytenaggregate, die manchmal von eingedickten Bluteiweißmassen umgeben werden. Auch diese Prozesse sind rückbildungsfähig. Bereits am 3. Tage findet man nur noch vereinzelt glomeruläre Schlingen- und Blutverteilungsänderungen.

Die Alteration der Glomerulumcapillaren wird von den Deckepithelien mit charakteristischen Reaktionen beantwortet. Sie äußern sich nach 12stündiger Manifestation in einer beginnenden und nach 24 Std in einer mächtigen Zunahme der Kerngröße sowie in einer vorwiegend amitotischen numerischen Kernvermehrung (Abb. 4). Manche der vergrößerten Kernkörperchen sind randwärts verlagert oder sogar ganz an die hier etwas eingedellte Kernmembran herangezogen (Abb. 5, links oben). Andere Nucleolen sind durch breite Ausläufer mit der Kernmembran verbunden (Abb. 5, rechts oben). Viele Kerne enthalten mehrere Membraneinfaltungen, wodurch ein sägezahnartiges Aussehen entsteht (vgl. NOLTENIUS), andere eine lange und schmale, in der nuclearen Längsrichtung

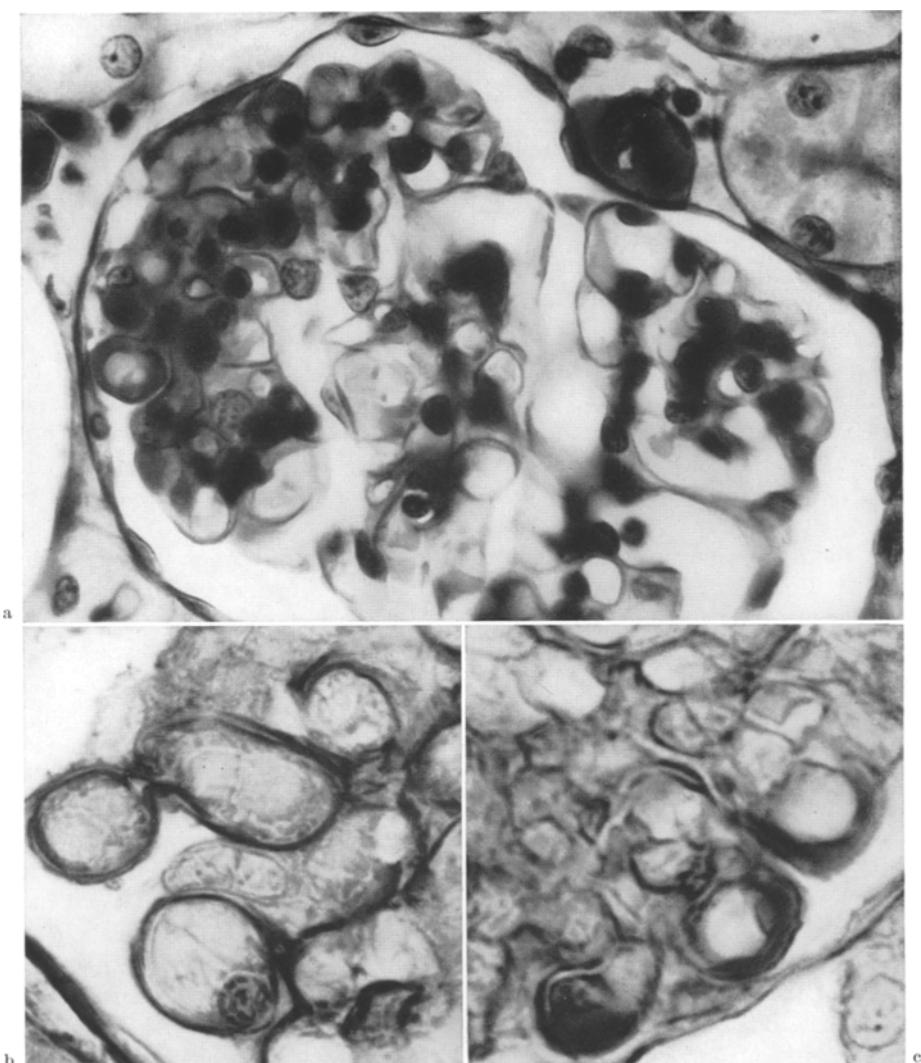


Abb. 3a—c. Glomerulum nach 12stündiger Wiederdurchblutung. a Pearse, 960fach. Vas afferens stark verquollen (PAS-positiv), Capillarschlingen z. T. kollabiert (links); b PAS, 2000fach, geringe Verbreiterung der Capillarwand; c PAS, 2000fach, stärkere Wandverbreiterung (rechts unten)

verlaufende Kerbe, die ihnen ein kaffeebohnenartiges Aussehen verleiht (Abb. 5, unten).

3. Tubulusapparat. Unmittelbar nach 60 min langer Ischämie findet sich an vielen Tubuli im Stratum labyrinthicum eine geringe Vergrößerung der inneren Kanälchenzirkumferenz (also eine geringe Erweiterung der Kanälchenlichtung), ohne daß dabei auch die äußere Zirkumferenz der Basalmembran (d. h. der Gesamtquerschnitt der Tubuli) vergrößert ist. Die Lumendilatation geht zu diesem Zeitpunkt auf eine Abflachung und auf einen beginnenden, partiellen Verlust des Bürstensaums zurück. Im Lumen liegen bröckelige, oft feinfädige, gelegentlich

körnige Massen (bei Goldner grün, mit v. G. hellgelb, mit PAS hellrot). Bei der Pearse-Methode erscheinen sie größtenteils in dem gleichen cyclamenfarbenen Rotviolettt, in dem der Bürstensaum intakter Tubulusepithelien dargestellt ist. Für die Bürstensaumnatur zahlreicher Bröckel spricht ferner die positive Phosphatase- und Nucleotidase-Reaktion. Andere, mehr schaumig-wabige Massen im Kanälchenlumen sind jedoch Phosphatasen-negativ und bei Pearse hellgelb bräunlich (wie das Cytoplasma der Tubuluszellen) gefärbt. Das Blut-eiweiß ist durch eine orangerote Farbe leicht davon unterscheidbar. In einer Zone zwischen Stratum labyrinthicum und subcorticale sind die Tubulusepithelien mit zahlreichen Eiweiß-tropfen angefüllt.

15 min nach Beginn der postischämischen Wieder-durchblutung treten in den Zellen mancher Tubuli contorti I umschriebene, den verdichten-ten Kern eindellende hydropische Vacuolen auf (Abb. 6). Der Bürstensaum enthält jetzt noch gröbere Lückenbildungen und erscheint unregelmäßig verkleinert. An anderen gewundenen Hauptstücken, besonders aber an den Mittelstücken, führt eine zunehmende Cytoplasmahydratation zur Entwick-lung sog. Kuppenblasen, die sich — birnen- oder ballonförmig in das Kanälchen-

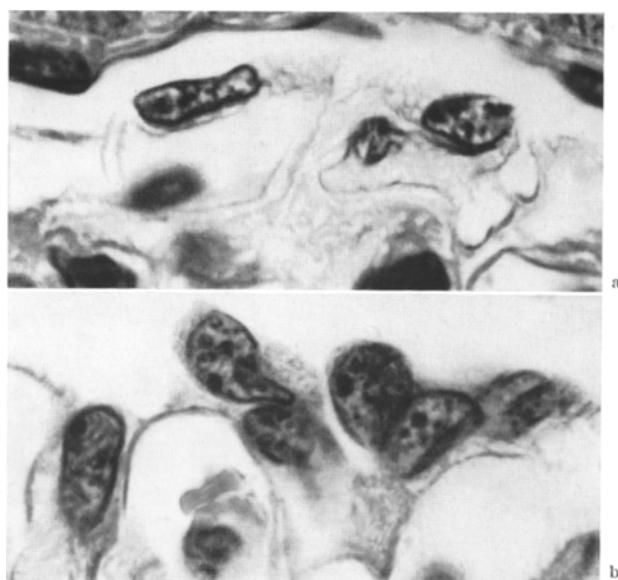


Abb. 4 a u. b. Glomerulumdeckzellen, H.E., 2000fach. a Normale Vergleichsniere; b nach 24 Std Manifestation

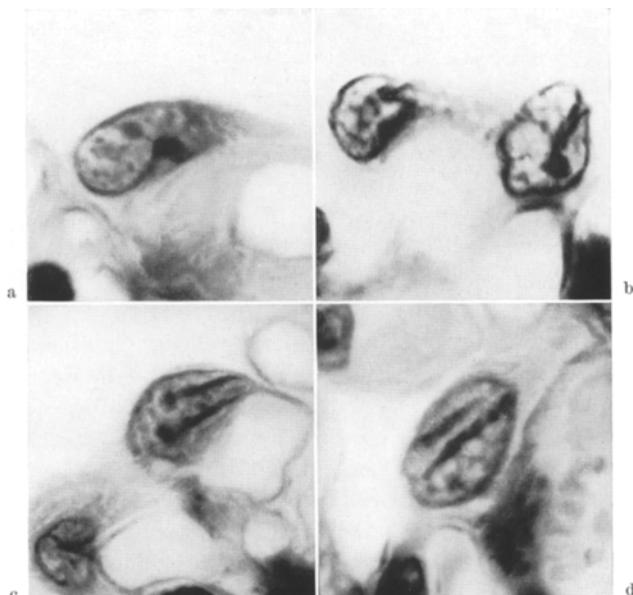


Abb. 5 a—d. Glomerulumdeckzellen nach 24 Std Wiederdurch-blutung. H.E., 2000fach. a Randständiger Nucleolus; b breite Nucleolarausläufer zur Kernmembran; c Kernkerben (Membran-einfaltungen) mit Nucleolen verbunden; d sog. Kaffeebohnenkern

innere vorragend — oft mit ihren apikalen Anteilen berühren und die Lichtung austamponieren. Zu Beginn solcher Zelleinwässeung ist die mitochondriale Stäbchenstruktur der basalen Epithelabschnitte meist noch leidlich erhalten. In den Markkanälchen kann man zu diesem Zeitpunkt sichere pathologische Veränderungen noch nicht erkennen.

Nach 3 Std ist eine merkliche Änderung eingetreten. Das Epithel der meisten proximalen und distalen Konvolute ist diffus hydropisch umgewandelt, stellenweise allerdings durch Oberflächenverlust abgeflacht (Abb. 7a). Bisweilen kommen innerhalb ein- und desselben Kanälchenquerschnittes aufgetriebene

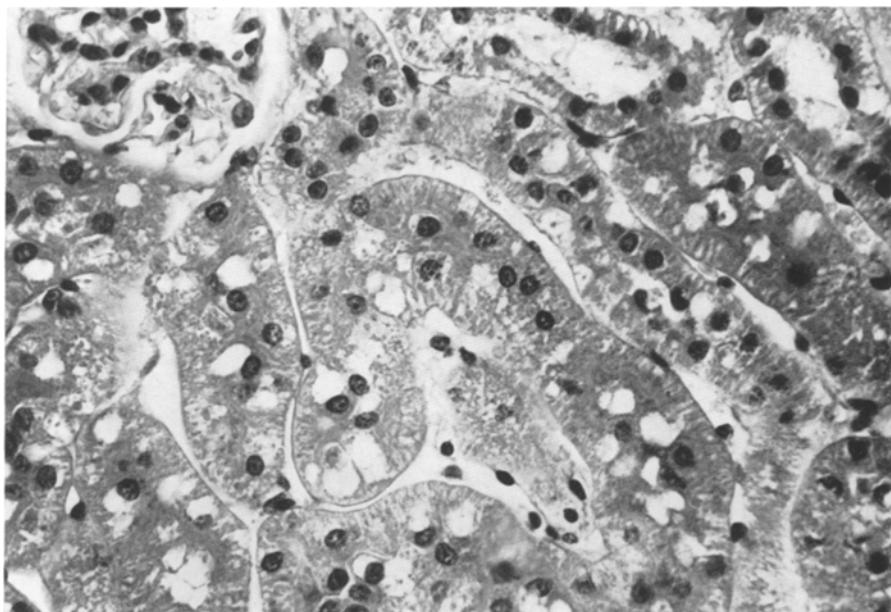


Abb. 6. Tub. cont. I nach 15 min Wiederdurchblutung, Goldner, 480fach. Kernnahe hydropische Epithelvacuolen

Zellen und durch Abschmelzung apicaler Cytoplasmabezirke verkleinerte Zellen nebeneinander vor. Interessanterweise sind die Kerne der verwässerten Epithelien nur z. T. vergrößert und aufgehellt, z. T. aber ebenso wie die Kerne der dehydrierten Zellen stark verkleinert und verdichtet, also pyknotisch. Häufig sieht man taillenartige Kerneinschränkungen sowie bereits voneinander getrennte, spiegelbildlich angeordnete Zwillingsskerne, die zusammen etwa so groß sind wie ein normaler Kern. Die in den Bowmanschen Raum verlagerten infraglomerulären Hauptstückepithelien liegen meist im Verband und ragen, beim Succino-dehydrogenase-Nachweis besonders gut erkennbar, halbmondförmig in die Bowmansche Kapsel hinein (Abb. 8b). Sie nehmen an Zahl und Ausdehnung bis zu 12 Std Wiederdurchblutung noch erheblich zu. Bis zum Ende des 1. Tages sind sie überall wieder ganz verschwunden. Der Inhalt der weiter gewordenen Tubuli besteht aus einem Gemisch von Bürstensaumfragmenten (bei Pearse rotviolett, Phosphatasepositiv), abgelösten apikalen Zellblasen (bei Pearse von gelb-hellbraunlichen Membranresten umgeben), frei schwimmenden, teils auffallend hellen, teils pyknotischen Kernen sowie herausgelösten Mitochondrien bzw.

Mitochondrienbruchstücken (Succinodehydrogenase-positiv) und eventuell eingedicktem, glomerulär permeiertem Bluteiweiß.

Erste sichere Zellnekrosen finden wir nach 6ständiger Wiederdurchblutung. In den proximalen Abschnitten des ersten und zweiten Konvolutes überwiegen Cytolysen, während die mehr zur Dehydratation neigenden distalen Anteile des proximalen Konvolutes hauptsächlich Koagulationsnekrosen zeigen (Abb. 7 b), die sich teils noch *in situ* befinden, teils in Abstoßung begriffen sind. Der Zunahme der Nekrosen geht ein Verlust an alkalischer Phosphatase parallel. Phosphatase-positive Bröckel treten nun auch in distalen Tubulusabschnitten auf und belegen damit einen intrakanalikulären Abtransport (vgl. ZIMMERMANN, KIENE). Dabei kommt es im zweiten Konvolut öfter zu einer intracellulären Ablagerung phosphatasepositiver Tropfen. Gewöhnliche Eiweißtropfen sind jetzt in allen Rindenzenen reichlich vorhanden. Die Zellkerne sind weiter verkleinert, Doppelkerne noch häufiger geworden. Die Erweiterung der Kanälchenlichtung ist im Bereich der Tubuli contorti I und II deutlich, in den übrigen Abschnitten etwas geringer.

Mit anhaltender Wiederdurchblutung erhöht sich die Zahl der Nekrosen beträchtlich, sie treten nach 12—24 Std auch im proximalen Teil des ersten Konvolutes in größerer Menge auf. Am 2. Versuchstag beherrschen hydropische Cytoplasmaauflockerungen und Koagulationsnekrosen an manchen Stellen noch das histologische Bild. In anderen Rindenbezirken hat sich das Epithel jedoch von der vorhergehenden Schädigung erholt. Hier trifft man eine auffällige Änderung des Kernmusters mit beträchtlichen Volumendifferenzen von Kleinkernen bis zu Großkernen. Immer wieder sieht man viele Mitosen. Im Mark kommen frische Einzelzellnekrosen noch bis zum 3. Tage vor, an den Henleschen Schleifen

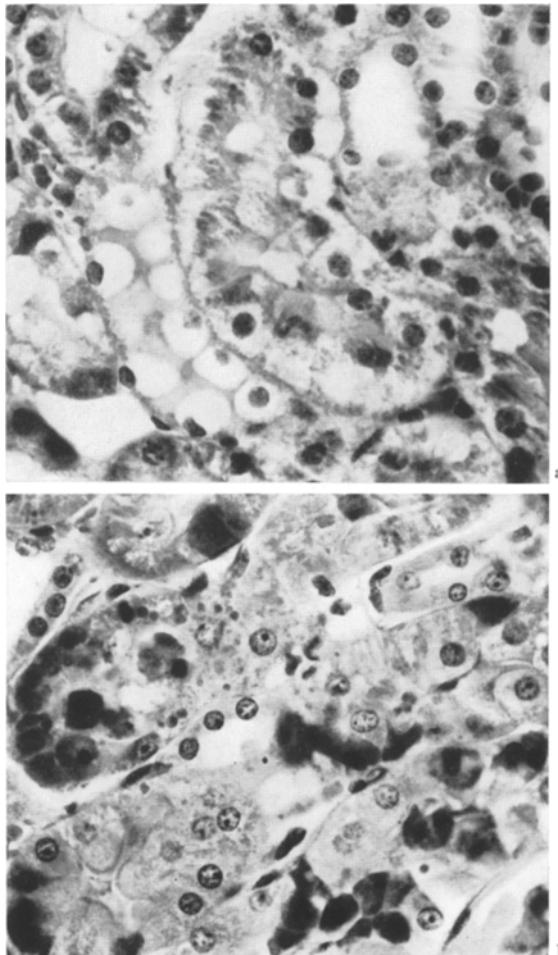


Abb. 7a u. b. Goldner, 480fach. a Unterschiedlich starker Zellhydrops (dreistündige Wiederdurchblutung);
b Koagulationsnekrosen (nach 6 Std)

etwas öfter Koagulationen, an den Sammelröhren mehr Cytolysen. Die erweiterten Markkanälchen enthalten z. T. Phosphatase-positive homogenisierte Zelltrümmer. Vom 4. Tag an stehen in allen Kanälchen regeneratorische Prozesse im Vordergrund. Das neugebildete Epithel ist zunächst recht flach und indifferent (kein Phosphatase-positiver Bürstensaum, bei der Succinodehydrogenase-Reaktion nur wenige Formazangranula, Mißverhältnis in der Kern-Plasma-Relation zuungunsten des Cytoplasmas).

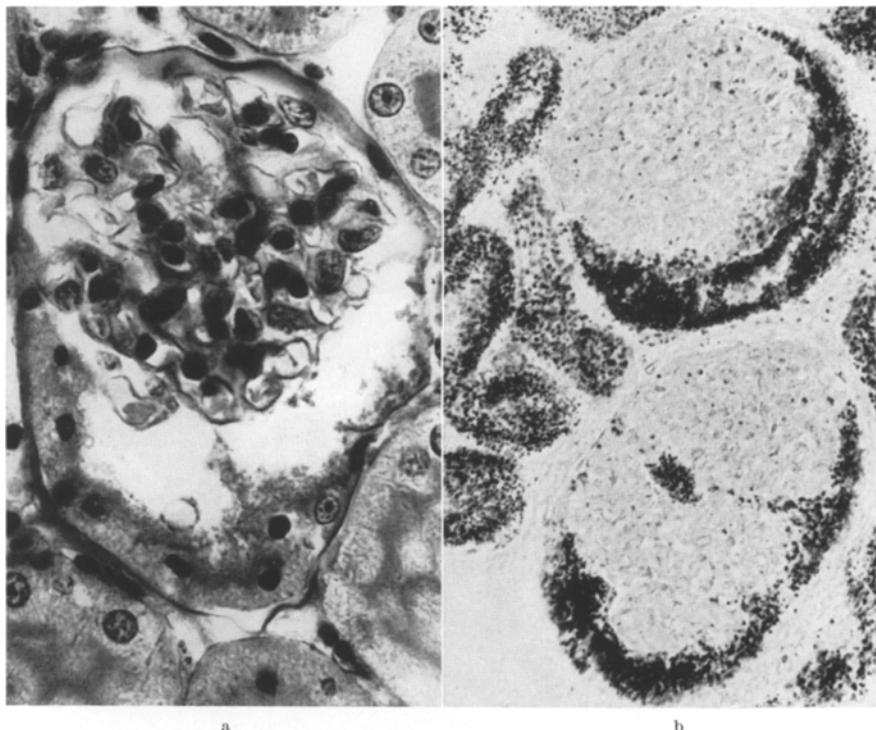


Abb. 8a u. b. Verlagerung infraglomerulärer Hauptstückepithelien in Bowmanschen Kapselraum, 6ständige Wiederdurchblutung. a Pearse, 770fach; b Succinodehydrogenase, etwa 500fach

II. Tubulometrie

In der ersten postischämischen Woche stellt die Weitenänderung der Harnkanälchen ein so augenfälliges Merkmal dar, daß wir tubulometrische Untersuchungen zur möglichst exakten Erfassung der Lumenfläche einerseits und des Gesamtquerschnittes andererseits durchgeführt haben. Dabei wurde die initiale Lumendilatation in den ersten Stunden der Wiederdurchblutung nicht berücksichtigt. Hier handelt es sich um eine diffus in der ganzen Rinde ausgebreitete, aber insgesamt nur geringe Zunahme hauptsächlich der inneren Kanälchenzirkumferenz infolge Verlust von Zellbestandteilen (Bürstensaumbröckel, apikale Cytoplasmabläschen, Mitochondrien, Teile ergastoplasmatischer Lamellen), die nun das Lumen fast wie ein Zellhomogenat ausfüllen. Gemessen wurde die Tubuluserweiterung von der 12. Std bis zum 7. Tag. Damit ist also besonders das Stadium erfaßt, in dem die Tubulusektasie sehr stark, aber vorwiegend herd-

Tabelle

| T | Tub. cont. I. | | | Tub. recti I | | | Tub. recti II | | | Tub. cont. II | | |
|--------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|------|
| | A.F. | L.F. | E.F. | A.F. | L.F. | E.F. | A.F. | L.F. | E.F. | A.F. | L.F. | E.F. |
| Normal | 1238 <i>R</i> = 19,85 | 314 <i>r</i> = 9,99 | 924 <i>R</i> = 21,26 | 1420 <i>R</i> = 21,73 | 312 <i>r</i> = 9,96 | 1108 <i>R</i> = 15,59 | 764 <i>R</i> = 18,71 | 41 <i>r</i> = 3,61 | 723 <i>R</i> = 15,87 | 792 <i>R</i> = 5,10 | 82 <i>r</i> = 5,10 | 710 |
| 0,5 | 1488 <i>R</i> = 21,67 | 292 <i>r</i> = 9,64 | 1196 <i>R</i> = 21,50 | 1483 <i>R</i> = 11,49 | 415 <i>r</i> = 11,49 | 1068 <i>R</i> = 13,38 | 1100 <i>R</i> = 17,90 | 501 <i>r</i> = 12,63 | 599 <i>R</i> = 20,20 | 1282 <i>R</i> = 20,86 | 563 <i>r</i> = 13,38 | 719 |
| 1,0 | 1737 <i>R</i> = 23,51 | 549 <i>r</i> = 13,22 | 1188 <i>R</i> = 23,50 | 1736 <i>R</i> = 13,38 | 562 <i>r</i> = 13,38 | 1174 <i>R</i> = 17,90 | 1007 <i>R</i> = 17,90 | 249 <i>r</i> = 8,90 | 758 <i>R</i> = 20,86 | 1367 <i>R</i> = 20,86 | 563 <i>r</i> = 13,38 | 804 |
| 1,5 | 1269 <i>R</i> = 20,10 | 491 <i>r</i> = 12,50 | 778 <i>R</i> = 24,12 | 1827 <i>R</i> = 16,10 | 810 <i>r</i> = 16,10 | 1017 <i>R</i> = 18,10 | 1029 <i>R</i> = 18,10 | 530 <i>r</i> = 12,99 | 499 <i>R</i> = 21,27 | 1422 <i>R</i> = 21,27 | 732 <i>r</i> = 15,26 | 690 |
| 2,0 | 1371 <i>R</i> = 20,89 | 555 <i>r</i> = 13,29 | 816 <i>R</i> = 22,83 | 1638 <i>R</i> = 16,71 | 877 <i>r</i> = 16,71 | 761 <i>R</i> = 17,17 | 926 <i>R</i> = 10,66 | 357 <i>r</i> = 10,66 | 569 <i>R</i> = 20,29 | 1294 <i>R</i> = 13,40 | 564 <i>r</i> = 13,40 | 730 |
| 2,5 | 1481 <i>R</i> = 21,71 | 557 <i>r</i> = 13,32 | 924 <i>R</i> = 27,03 | 2296 <i>R</i> = 19,66 | 1214 <i>r</i> = 19,66 | 1082 <i>R</i> = 17,05 | 913 <i>R</i> = 11,05 | 384 <i>r</i> = 11,05 | 529 <i>R</i> = 21,78 | 1490 <i>R</i> = 14,43 | 654 <i>r</i> = 14,43 | 836 |
| 3,0 | 1748 <i>R</i> = 23,59 | 913 <i>r</i> = 17,05 | 835 <i>R</i> = 28,44 | 2541 <i>R</i> = 22,27 | 1558 <i>r</i> = 22,27 | 983 <i>R</i> = 17,00 | 908 <i>R</i> = 10,76 | 364 <i>r</i> = 10,76 | 544 <i>R</i> = 18,74 | 1103 <i>R</i> = 10,86 | 370 <i>r</i> = 10,86 | 733 |
| 3,5 | 1759 <i>R</i> = 23,66 | 811 <i>r</i> = 16,07 | 948 <i>R</i> = 25,07 | 1975 <i>R</i> = 17,42 | 953 <i>r</i> = 17,42 | 1022 <i>R</i> = 22,74 | 1624 <i>R</i> = 18,70 | 1098 <i>r</i> = 18,70 | 526 <i>R</i> = 21,62 | 1191 <i>R</i> = 12,71 | 508 <i>r</i> = 12,71 | 683 |
| 4,0 | 1567 <i>R</i> = 22,33 | 710 <i>r</i> = 15,03 | 857 <i>R</i> = 25,56 | 2052 <i>R</i> = 18,76 | 1106 <i>r</i> = 18,76 | 946 <i>R</i> = 22,16 | 1543 <i>R</i> = 17,44 | 956 <i>r</i> = 17,44 | 587 <i>R</i> = 21,62 | 1469 <i>R</i> = 15,82 | 786 <i>r</i> = 15,82 | 683 |
| 5,0 | 1519 <i>R</i> = 21,99 | 575 <i>r</i> = 13,53 | 944 <i>R</i> = 24,05 | 1817 <i>R</i> = 15,33 | 737 <i>r</i> = 15,33 | 1080 <i>R</i> = 19,66 | 1214 <i>R</i> = 15,37 | 742 <i>r</i> = 4,65 | 472 <i>R</i> = 20,95 | 1379 <i>R</i> = 13,81 | 599 <i>r</i> = 13,81 | 780 |
| 7,0 | 1317 <i>R</i> = 20,47 | 437 <i>r</i> = 11,79 | 880 <i>R</i> = 19,28 | 1168 <i>R</i> = 8,79 | 243 <i>r</i> = 8,79 | 925 <i>R</i> = 14,22 | 635 <i>r</i> = 4,65 | 68 <i>R</i> = 14,22 | 567 <i>R</i> = 14,22 | 635 <i>r</i> = 4,68 | 68 <i>r</i> = 4,68 | 567 |

A.F. = Äußere Fläche; L.F. = Lumeneinfläche; E.F. = Epithelfläche; *R*, *r* = Radius.

förmig (d. h. nur in manchen Nephronen) entwickelt ist. Die Abb. 9 sowie die beigefügte Zahlentabelle dienen als Beleg.

Zum leichteren Verständnis der Meßergebnisse sei folgendes noch hinzugefügt. Der Kurvenverlauf in Abb. 10 und 11 resultiert aus jeweils 20 Einzelmessungen. Bei vertikaler Betrachtung kommt die topographische Reihenfolge zum Ausdruck, während die horizontale

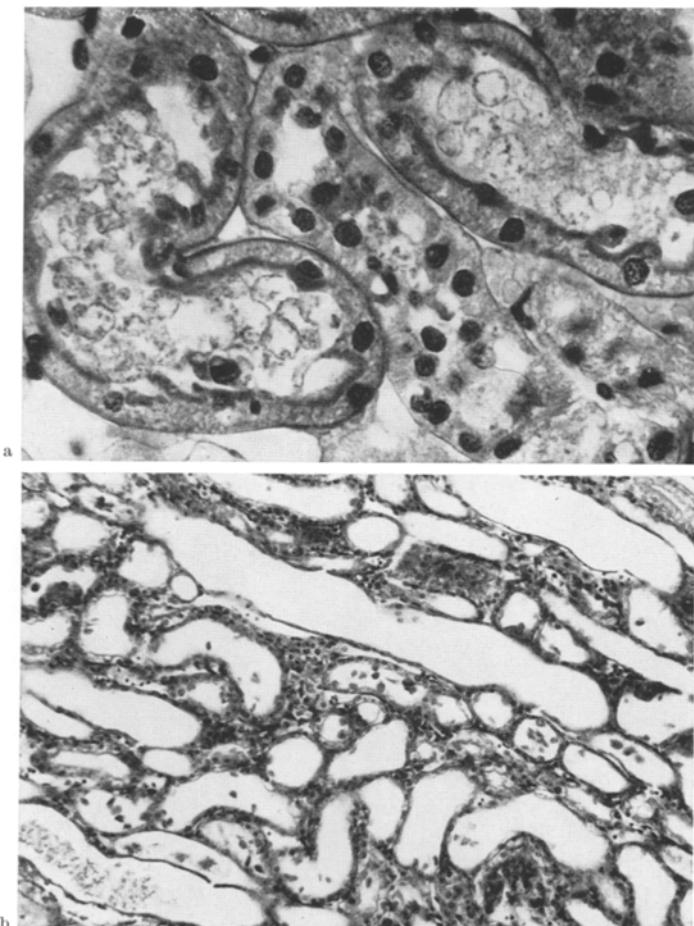


Abb. 9a u. b. Tubulusweitenänderung. a Nach 3stündiger Wiederdurchblutung, Pearse 1500fach. Tub. cont. I, blasiger Zelldetritus im gering erweiterten Kanälchenlumen; b $3\frac{1}{2}$ Tage Wiederdurchblutung, Goldner, 60fach. Zona intermedia, stärkere fleckförmige Tubulusektasie

Richtung die von der Durchblutungsdauer abhängigen Änderungen anzeigt. Die untere durchgezogene Linie (Abb. 10) gibt die Lumenfläche, die obere durchgezogene Linie den Gesamtquerschnitt des Kanälchens (begrenzt durch die Basalmembran) in μ^2 wieder. Die Distanz zwischen diesen beiden Linien repräsentiert die Epithelfläche. Um eine Zu- oder Abnahme der Epithelhöhe augenscheinlich zu machen, haben wir zu den veränderten Lumenflächen jeweils die Epithelfläche der normalen Vergleichsniere hinzuaddiert (= gestrichelte Linie). Verläuft die gestrichelte Linie unterhalb der oberen durchgezogenen Linie, so bedeutet dies eine Zunahme an Epithelfläche gegenüber der Norm (z. B. Tub. cont. I 12—24 Std nach Wiederdurchblutung). Die positive Differenz ist zudem durch Schwarzfärbung hervorgehoben. Besteht dagegen eine Verkleinerung der Zellfläche gegenüber der Normalniere, so verläuft die gestrichelte Linie über der durchgehenden oberen Linie.

In der zweiten graphischen Darstellung (Abb. 11) sind die aus den Flächengrößen errechneten linearen Werte aufgezeichnet und die Tubuli als kontinuierliche Röhren abgebildet.

Am Tubulus contortus I ist nach einem Tag eine Zunahme der Kanälchen-gesamtfläche zu bemerken. Diese Vergrößerung beruht nicht allein auf einer Dilatation des Lumens, sondern gleichzeitig auf einer Zunahme der Epithel-

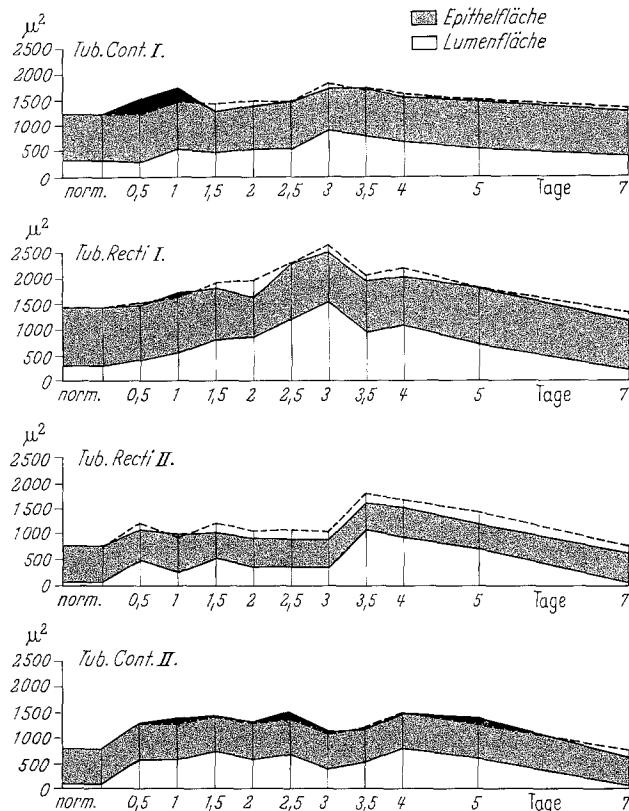


Abb. 10. Tubulometrie. Weitenänderung der Kanälchen in Flächeneinheiten dargestellt
(vgl. Zahlentabelle)

fläche. Während die Vergrößerung der Lumenfläche im proximalen gewundenen Konvolut von 12 Std bis $2\frac{1}{2}$ Tagen mit 71% Zunahme fast konstant bleibt, nimmt die hydropisch bedingte Epithelauftriebung, die im Verlauf des ersten Tages etwa 28% ausmacht, bereits nach $1\frac{1}{2}$ Tagen Manifestation wieder ab. In der Folgezeit liegen die Werte dann etwas unter denen einer normalen Niere. Somit spiegeln die tubulometrischen Befunde die verschiedenen Grade und darüber hinaus die Eigenart des Epithelschadens wieder. Am Tubulus rectus I ist der anfängliche Zuwachs an Epithelfläche nur gering. Es zeigt sich schon sehr bald eine stetig zunehmende Dilatation der Lichtung und der äußeren Kanälchen-zirkumferenz. Sie erreicht am 3. Tag ihr Maximum. In zeitlicher Hinsicht läuft die Lumenerweiterung in den Tubuli contorti I und Tubuli recti I parallel. Indessen ist der graduelle Unterschied hochsignifikant (etwa dreifache Vergrößerung

in den Tubuli contorti I und fünffache Vergrößerung in den Tubuli recti I am 3. Tage).

Die Epithelflächen der Tubuli recti II und Tubuli contorti II zeigen in der normalen Niere nur geringe Größenunterschiede. Infolge der gesetzten Ischämie macht sich in den erweiterten geraden Kanälchen eine Zellverkleinerung bemerkbar. Die Kanälchenerweiterung muß hier bis zum 3. Tag ganz vorwiegend auf

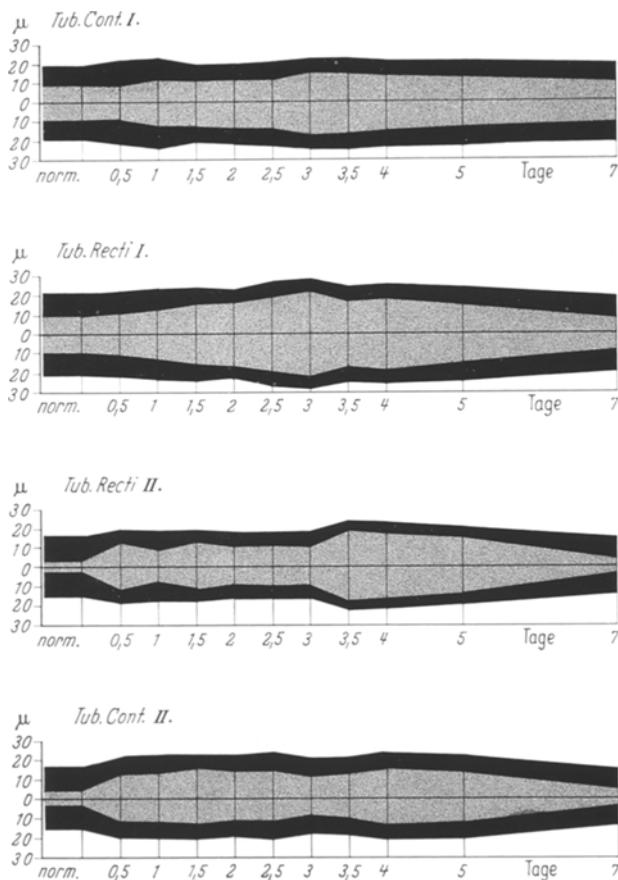


Abb. 11. Tubulometrie. Weitenänderung der Kanälchen mit linearen Werten gezeichnet

einen Verlust an Zellsubstanz und nur in geringem Grade auf eine Zunahme der Gesamtfläche bezogen werden. Erst nach $3\frac{1}{2}$ tägiger Manifestation erfolgt bei persistierendem Cytoplasmadefizit eine massive Dehnung, die die normale Lumenfläche etwa 26fach vergrößert. Anschließend sehen wir eine lineare Abnahme sowohl der Gesamtfläche als auch der Lumenfläche. Doch hat das Epithel am 7. Tag der Wiederdurchblutung seine normalen Flächenmaße noch nicht wieder erreicht. In den Tubuli contorti II besteht die Größenzunahme fast konstant in einer ziemlich gleichmäßigen Dehnung des Kanälchenquerschnitts. Die jeweils gemessenen Epithelflächen liegen meist etwas oberhalb der Normalwerte.

Erörterungen

I. Histogenese und Auswirkung der Veränderungen

Die histologische Untersuchung hat also nach vorübergehender Nierenischämie eine Fülle weitreichender Veränderungen am Tubulusapparat und an den zugehörigen Arterien aufgezeigt. Es gilt nun, die morphologischen Strukturwandlungen genauer zu charakterisieren und in ihrer Bedeutung für die verschiedenen Phasen der postischämischen Niereninsuffizienz (deren klinisch-chemische Daten von KABOTH aus unserem Institut gesondert mitgeteilt werden) näher zu analysieren. Dabei ist die Hauptfrage, wieweit und auf welche Weise Änderungen der Durchblutung und wieweit Alterationen der Tubuli jeweils für sich allein oder aber zusammenwirkend für die Funktionsstörung verantwortlich zu machen sind.

1. Arterien. Schon makroskopisch ist bei vielen Tieren in den ersten Stunden der Wiederdurchblutung eine unregelmäßige blasse Fleckung an der Oberfläche der alterierten Niere aufgefallen, ohne daß das Organ vorher berührt worden war. Auf der Schnittfläche zeigen sich hellere Bezirke immer nur in der Rinde, während das Mark vergleichsweise sehr dunkel erscheint. Bereits der makroskopische Aspekt läßt eine differente Blutverteilung in Rinde und Mark ganz allgemein, aber auch zusätzliche Verteilungsänderungen schon innerhalb verschiedener Rindensegmente vermuten. Dieser erste Eindruck findet denn auch histologisch seine Bestätigung. Bezuglich der Ursache solcher Blutumlaufstörungen wird man zunächst an die seit langem bekannte Bereitschaft der corticalen Nierengefäße zu spastischer Vasoconstriction denken. Mit derartigen, über vegetativ-nervöse Impulse geleiteten Mechanismen haben zahlreiche Autoren temporär und partiell ischämische Nierenveränderungen erklärt, so z. B. nach Berühren der Niere oder Reizung des Peritoneums (HÖPKER und MEESSEN, HOLLE und DONNER), nach elektrischer Reizung des Nierenstiels (SARRE und MOENCH), durch Reizung des proximalen Ischiadicusstumpfes (TRUETA u. Mitarb.), durch Einengung einer Nierenarterie bei gleichzeitiger Hypochlorämie (CAIN und ZOLNHOFER) oder durch chemische und bakterielle Einflüsse (Lit. bei DONNER und HOLLE) und selbstverständlich auch bei Operationen und Narkose (BALINT u. Mitarb., JUNGBLUT und KUSCHINSKY, SHEEHAN und DAVIS). Dabei hat sich ein charakteristisches anatomisches Gefäß-Substrat nicht erkennen lassen.

In unseren Versuchen ergeben sich nun eindrucksvolle *Strukturläsionen am Arteriensystem*. Sie reichen von lokalen oder diffusen Wandaufquellungen über Vacuolisierungen und Verdichtungen bis zur Cytolyse oder Koagulationsnekrose glatter Muskelzellen. Am meisten betroffen sind offensichtlich die Arteriolen, etwas weniger die kleinen Arterien und noch weniger die mittleren Arterien. Als die unempfindlichsten Teile des Gefäßbaumes erweisen sich die Vasa recta des Markes (vgl. auch HOLLE). Merkwürdigerweise sind derartige Gefäßläsionen trotz zahlreicher gleich oder ähnlich angeordneter Experimente früherer Autoren als Folge einstündiger Nierenstielabklemmung u. W. bis jetzt unbekannt gewesen. Allerdings wurden sie nach $2\frac{1}{2}$ —3stündiger Ischämie schon von SHEEHAN und DAVIS (1959) beobachtet.

Vergleichende histochemische Untersuchungen identifizieren das Wandödem in Arterien und Arteriolen regelmäßig als Glykoproteidansammlung. Seine Ent-

stehung muß auf eine Seruminsudation vom Lumen her infolge hypoxischer Permeabilitätssteigerung der Intima zurückgeführt werden, wie sie BÜCHNER und ALTMANN bei verschiedenen O₂-Mangelzuständen sowie MEESSEN beim experimentellen Kollaps beschrieben haben. Dafür sprechen in den eigenen Versuchen die gleichzeitig beobachteten Einzelzellnekrosen am Endothel ebenso wie die histochemische Übereinstimmung des Wandödems mit dem Blutserum (ausschließlich *neutrale Mucopolysaccharide*, keine sauren MPS). Von grundsätzlicher Bedeutung scheint dabei, daß die Blutströmung in den veränderten Gefäßen während der Wandaufquellung erhalten gewesen sein muß, denn sonst hätte die Seruminsudation kaum ein derart ausgeprägtes Maß annehmen können. Die arteriellen Strukturläsionen dokumentieren den Schweregrad der ischämischen Schädigung, die sich freilich erst zu dieser Zeit (nämlich 6—12 Std nach Wiederdurchblutung) in morphologisch faßbarer Form manifestiert. Allerdings bleibt unklar, warum immer nur manche Gefäße davon betroffen und andere ausgespart sind. Interessanterweise entsprechen die Stellen mit anatomischen Wandschäden durchaus nicht immer jenen Rindenbezirken, die durch ihre wechselnde fleckförmige Blässe aufgefallen sind. Es besteht also keine gesetzmäßige lokalisatorische Abhängigkeit der erst später auftretenden herdförmigen Blutverteilungsdifferenzen von den strukturellen Gefäßläsionen. Die Bezirke mit sekundären Durchblutungsstörungen sind oft sogar frei von Wandnekrosen und -Insudationen. Diese Beobachtung zeigt einmal, daß das histologische Bild keineswegs alles auszudrücken vermag, was sich tatsächlich funktionell an den Gefäßen abgespielt hat. Zum andern muß man daraus folgern, daß das Stadium der reinen Unterbindungischämie stellenweise von gelegentlichen spastischen Gefäßkontraktionen überdauert wurde, ohne daß ein bestimmtes Verteilungsmuster erkennbar ist (vgl. KRAMER, BADENOCH und DARMADY) und ohne daß hier lichtoptische Strukturveränderungen an kleinen Arterien resultieren. KosLOWSKI hat das Vorkommen postischämischer Vasoconstrictionen in der Niere nach einseitiger Drosselungischämie eines Hinterbeines der Ratte kürzlich an Hand intravitaler Nierenangiogramme überzeugend nachweisen können. In die gleiche Richtung deuten Befunde von KRAMER, THURAU und DEETJEN sowie von HOLLE und DONNER.

Zusammenfassend muß man also *bei den Gefäßaffektionen* nach temporärer Nierenischämie zweierlei, offenbar biphasisch ablaufende Prozesse unterscheiden. Das sind *einmal die primären Folgen der allgemeinen Unterbindungischämie*. Sie sind stets fleckförmig ausgeprägt und finden einen direkten morphologischen Beleg in strukturellen Wandläsionen, die bis zur Nekrose glatter Muskelzellen in kleinen Arterien und besonders in Arteriolen reichen können. *Zum andern sind es der primären Ischämie sekundär sich aufpropfende, also erst im Wiederdurchblutungsstadium neu hinzukommende (akzessorische) Gefäßspasmen*. Sie wirken sich, ebenfalls fleckweise, in einer lokalen Verlängerung und Verstärkung des ersten (allgemeinen) Ischämie-Stadiums aus, ohne dabei bestimmte topographische Beziehungen zu den strukturgeschädigten Gefäßen erkennen zu lassen. Morphologisch sind sie indirekt erschließbar aus herdförmigen Blutverteilungsstörungen.

2. Glomerula. Als Folge lokaler Blutverteilungsänderungen dürfen der im Anfang der Wiederdurchblutung öfter beobachtete Kollaps ganzer Glomerula oder einzelner Glomerulumcapillaren sowie gelegentliche Erythrocytenaggrega-

tionen in manchen Schlingen angesehen werden. Dagegen ist der momentane histologische Füllungszustand der Gefäße kein schlüssiger Beweis für die Durchblutungsgröße. Denn Erythrocytenreichtum kann ebenso gut Ausdruck einer weitgehenden Blutstromverlangsamung wie einer normalen Durchblutung sein. Indessen kann aber eine ins Gewicht fallende glomeruläre Strukturschädigung bei unseren Tieren nicht oder zumindest nicht lange bestanden haben. Dafür, daß die Filtration, wenn auch regional herabgesetzt, als solche nicht völlig sistiert, muß man zwei Beobachtungen anführen, und zwar einmal die Tatsache, daß in den ersten Stunden nach Freigabe des Blutstromes im Kapselraum häufig und reichliches permeiertes Eiweiß gefunden wird (worauf auch SCHOENEMANN und BIENENGRÄBER hingewiesen haben), zum andern die alsbald einsetzende Ektasie der Harnkanälchen, die nur bei erhaltener Vorharnbildung denkbar ist. Beide Befunde sprechen u. E. gegen die These von ROTTER, LAPP und ZIMMERMANN (s. auch SEVITT), nach der die initiale Anurie aus einer Filtrationssperrung infolge ischämischer Schwellung der submikroskopischen Deckzellenfüßchen mit dadurch bedingter Verlegung der zwischen den Deckzellenfortsätzen gelegenen Filtrationsspalten resultieren soll. Hinzu kommt, daß THOENES in seinen, z. T. an unserem Material vorgenommenen elektronenmikroskopischen Untersuchungen keine derartigen Veränderungen nachweisen konnte. So glauben wir uns zu der Aussage berechtigt, daß das *glomeruläre Filter als solches insgesamt nur einen leichten und zudem ziemlich bald abklingenden Schaden erleidet, der sich im wesentlichen in einer Permeabilitätserhöhung äußert.*

Diese Aussage findet noch eine weitere Stütze in bestimmten nucleären und vor allem nucleolären Form- und Größenänderungen der Deckzellen, die ganz und gar nichts mit einem Erschöpfungszustand zu tun haben, sondern sich vielmehr verschiedenen Phasen der Wiedererholung und der Leistungssteigerung zuordnen lassen. Bereits nach 12stündiger Wiederdurchblutung beträgt die Flächenzunahme mancher Deckzellenkerne das Zwei- bis Dreifache des normalen Wertes. Da die Chromatindichte dabei die gleiche bleibt, muß man die Kernvergrößerung auf eine Polyploidisierung zurückführen. Dafür spricht ferner, daß in der Folgezeit Doppelkerne häufiger werden, die offenbar durch eine amitotische Durchschnürung der vergrößerten Kerne entstanden sind. So wird gleichzeitig eine Vergrößerung der Austauschfläche zwischen Kern und Cytoplasma erreicht. Dies dürfte im wesentlichen der Zellerhaltung selbst dienen und vorwiegend reparativen Charakter haben („Reaktionsamitosen“). Später wird das Karyoplasma zunehmend lockerer (sog. „helle Kerne“), weshalb sich die vergrößerten, kräftig basophilen Kernkörperchen besonders gut abheben. Überdies sind häufig membranwärts gerichtete Nucleolen-, „Ausläufer“ (ALTMANN, STÖCKER) und verschieden gestaltete Einfaltungen der Kernmembran nachzuweisen (Kaffeebohnenform). Darin kommt eine nucleare Aktivitätssteigerung zum Ausdruck, die u. E. in diesem Stadium im Dienste der Verarbeitung von resorbiertem Bluteiweiß steht, das sich in reichlicher Menge im Cytoplasma findet. Hinzu kommt noch die Frage, wieweit die gesteigerte Kernfunktion auch etwas zu tun haben könnte mit der jetzt einsetzenden strukturellen und histochemischen Restitution der Basalmembran. Es ist durchaus denkbar, daß deren Bedarf an neutralen Mucopolysacchariden (saure MPS sind histochemisch in der gesunden Basalmembran nicht nachzuweisen!) schon im Rahmen der physiologischen Austausch-

prozesse des gewöhnlichen Erhaltungsstoffwechsels dadurch gedeckt wird, daß Serumglykoproteide mit der Filtration aus dem Blute eindringen, ohne daß sie primär in irgendwelchen Zellen der Capillarwand synthetisiert werden müßten. Wohl aber halten wir für möglich, daß die Deckzellen die Aufgabe einer gleichsam adäquaten Stoffumsetzung bzw. die Kontrolle einer regelhaften Zusammensetzung des MPS-Spektrums der Basalmembran ausüben. Das scheint nach vorübergehender Ischämie in verstärktem Maße realisiert zu werden.

Die in unseren Versuchen beobachtete *Deckzellenkernschwellung* könnte also funktionell insgesamt mit mehreren, auch zeitlich unterscheidbaren Prozessen zu tun haben, nämlich: 1. mit einem *endomitotischen Wachstum der Chromosomensubstanz (polyploide Großkerne)*, die z. T. von amitotischer Durchschnürung gefolgt ist (daher nucleare Oberflächenvergrößerung) und somit eine Aufbesserung der inneren Stoffwechselsituation im Dienste der Zellerhaltung ermöglicht; 2. mit einer *Leistungssteigerung (funktionelles Kernödem) infolge stärkerer Eiweißresorption und -verarbeitung* bei Permeabilitätsstörung der Basalmembran; 3. mit einer *Reparation des Basalmembranfilters*, speziell mit einer Wiederherstellung ihres *Mucopolysaccharidgleichgewichtes*.

3. Tubulusapparat. a) Cytologie. Lichtmikroskopisch finden wir als erstes sicheres Zeichen der Tubulusepithelialteration nach einer Manifestationszeit von 15 min an manchen Elementen des proximalen Konvolutes einen Bürstensaumverlust sowie umschriebene, meist kernnahe und regelmäßig optisch leere Cytoplasmavacuolen. Sie sind, wie wir durch viele Untersuchungen wissen (Lit. bei BüCHNER, ALTMANN, BECKER und NEUBERT), Ausdruck einer definierten Störung des Zellstoffwechsels bei meist noch erhaltener Restatmung der Zellen. Diese initiale Vacuolenbildung geht fast immer mit einer Verdichtung des Cytoplasmas und mit einer Verkleinerung der Kerne einher. Wir halten die Vacuolen daher nicht oder mindestens nicht ausschließlich für die Folge eines Flüssigkeitseinstromes, sondern sind vielmehr der Ansicht, daß sie in erster Linie durch rasch eingetretene Entquellungsvorgänge in der Zelle zustande kommen und den sog. „Expulsionsvacuolen“ (Lit. bei ALTMANN) entsprechen. Sie enthalten das durch Änderung der kolloidalen Verhältnisse aus dem Cytoplasma und aus dem Kern freigesetzte Quellungswasser. Das endgültige Schicksal derart veränderter Zellen läßt sich in diesem Stadium allein aus dem cytologischen Bild nicht ablesen. Indessen zeigen die Befunde bei Tieren mit längeren Überlebenszeiten, daß bei anhaltender Wiedererholung und Anstieg der energetischen Prozesse die anfangs dehydrierten Zellen ihre „fakultative Wasserzisterne“ wieder entleeren können und zu einer Normalisierung der kolloidalen Verhältnisse fähig sind. Andererseits kann es aber auch zu einem fortschreitenden Übergang in die Koagulationsnekrose kommen, wobei dann die ehemalige Imbibitionsflüssigkeit in den abgestorbenen Zellen unter Umständen noch lange Zeit in Form kleiner Vacuolen sichtbar bleibt.

Andere Tubuli des ersten und zweiten Konvolutes zeichnen sich dagegen von Anfang an durch eine verstärkte Einwässeung ihrer Strukturen aus. Sie führt vielfach zu mächtiger Aufquellung des ganzen Zell-Leibes mit Auseinanderrängung der Zellorganellen und zu wasserheller Transparenz des Cytoplasmas. Oft ist diese initiale Zellschwellung so hochgradig, daß dadurch das Tubuluslumen optisch verlegt ist, wie das auch KRIZ bei experimenteller Sublimatvergiftung

beschreibt. Zwei weitere, häufig auftretende Formen der Strukturlockerung sind einmal das Bild der apikalen Epithelblasen, die sich auf Kosten der lumennahen Cytoplasmabezirke entwickeln, zum andern die Auflockerung vorwiegend der basalen Epithelabschnitte, die besonders die Schädigung der Mitochondrien dokumentiert. Die letztgenannten Zustandsvarianten können fließend in die diffuse Zellverwässerung übergehen.

Geht man davon aus, daß gerade im proximalen Konvolut durch den innigen Kontakt zwischen Mitochondrien und Zellmembran, die hier stark gefaltet ist, besonders günstige Bedingungen für den Salz- und Flüssigkeitstransport durch die basale Zellmembran bestehen (vgl. RUSKA), so wird verständlich, daß bei hydroxischen Alterationen der Mitochondrien und gleichzeitigen Störungen des Mineralhaushaltes der transzelluläre Ionen- und Flüssigkeitstransport nicht mehr ungestört ablaufen kann (vgl. BURCK). Zwar geht der Flüssigkeitseinstrom in die Zelle, von apikal nach basal fortschreitend, weiter. Doch hat die *energetische Mitochondrien-Insuffizienz eine basale Abgabestörung von Flüssigkeit mit bald völligem Erlahmen des sog. „Endstrecken-Transportes“ in die intertubulären Capillaren zur Folge, die entscheidend ist für den resultierenden Epithelhydrops*. Jetzt sehen wir auch — im Gegensatz zu den mit Kernverkleinerung einhergehenden Vacuolen — oft eine enorme, außerhalb des Verdoppelungsrythmus liegende Kernvolumenzunahme. Derartige Blasenkerne mit nur wenigen groben Chromatinbalken und einem gemeinsamen großen Saftraum oder mehreren kleineren örtlich begrenzten „Ödemen“ sprechen für eine „degenerative Kernquellung“, die man vielleicht in Analogie zur postischämischen Zellschwellung ROTTERS als „postischämisches Kernödem“ oder als „energetisches Kernödem“ bezeichnen könnte.

Hinzu kommt eine weitere, bislang kaum beachtete Schädigungsfolge. Schon wenige Minuten nach Wiederdurchblutungsbeginn führt die apikoepithiale Einwässerung und noch mehr der diffuse Zellhydrops zu einer Ablösung von Bürstensaumstücken und feineren Zellbestandteilen (nach THOENES' elektronenmikroskopischen Beobachtungen Anteile ergastoplasmatischer Lamellen, Mitochondrien, Golgizonen) sowie oft genug zur Abstoßung ganzer Zellblasen, die von einer Herauslösung des Zellkernes gefolgt sein kann. Solche *abnorme Eiweißbeimischung cellulärer Herkunft zum Primärharn*, lichtoptisch als schaumig-bläsig-wabige Kanälchenausfüllung und fast wie ein Zellhomogenat imponierend, muß aber zwangsläufig zu einer *Viscositätserhöhung* (ALTMANN) und damit zu einer Erschwerung des Harnabflusses führen.

Erfolgt nun trotz anhaltender Wiederdurchblutung keine Erholung der hydrierten Zellen, so leitet der diffuse Epithelhydrops in die wäßrige Desintegration über, so daß Fermente nicht mehr nachgebildet werden und schließlich die totale Cytolyse resultiert. Dieses Endstadium ist in einem Teil der Epithelien des proximalen und distalen Konvolutes bereits nach 6—7 Std, in den Markkanälchen dagegen erst nach 1 Tag erreicht. Insgesamt scheinen bei kurzen Wiederdurchblutungszeiten hydropische Epithelumwandlungen (reversibler und irreversibler Art) im proximalen und distalen Konvolut vorherrschend zu sein. Cytoplasmaverdichtungen kommen offenbar in geringerer Menge und zunächst hauptsächlich im distalen Teil des ersten Konvoluts vor, wie auch KOLETZKY

und GUSTAFSON sowie ROTTER betont haben. Solche Verschiebungen der intracellulären kolloidalen Verhältnisse zur Seite der Strukturverdichtung in den gestreckten Abschnitten der Hauptstücke könnte übrigens u. E. auch eine etwaige Beeinträchtigung des transzellulären Sekretionsstromes erklären. Koagulationsnekrosen nehmen proportional der Dauer der Manifestationszeit bis zum 2. Versuchstag noch beträchtlich zu, was dafür spricht, daß mit dem wieder frei gegebenen Blut- und Harnstrom nun auch andere, heterogene Faktoren an Einfluß gewinnen, unter denen Elektrolytwirkungen eine besondere Rolle spielen, wie CAIN in Modellversuchen an Implantaten gezeigt hat. Interessanterweise haben wir eine Tubulorhexis mit Ausbildung tubulovenöser Anastomosen, die OLIVER, ZOLLINGER und SEVITT beschreiben, nie gesehen. Es sei aber nochmals betont, daß die aus der temporären Nierenischämie erklärbaren Tubulusepithelreaktionen u. U. sehr wechselnd sein können. Sogar in einem einzigen Kanälchenquerschnitt kann man nebeneinander dehydrierte, hyperhydratierte und normal erhaltene Zellen finden. Das jeweils resultierende morphologische Bild wird offenbar bedingt durch das Zusammenwirken verschiedener Einzelfaktoren, von denen einer eventuell die führende, d. h. formbestimmende Rolle übernehmen kann: kolloidale und cytoarchitektonische Verhältnisse, momentaner Aktivitätszustand der einzelnen Zelle oder eines ganzen Zellkomplexes während und nach der Ischämie (vgl. OETLICKER), Eigenart des Biotops (ALTMANN), Versorgung vom Blutstrom her (ROLLHÄUSER), zellinneres und umgebendes Milieu (CAIN), osmotische Verhältnisse.

Insgesamt erweist sich der *Ischämieschaden am Tubulusapparat als sehr ausgedehnt*. Er führt zu schwerwiegenden funktionellen Auswirkungen. Sie äußern sich 1. in einer *energetisch bedingten Insuffizienz der Flüssigkeitsabgabe aus den Tubuluszellen des ersten und zweiten Konvoluts in die intertubulären Capillaren* sowie mutmaßlich in einer *Alteration auch der Sekretion in den gestreckten Abschnitten*; 2. in einer *abnormen Eiweißanreicherung (cellulärer Herkunft)* des Primärharnes, aus der wiederum eine *Viscositätserhöhung* des Kanälcheninhaltes resultiert.

b) Histologie und Tubulometrie. *a) Tubulusweite und Nierenschwellung.* Mit Beginn der Wiederdurchblutung setzt konstant eine stetig zunehmende Schwellung der ganzen Niere ein, eine Beobachtung, die schon von vielen Autoren mitgeteilt wurde und seit langem bekannt ist. So reell der makroskopische Befund als solcher ist, so unterschiedlich sind jedoch seine Ausdeutung und Bewertung (Lit. bei WETZELS und HERMS). In den eigenen Versuchen hat sich gezeigt, daß die Größenzunahme der Niere unmittelbar postischämisch beginnt und histologisch in einer intracellulären Flüssigkeitsanreicherung besonders im Bereich der Tubuli contorti I und II Ausdruck findet. Die metrisch gesicherte hydropische Flächenzunahme des Epithels erweist sich im ersten Konvolut am stärksten, sie ist hier allerdings kurzfristiger als im zweiten Konvolut (s. Abb. 10). KABOTH fand dagegen bei Ischämie nach vorausgegangener einseitiger Nephrektomie die schwersten hydropischen Alterationen an den Tubuli contorti II. Schon nach kurzer Manifestationszeit kommt dann eine fortschreitende Vergrößerung des inneren Kanälchenumfangs und alsbald auch eine Erweiterung der äußeren Tubuluszirkumferenz (also des Gesamtquerschnittes der Harnkanälchen) infolge gleichzeitiger Flüssigkeitsüberfüllung des Lumens hinzu. Indessen hat sich bei

keinem Tier jetzt oder später ein interstitielles Ödem oder eine interstitielle Entzündung etwa durch „Rückdiffusion“ von Primärharn nach Tubulorhexis entwickelt, so daß wir derartigen, von manchen Autoren (z. B. ZOLLINGER an menschlichem Beobachtungsgut, sowie BYWATERS, LUCKÉ, OLIVER) besonders betonten Prozessen eine pathogenetische Bedeutung für den akuten Nierschaden zumindest bei unseren Versuchstieren absprechen müssen. Daraus geht klar hervor, daß der *Nierenschwellung nach temporärer Ischämie allein ein intracellulärer und intratubulärer Zuwachs an Flüssigkeit zugrunde liegt.*

β) Ablauf der Tubulusdilatation. Die Tubulusektasie ist zu allen Zeiten der Untersuchung ein absolut regelmäßiger Befund. Sie muß deshalb als wichtiges morphologisches Kriterium der postischämischen Nierenaffektion bezeichnet werden. Dabei lassen sich mindestens zwei differente Formen der Kanälchenerweiterung histologisch voneinander abgrenzen und zeitlich zwei verschiedenen Stadien der Nierschädigung zuordnen. Das ist einmal die initiale Lumenerweiterung. Sie ist in allen Rindenabschnitten gleichförmig diffus ausgebildet und geht in den ersten Stunden der Manifestation im wesentlichen auf einen Verlust von Zellsubstanz (Abstoßung von Bürstensaumteilen, apikalen Zellblasen usw.) zurück. In der zweiten Hälfte des ersten Tages kommt dann auch eine mäßige Vergrößerung des äußeren Tubulusumfanges hinzu. Die anfängliche diffuse Ektasie ist relativ kurzfristig und im Vergleich mit den späteren Veränderungen nur geringgradig. Schon gegen Ende des ersten Tages ändert sich das bisher auffallend uniforme Bild insofern, als jetzt in manchen Nephronen eine Wiedererholung der Epithelien und damit auch eine Wiederherstellung der normalen Tubulusweite erfolgt ist. In anderen Nephronen dagegen nimmt die morphologische Schädigung weiter zu. Damit geht eine Steigerung der Kanälchen-dilatation parallel, die bald ein emphysemähnliches Ausmaß erreicht (MARK und GEISENDÖRFER). Diese zweite Phase unterscheidet sich also von der ersten histologisch durch einen beträchtlichen Steigerungsgrad der Ektasie in den betroffenen Nephronen. Unsere tubulometrischen Ergebnisse vermitteln einen Eindruck von den jeweiligen Zustandsbildern zu elf verschiedenen Zeitpunkten, die sich zu einer kontinuierlichen Reihe zusammensetzen lassen. Zwar ist die Anzahl der planimetrierten Tubuli nur klein. Deshalb können die ermittelten Werte nicht als Dokument für die absoluten Weitenverhältnisse in der Gesamtniere gelten. Dennoch vermögen sie die grundsätzlichen Kanälchenverformungen in den alterierten Nephronen paradigmatisch darzustellen, zumal wir bewußt nur solche Bezirke, die nach dem optischen Bild eher gering als maximal dilatiert waren, gemessen haben. So vermitteln also die Zahlen und Kurven aus den untersuchten Nephronen einen gewissen Eindruck von den wirksamen Vorgängen, die freilich innerhalb verschiedener Nierensegmente unterschiedlich stark ausgeprägt sind.

γ) Ursache der Tubulusdilatation. Dem naheliegenden Gedanken, die Kanälchendilatation beruhe auf einer Obliteration tiefer gelegener Abschnitte durch Zylinder, also auf einer Abflußstörung, widerspricht der histologische Befund. Denn Eiweißzylinder sind insgesamt nur spärlich und meist nur locker in den Kanälchen vorhanden. Wir möchten sie in Übereinstimmung mit STAEMMLER sowie ROTTER eher als Folge der gestörten Urinausscheidung, jedenfalls nicht als Ursache der Anurie betrachten. Dazu passen auch die Beobachtungen von

SHIMAMINE, daß trotz reichlicher „Zylinder“ in allen Nephronen eine Polyurie bestehen kann. Schließlich ist zu bedenken, daß nicht alle bei Gewebsfixierung als Zylinder imponierenden Massen intravital entstandene Ausfällungen darstellen. Auch ein interstitielles Ödem kommt als Ursache der Oligurie nicht in Frage. Ebenso hat die anfängliche Epithelvergrößerung allein in keinem Fall zu einem bleibenden Verschluß der Lichtung mit mechanischem Abfluß-Stop geführt, wie es von HAMBURGER u. Mitarb. sowie REUBI bei der sog. Zuckernephrose und von KRIZ bei der Sublimatvergiftung der Niere diskutiert wird. Die Dilatation läßt sich dagegen u. E. mit folgenden Befunden erklären. Einmal besteht eine energetische Zell-Insuffizienz, auf deren Bedeutung schon RANDE-RATH, BOHLE u. Mitarb. sowie MOHR nachdrücklich hingewiesen haben. Sie wirkt sich in einer basalen Abgabestörung und Erlahmung des „Flüssigkeits-Endstreckentransportes“ aus. Daraus resultieren der Epithelhydrops und sehr bald auch eine *Überfüllung der Kanälchen mit Flüssigkeit, die normalerweise transcellulär abtransportiert wird.* Diese Flüssigkeit enthält aber nicht allein glomeruläres Ultrafiltrat. Sie ist hochgradig angereichert mit abgestoßenen Zellbestandteilen (Bürstensaumbröckel, Anteile ergastoplasmatischer Lamellen, Mitochondrien usw.). Der abnorme Eiweißgehalt tubulocellulärer Herkunft wirkt sich in einer Viscositätszunahme aus, die ihrerseits eine Durchflußbehinderung innerhalb des Kanälchensystems zur Folge hat. Derartige physiko-chemische Mechanismen scheinen vor allem in der Frühphase, also während der Oligo-Anurie, für die Weiterstellung der Tubuluslichtung von Bedeutung zu sein. In den späteren Stadien kommen freilich andere ursächliche Faktoren hinzu, welche die Dilatation noch steigern können. Sie hängen mit der sich wieder verstärkenden Filtration und zum Teil auch mit der Regeneration zusammen. Denn es hat sich gezeigt, daß das frisch regenerierte Epithel zunächst auffallend flach bleibt und erst einer längeren Differenzierungs- und Reifungsphase bedarf, um voll funktionstüchtig, also rückresorptionsfähig zu werden (vgl. NOLTENIUS). Andererseits beobachten wir garnicht selten überschießende Zellneubildungen, die stellenweise sogar obturierendes Ausmaß erreichen. Allerdings scheinen solche Lumenverschlüsse kein bleibendes Ereignis zu sein, da für gewöhnlich die Zahl der neugebildeten Epithelzellen durch nachfolgende Nekrosen reduziert und langsam das regelhafte Zellmuster wiederhergestellt wird. Immerhin könnten derartige obturatorische Regenerationsprozesse temporär eine stauungsbedingte Dilatation oberhalb gelegener Kanälchen bewirken.

II. Bedeutung der vasculären und tubulären Strukturläsionen für die Oligo-Anurie und Polyurie

Versucht man nun die beschriebenen Befunde, die gleichsam als eine Art Momentaufnahmen verschiedene Schädigungsstadien repräsentieren, zeitlich hintereinanderzuordnen und pathogenetisch zu interpretieren, so ergibt sich etwa das folgende Bild:

Auslösender und zugleich entscheidender Faktor für alle vasculären und tubulären Strukturwandlungen und alle daraus resultierenden funktionellen Störungen ist die renale Ischämie. Sie wird noch verstärkt durch überdauernde, fleckförmig ausgeprägte temporäre Konstriktionen einzelner Nierengefäße. Die präglomeruläre Gefäßaffektion manifestiert sich besonders an den Arteriolen.

Deren hypoxische Strukturschädigung erklärt eine Filtrationsminderung, ohne daß es aber zum völligen Sistieren der Primärharnbildung kommt. Der glomeruläre Schaden selbst besteht in einer kurzfristig vermehrten Durchlässigkeit für Bluteiweiß. Er erweist sich aber als leichter und rasch abklingender Prozeß.

Die Läsionen am Tubulusapparat wiegen schwerer und sind von längerer Dauer. Sie müssen als sichtbarer Ausdruck einer zumindest in den ersten 12 Std der Wiederdurchblutung generalisiert ausgebreiteten kritischen Nierenhypoxie gelten. Der jeweilige Grad der so (hypoxisch) bedingten energetischen Insuffizienz äußert sich morphologisch in teils reversiblen, teils irreversiblen Zellveränderungen. Die im Anfangsstadium vorherrschenden, am Mittelstück besonders lange anhaltenden Reaktionen sind Strukturlockerungen infolge Hyperhydratation (zunächst apikale oder basale Zellblasen, dann diffuser Zellhydrops), häufig mit Übergang in Cytolyse. An anderen Epithelien bleibt der celluläre Erhaltungsstoffwechsel länger oder ganz gewährleistet. Doch resultiert auch hier eine funktionelle Leistungsminderung, die sich sogar auf das Stadium der anschließenden Wiedererholung ausdehnt. Die allgemeine energetische Insuffizienz der alterierten Epithelien bringt eine Verhaltung von Flüssigkeit in den Tubuluszellen und im Tubuluslumen mit sich. Daraus erklärt sich die initiale Erweiterung der inneren Kanälchenzirkumferenz. Dieser Befund (d. h. die zunehmende Tubulusdilatation) ist gleichzeitig ein Beleg für das Erhaltenbleiben der — wenn auch verminderten — Glomerulumfiltration. Denn bei Sistieren der Filtration müßten wir einen Kollaps der proximalen Tubuli finden, wie erst kürzlich THURAU, DEETJEN und RANKE sowie SCHLEIFER (nach mechanischer Abtrennung der Tubuli von den zugehörigen Glomerula!) überzeugend gezeigt haben (s. dazu auch WIRZ). Bei solcher Weiterstellung des Röhrensystems der Harnkanälchen sollte eigentlich die insgesamt verringerte Harnmenge um so leichter nach distal abfließen können. Das ist jedoch nicht der Fall. Denn die erweiterten Lumina sind nicht leer; sie enthalten im Gegenteil in reichlicher Menge gleichsam ein Homogenat von Zelltrümmern, das ischämisch geschädigten Tubulusepithelien entstammt und eine hochgradige Anreicherung des Primärharnes mit tubulocellulärem Eiweiß bedeutet. Dadurch erhöht sich aber die Viscosität, die eine Durchfluß-Störung in dem nun relativ (d. h. im Vergleich zur Viscosität des Inhaltes) zu engen Kanälchensystem mit sich bringen muß. Dieser in allen Untersuchungen unseres Institutes bei Tierversuchen und ebenso an menschlichem Material immer wieder auftauchende morphologische Befund hat bisher besonders von physiologischer Seite keine Beachtung gefunden. Daraus röhrt vielleicht, wenigstens z. T., KRAMERS Folgerung, daß für die funktionelle Störung beim akuten Nierenversagen „die Annahme einer hypoxischen Schädigung entbehrlich“ sei. *Alle unsere Befunde sind indessen ein sprechender Beweis gerade für das große Defizit an oxydativer Energie beim Nierenschaden nach temporärer Ischämie.*

Mit dem Anstieg des intratubulären Harndruckes (bei Durchfluß-Störung infolge Viscositätsverhöhung des Kanälcheninhaltes) nimmt für gewöhnlich der intrarenale Blutdruck gleichsinnig zu (Autoregulation der Nierendurchblutung, Lit. bei SCHIRRMEISTER u. Mitarb.), so daß der „effektive Filtrationsdruck“ erhalten bleibt. Doch ist Voraussetzung für das Zustandekommen derartiger Autoregulationen, welcher näheren Art auch immer sie sein mögen, die anatomische und damit die funktionelle Intaktheit der verantwortlichen Regulatoren.

Insbesondere muß das Vas afferens erweiterungsfähig sein. In den eigenen Versuchen erklärt sich aber aus den dargestellten Strukturschädigungen der Arteriolen, daß eine solche regulative Weiterstellung zumindest am ersten Tage (also während der oligurischen Phase) nicht erfolgen kann. Die hypoxisch bedingte präglomeruläre Barriere halten wir für eine wichtige Ursache auch für die Insuffizienz der Autoregulation des Glomerulumfilters und damit für eine weitere Teilursache der Oligurie. Hierfür spricht die Beobachtung, daß erst mit dem Nachlassen der Arteriolenverquellungen, also mit Beginn eines besseren Zuflusses zu den Glomerula, die Zelltrümmer langsam aus dem Kanälchensystem verschwinden, weil jetzt der effektive Filtrationsdruck den Harndruck überwinden und somit den Übergang von der Oligurie zur Polyurie einleiten konnte.

Die sich noch auf das Stadium der postnekrotischen Zellneubildung ausdehnende Tubulusdilatation belegt, daß das frisch regenerierte Epithel erst einer längeren Differenzierungs- und Reifungsphase bedarf, um voll funktionstüchtig, d. h. rückresorptionsfähig zu werden. Einen gewissen Anteil an der polyurischen, fleckförmigen Tubulusektasie scheinen temporär obturatorische Regenerationsprozesse, besonders aber die wieder zunehmende Filtration zu haben. Es mag auch sein, daß in diesem Stadium zusätzliche Änderungen der Strömungsmechanik zu einem Mißverhältnis in der Durchströmungsgröße des tubulären und vasculären Gegenstrom-Multiplikations-Systems (im Sinne von KRAMER, DEETJEN und THURAU) führen und einen zusätzlichen Kausalfaktor für die Funktionsstörung bedeuten. Insgesamt hat sich zeigen lassen, daß bei der postischämischen Funktionsstörung der Niere im Tierexperiment präglomeruläre und tubuläre Komponenten zusammenwirkend verantwortlich sind für die Filtrationsbeeinflussung und die gleichzeitige Durchflußbehinderung im Tubulussystem.

Zusammenfassung

Vorübergehende experimentelle Ischämie (60 min) der Rattenniere hat weitreichende Strukturveränderungen an Arterien und Arteriolen sowie am Tubulusapparat zur Folge. Die ischämischen Gefäßwandläsionen erweisen sich als eine Ursache für eine allgemeine Zufluß-Störung. Sie können im postischämischen Stadium lokal gesteigert werden durch akzessorische temporäre Spasmen. Daraus resultieren überdauernde Blutverteilungsänderungen und eine Minderung der Filtration. Das glomeruläre Filter als solches erleidet nur einen leichten und rasch abklingenden Schaden (Permeabilitätserhöhung). Die Affektion der Tubuli bewirkt eine kräftige Ansammlung von Flüssigkeit in Tubuluszellen und im Tubuluslumen. Gleichzeitige Anreicherung des Primärharnes mit Eiweiß tubuloepithelialer Herkunft bedingt eine Viscositätserhöhung, die ihrerseits bedeutsamer Teilstörung an der initialen Durchfluß-Störung in dem relativ zu engen Kanälchensystem ist. Der so erklärbare Anstieg des intratubulären Harndruckes kann zunächst nicht kompensiert werden durch konsekutive autoregulative Steigerung des intrarenalen Blutdruckes, da die hierfür verantwortlichen Regulatoren temporär hypoxisch geschädigt sind (= präglomeruläre Barriere als weitere Teilursache für die Oligo-Anurie). Somit führen bei der Ratte präglomeruläre und tubuläre Komponenten gemeinsam zur Filtrationsstörung und gleichzeitigen Durchflußbehinderung im Tubulussystem.

Studies of the Sequelae of Transitory Experimental Renal Ischemia

I. The Morphologic Changes of Acute Damage and Their Functional Importance

Summary

Transitory experimental ischemia (60 min) in the rat kidney leads to extensive structural changes in the arteries, arterioles, and tubules. The ischemic lesions of the vascular wall are one cause for a general disturbance of blood flow. The lesions may, in the post ischemic stage, become locally augmented by accessory temporary spasm. They may result in lasting changes in the distribution of blood, or in a reduction of filtration. The glomerular filter sustains only a slight and rapidly resolving damage (increase in permeability). The effects on the tubules leads to a great accumulation of fluid in the tubular cells and tubular lumen. The simultaneous loss of protein from the tubular epithelium into the primary urine brings about an increase in the viscosity of the urine; this is an important partial factor in the initial disturbance of urine flow through the relatively narrow tubules. This explains the rise of the intratubular urinary pressure which may not be compensated for initially by a consecutive autoregulative increase in the intra-renal blood pressure, since the responsible regulators are temporarily damaged by hypoxia (preglomerular barrier as an additional partial cause for the oligo-anuria). Thus, in the rat preglomerular and tubular components together lead to filtration disturbances, and simultaneously, impede the flow of urine through the tubules.

Literatur

- ALTMANN, H.-W.: Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas. Die Pathobiosen. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II/1, S. 419—612. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- Das postoperative Nierenversagen. Ref. auf der Tagg der Mittelrheinischen Chirurgenvereinigung 6.—7. 10. 61. Chirurg (im Druck) (1963).
- BADENOCH, A. W., and E. M. DARMADY: The effects of temporary occlusions of the renal artery in rabbits and its relationship to traumatic uraemia. J. Path. Bact. **59**, 79 (1947).
- BALINT, P., A. FEKETE, E. SZALAY u. I. TARABA: Einfluß der Narkose auf den Verlauf der akuten Niereninsuffizienz. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **239**, 497—506 (1960).
- BECKER, V., u. D. NEUBERT: Über die Entstehung der hydropisch-vacuolären Zellentartung. Beitr. path. Anat. **120**, 319—354 (1959).
- BOHLE, A.: Zur Morphologie der Niere beim akuten Nierenversagen. Akutes Nierenversagen. 1. Symposion der Ges. für Nephrologie, S. 3—17. Stuttgart: Georg Thieme 1962.
- CH. HERFARTH u. H.-J. KRECKE: Beitrag zur Morphologie der Niere beim akuten Nierenversagen. Klin. Wschr. **38**, 152—164 (1960).
- BUCHBORN, E.: Zur Abgrenzung des Begriffes der „Schockniere“ im Rahmen des akuten Nierenversagens. In: Akutes Nierenversagen, S. 115—119. Stuttgart: Georg Thieme 1962.
- BÜCHNER, F.: Die allgemeine Pathologie des Blutkreislaufs. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. V/I, S. 791—954. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.
- BYWATERS, E. G. L.: Ischaemic muscle necrosis (crush syndrome). Brit. med. Bull. **3**, 107—110 (1945).
- , and J. H. DIBLE: The renal lesion in traumatic anuria. J. Path. Bact. **54**, 111—120 (1942).
- CAIN, H., u. B. GERSTENKORN: Karyologische, karyometrische und histochemische Studien über Zelltod und Nekrose im Leberimplantat der Ratte. Beitr. path. Anat. **126**, 426—453 (1962).
- , u. K. H. ZOLNHOFER: Die Bedeutung von Zirkulationsregulationen für die sog. hypochlorämische Nephrose. Virchows Arch. path. Anat. **326**, 191—215 (1954).

- CASPERSONN, T., T. FREDRIKSSON and K. G. THORSSON: A microplanimeter for measurement of endonuclear structures. *Hereditas* (Lund) **49**, 201 (1935).
- DEETJEN, P.: Intrarenale Hämodynamik im hämorrhagischen Schock. In: *Akutes Nierenversagen*, S. 61—64. Stuttgart: Georg Thieme 1962.
- DONNER, G., u. G. HOLLE: Die Crush-Niere des Meerschweinchens nach Muskelquetschung. *Beitr. path. Anat.* **119**, 119—176 (1958).
- GRABER, I. G., and S. SEVITT: Renal function in burned patients and its relationship to morphological changes. *J. clin. Path.* **12**, 25 (1959).
- HAMBURGER, J., B. HALPER et J. L. FUNCK-BRENTANO: Une variété d'anurie provoquée par l'hydratation excessive des cellules rénales. *Presse méd.* **62**, 972—976 (1954).
- HÖPKER, W., u. H. MEESSEN: Beitrag zur Angioarchitektonik der Rattenniere und zu experimentellen Nierendurchblutungsstörungen. *Ärztl. Forsch.* **4**, 1—12 (1950).
- HOLLE, G.: Beitrag zur Morphologie der Vasomotorik in der Niere. Untersuchungen an der Crush-Niere des Meerschweinchens. *Virchows Arch. path. Anat.* **332**, 283—294 (1959).
- R. BURKHARDT, S. ARNDT u. M. BLÖDORN: Über manometrische, histochemische, histologische und phasenoptische Befunde bei ischämischer Hypoxydose. (Beitrag zur Morphogenese und zur Frage des örtlichen Gewebstodes.) *Virchows Arch. path. Anat.* **327**, 150—205 (1955).
- u. G. DONNER: Das Gefäß-System der Meerschweinchenniere bei akuter Blutstauung nach Venenligatur. Beitrag zur gestaltlichen und funktionellen Gliederung der Nierenstrombahn und zum Problem ihrer Beeinflußbarkeit und Regulation. *Virchows Arch. path. Anat.* **329**, 533—580 (1957).
- , u. H.-J. SCHNEIDER: Über das Verhalten der Nierengefäße bei einseitiger experimenteller Hydronephrose. *Virchows Arch. path. Anat.* **334**, 475—488 (1961).
- JUNGBLUT, P., u. G. KUSCHINSKY: Das Verhalten der Nierengefäße in den verschiedenen Stadien der Äthernarkose. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmakol.* **225**, 533—540 (1955).
- KABOTH, U.: Funktionelle und morphologische Untersuchungen an der ischämisch geschädigten Rattenniere. *Inaug.-Diss. med. Würzburg* 1963.
- KIENE, S.: Morphologische und fermenthistochemische Untersuchungen an Nieren, Leber, Herz und Skelettmuskeln bei experimenteller Pankreasnekrose. *Virchows Arch. path. Anat.* **334**, 428—444 (1961).
- KOLETZKY, S., and G. E. GUSTAFSON: The effect of temporary cessation of renal blood flow in rats. *J. clin. Invest.* **26**, 1072—1078 (1947).
- KOSLOWSKI, L.: Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese und Morphologie des Crush-Syndroms. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **87**, 49—74 (1951).
- KRAMER, K., u. P. DEETJEN: Haemorrhagischer Schock und akutes Nierenversagen. In: *Akutes Nierenversagen*, S. 44—53. Stuttgart: Georg Thieme 1962.
- , and F. R. WINTON: The influence of urea and of change in arterial pressure on the oxygen consumption of the isolated kidney of the dog. *J. Physiol. (Lond.)* **96**, 87—103 (1939).
- KRIZ, W.: Histophysiologische Untersuchungen an der Rattenniere bei Sublimatvergiftung. *Z. Zellforsch.* **57**, 914—952 (1962).
- LIGERTZ, W.: Histologische und histochemische Untersuchungen bei Dauerischaemie und nach vorübergehender Ischaemie der Rattenniere. *Inaug.-Dissert. med. Würzburg* 1960.
- LUCKÉ, B.: Lower nephron nephrosis (renal lesions of the crush syndrome, of burns, transfusions and other conditions affecting lower segment of nephrons). *Milit. Surg.* **99**, 371 (1946).
- MARK, R. E., u. H. GESENDÖRFER: Untersuchungen über die Nierenfunktion. Zur Frage des Zusammenhangs von Nierenmasse, Herzhypertrophie und Blutdrucksteigerung. *Z. ges. exp. Med.* **74**, 350—384 (1930).
- MEESSEN, H.: Experimentelle Untersuchungen zum Collapsproblem. *Beitr. path. Anat.* **102**, 191—267 (1939).
- MOELLER, J.: Nierenfunktionsprüfungen bei tubulärer Insuffizienz. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **58**, 216—220 (1952).
- MOHR, H.-J.: Das akute Nierenversagen. *Dtsch. med. J.* **11**, 261—266 (1960).
- NOLTENTUS, H.: Glomerulumveränderungen bei Proteinurie in der intravitalen Nierenbiopsie. *Beitr. path. Anat.* **123**, 173—211 (1960).

- NOLTENIUS, H.: Histologische Befunde an Nierenpunktaten zur Rückbildung des akuten Nierenversagens. In: Akutes Nierenversagen, S. 27—36. Stuttgart: Georg Thieme 1962.
- OETLKER, O.: Über die Beziehung der Vulnerabilität der Nieren gegen Durchblutungsstörungen zur Höhe des Stoffwechsels und zum Körpergewicht. *Virchows Arch. path. Anat.* **334**, 56—66 (1961).
- OLIVER, J.: Correlations of structure and function and mechanisms of recovery in acute tubular necrosis. *Amer. J. Med.* **15**, 535—557 (1953).
- The spectrum of structural change in acute renal failure. In: Glomeruläre und tubuläre Nierenerkrankungen, S. 128—138. Stuttgart: Georg Thieme 1962.
 - MACDOWELL and A. TRACY: The pathogenesis of acute renal failure associates with traumatic and toxic injury. Renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode. *J. clin. Invest.* **30**, 1305—1351 (1951).
- OPITZ, E., W. ROTTNER und W. HILSCHER: Über die Wiederdurchblutungszeit der Rattenniere. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **37**, 336—342 (1953).
- RANDERATH, E., u. A. BOHLE: Morphologische Grundlagen akuter extrarenal bedingter Nierenfunktionsstörungen. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **65**, 250—269 (1959).
- REUBI, F.: Nierenkrankheiten. In: Die akute Niereninsuffizienz nach Schock, S. 519—540. Bern u. Stuttgart: Hand Huber 1960.
- ROLLHÄUSER, H.: Polarisationsoptische und histochemische Untersuchungen über die Feinstruktur des Nephrons und ihre Beziehungen zur Nierenfunktion. *Z. Zellforsch.* **44**, 57—86 (1956).
- Untersuchungen über den örtlichen und zeitlichen Ablauf der Phenolrot-Ausscheidung in den Tubuli der unbeeinflußten Rattenniere. *Z. Zellforsch.* **51**, 348—355 (1960).
- ROTTNER, W.: Pathologie der Schockniere. 3. Dtsch. Elektrolyt-Symposion. Melsunger Med.-Pharmaz. Mitt. **91**, 1754—1772 (1959).
- H. LAPP u. H. ZIMMERMANN: Pathogenese und morphologisches Substrat des „akuten Nierenversagens“ und seine Erholungszeit. *Dtsch. med. Wschr.* **87**, 669—677 (1962).
- RUSKA, H.: Der Einfluß der Elektronenmikroskopie auf die biologische Forschung. S.-B. Ges. zur Förderung der ges. Naturwiss. zu Marburg **82**, 3—40 (1960).
- D. H. MOORE and J. WEINSTOCK: The base of the proximal convoluted tubule cells of rat kidney. *J. biophys. biochem. Cytol.* **3**, 249—254 (1957).
- SARRE, H.: Nierenkrankheiten. Stuttgart: Georg Thieme 1959.
- , u. A. MOENCH: Die funktionellen und morphologischen Veränderungen der Niere bei anhaltender elektrischer Reizung der vegetativen Nerven im Bereich des Nierengefäß-Systems. *Acta neuroveg. (Wien)* **4**, 316 (1952).
- SEVITT, S.: Pathogenesis of traumatic uraemia a revised concept. *Lancet* **1959 I**, 135—141.
- SHEEHAN, H. L., and J. C. DAVIS: Renal ischemia with good reflow. *J. Path. Bact.* **78**, 351—377 (1959).
- — Minor renal lesions due to experimental ischemia. *J. Path. Bact.* **80**, 259—270 (1960).
- SHIMAMINE, T.: Experimentelle Untersuchungen über die pathogenetische Bedeutung der „Chromoproteinurie“ für die Entstehung der „Chromoproteinniere“. *Beitr. path. Anat.* **116**, 330—368 (1956).
- SCHIRMEISTER, J., L. SCHMIDT u. H. D. SÖLING: Über die Autoregulation des Glomerulumfiltrates bei intratubulärem Druckanstieg am Hund. *Klin. Wschr.* **40**, 883—889 (1962).
- SCHLEIFER, D.: Histologische Untersuchungen über die Sekretionsleistung einzelner Nierentubuli nach mechanischer Abtrennung von ihren Glomerula. *Z. Zellforsch.* **57**, 597—604 (1962).
- SCHOENEMANN, J., u. A. BIENENGRÄBER: Morphologischer und fermenthistochemischer Beitrag zur Chronopathologie des akuten Nierenversagens. *Virchows Arch. path. Anat.* **336**, 59—76 (1962).
- STAEMMLER, M.: Die akuten Nephrosen. I. Die Sublimatnephrose. *Virchows Arch. path. Anat.* **328**, 1—17 (1956).
- Die akuten Nephrosen. III. Die Crush-Niere im Tierversuch. *Virchows Arch. path. Anat.* **329**, 245—266 (1956).
 - , u. B. KARHOFF: Die akuten Nephrosen. II. Nierenschäden durch Antibiotica. *Virchows Arch. path. Anat.* **328**, 481—502 (1956).

- STÖCKER, E.: Autoradiographische Untersuchungen zur Ribonukleinsäure- und Eiweiß-Synthese im nuklearen Funktionsformwechsel der exokrinen Pankreaszelle. *Z. Zellforsch.* **57**, 145—171 (1962).
- THOENES, W.: Die Mikromorphologie des Nephron in ihrer Beziehung zur Funktion. *Klin. Wschr.* **39**, 504—518, 827—839 (1961).
- Mikromorphologie des Nephron nach temporärer Ischaemie. 5. Internat. Kongr. für Elektronenmikroskopie, Philadelphia 1962.
- TRUETA, J., A. E. BARCLEY, P. M. DANIEL, K. J. FRANKLIN and M. L. PRICHARD: Studies of renal circulation. Oxford: Blackwell, Scientific Publ. 1947.
- THURAU, K., P. DEETJEN u. K. KRAMER: Hämodynamik des Nierenmarkes. II. Wechselbeziehung zwischen vasculärem und tubulärem Gegenstromsystem bei arteriellen Drucksteigerungen, Wasserdiurese und osmotischer Diurese. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **270**, 270—285 (1960).
- — u. I. RANKE: Tubulusdruck und Harnausscheidung der Rattenniere im hämorrhagischen Schock. In: Akutes Nierenversagen, S. 65—69. Stuttgart: Georg Thieme 1962.
- , u. K. KRAMER: Die Reaktionsweise der glatten Muskulatur der Nierengefäße auf Dehnungsreize und ihre Bedeutung für die Autoregulation des Nierenkreislaufs. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **268**, 188—203 (1959).
- Weitere Untersuchungen zur myogenen Natur der Autoregulation des Nierenkreislaufs. Aufhebung der Autoregulation durch muskulotrope Substanzen und druckpassives Verhalten des Glomerulusfiltrates. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **269**, 77—93 (1959).
- WAUGH, D., and H. BESCHEL: Infra-glomerular epithelial reflux in the evolution of serotonin nephropathy in rats. *Amer. J. Path.* **39**, 547—560 (1961).
- WETZELS, E., u. W. HERMS: Die akute Tubulusnekrose. *Dtsch. med. Wschr.* **86**, 514—518, 657—667 (1961).
- WIRZ, H.: Der Einfluß des antidiuretischen Hormons auf den intratubulären Druck der Rattenniere. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **13**, C 42—43 (1955).
- Druckmessung in Kapillaren und Tubuli der Niere durch Mikropunktion. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **13**, 42—49 (1955).
- WOLLHEIM, E.: Tubuläre Insuffizienz und sogenanntes „akutes Nierenversagen“. *Münch. med. Wschr.* **101**, 597—601 (1959).
- ZIMMERMANN, H.: Experimentelle histologische, histochemische und funktionelle Untersuchungen zur Frage der Nierenschädigung nach temporärer Ischaemie. *Beitr. path. Anat.* **117**, 65—84 (1957).
- Über die Erholungszeit der postischämischen Schwellung, Atrophie und Dilatation der Nierenhauptstücke. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **44**, 299—305 (1960).
- G. SONNEKALB u. CH. WATZ: Experimentelle Untersuchungen über die Speicherungsfunktion der Rattenniere unter normalen Bedingungen und nach temporärer Ischaemie. *Beitr. path. Anat.* **122**, 238—257 (1960).
- ZOLLINGER, H. U.: Anurie bei Chromoproteinurie. Stuttgart: Georg Thieme 1952.
- Pathogenetisches Spektrum des akuten Nierenversagens. In: Akutes Nierenversagen. S. 22—23. Stuttgart: Georg Thieme 1962.

Dr. H. CAIN,
Pathologisches Institut, 87 Würzburg, Luitpoldkrankenhaus