

## Seitenverschiedene Nierenschäden nach Serotonininjektion bei einseitiger Hydronephrose\* \*\*

G. E. SCHUBERT, J.-A. MÜLLER, A. SCHÖLL und U. LINDEN

Pathologisches Institut der Universität Tübingen (Direktor: Prof. Dr. med. A. BOHLE)

Eingegangen am 5. Oktober 1968

### *Variations in Serotonin-Induced Lesions between Normal Right Kidney and Left Hydronephrotic Kidney*

**Summary.** Ligation of the left ureter of rats for 9 days, then s. c. injection of serotonin (3 days ante mortem) resulted in extensive coagulation necrosis in the right nonhydronephrotic kidney. The hydronephrotic left kidney, however, was free of necrosis. The experiments were performed on 65 female Wistar rats ranging in weight from 200—300 g. The right kidney revealed: extensive coagulation necrosis in 71%, moderate in 13%; none in 16%. The left kidney showed: no coagulation necrosis in 71%, and small scattered necrosis of tubular cells in 26%. Only 1 animal which had reacted intensely to serotonin showed moderate necrosis in the left kidney. The differences observed between the right and the left kidneys presumably are due to a reduced transport of serotonin to the left kidney and a decreased vulnerability of the tissue of hydronephrotic kidneys.

**Zusammenfassung.** Histologische Untersuchungen der Nieren von insgesamt 65 weiblichen, 200—300 g schweren Wistarratten, 3 Tage nach s. c. Serotonininjektion bei 12 Tage bestehender linksseitiger Ureterenligatur führten zu dem Ergebnis, daß in der rechten, nicht hydronephrotischen Niere meist sehr ausgedehnte Koagulationsnekrosen entstehen, während das linke hydronephrotische Organ weitgehend frei von Nekrosen bleibt. Im einzelnen fanden sich rechts in 71% sehr umfangreiche, in 13% mittelschwere und nur in 16% keine Koagulationsnekrosen. Links waren dagegen in 71% keine und in 26% nur ganz vereinzelte kleine Tubuluszellennekrosen zu erkennen; lediglich ein Tier, das insgesamt sehr stark auf Serotonin reagiert hatte, wies auch in der linken Niere mittelschwere Nekrosen auf. Als Ursache dieser Seiten-differenz werden ein verminderter Antransport des Serotonin und eine herabgesetzte Vulnerabilität des Gewebes hydronephrotischer Nieren diskutiert.

Hydronephrotische Nieren scheinen einigen Angaben im Schrifttum zufolge widerstandsfähiger gegen Nephrotoxine zu sein als gesunde Nieren. Diese Annahme stützt sich vor allem auf Tierversuche mit einseitiger Hydronephrose, in denen nach Zufuhr verschiedener Nephrotoxine ausgedehnte Nekrosen in der gesunden Niere beobachtet wurden, während das hydronephrotische Organ weitgehend frei blieb (ELBE, 1905; FISHER u. ROSENTHAL, 1954; DAVIS, 1958).

Deutungsversuche dieser seitenverschiedenen Befunde führten indes zu unterschiedlichen Ergebnissen, da sich in allen diesen Versuchen die unmittelbare zellschädigende Wirkung des Toxins und ein mittelbarer ischämischer Effekt über Gefäßläsionen oder Reizungen des Gefäßnervensystems durch das Toxin überlagern konnten. Es war daher nicht zu entscheiden, in welchem Ausmaß eine unterschiedliche Durchblutung, ein verminderter Glomerulumfiltrat oder eine verschiedene Vulnerabilität des Gewebes für diese seitenverschiedenen Befunde verantwortlich sind.

Angeregt durch eine ähnliche Einzelbeobachtung seitenverschiedener Nierenveränderungen im menschlichen Obduktionsgut versuchten wir zur Klärung dieser

\* Herrn Prof. Dr. H. E. Bock zum 65. Geburtstag gewidmet.

\*\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Frage beizutragen, indem wir Nierenschäden mit Hilfe einer Substanz erzeugten, die nur am Gefäßsystem angreift und durch Gefäßspasmen ischämische Nekrosen auslöst, nach unseren bisherigen Kenntnissen jedoch keine unmittelbar nephrotoxische Wirkung besitzt. Als für diesen Zweck besonders geeignet bot sich Serotonin (5-Hydroxytryptamin = 5 HT) an, das nach ERSPAMER (1954) vor allem auf die Nierengefäße wirkt, wobei bevorzugt Spasmen der Arteriolae afferentes zur Ischämie der Harnkanälchen mit nachfolgender Koagulationsnekrose vorwiegend proximaler Tubulusabschnitte führen (HEDINGER u. LANGEMANN, 1955; WAUGH u. PEARL, 1960; SZARVAS u. KOVACS, 1963).

### Material und Methoden

Die Versuche wurden an 65 weiblichen, 200—300 g schweren Wistarratten durchgeführt, die bis 30 min vor der Tötung Altromin-Standardfutter und Leitungswasser ad libitum erhielten. Im einzelnen wurden 3 verschiedene Versuchsanordnungen gewählt:

*I. Gruppe: Linksseitige Hydronephrose + Serotonininfektion* (48 Tiere). In Nembutal-Narkose (3,33 mg Pentobarbital-Natrium/100 g Ratte i. p.; Lösung: 50 mg Pentobarbital-Natrium in 10 ml 0,9%iger NaCl-Lösung) wurde an eröffneter Bauchhöhle der linke Ureter 1 cm caudal des Nierenbeckens unterbunden. 9 Tage nach der Unterbindung injizierten wir den Tieren Serotonin unter die Nackenhaut (100 mg Serotonin-Kreatiminsulfat Merck 7768 pro kg Körpergewicht; Lösung: 10 mg Serotonin in 1 ml 0,9%iger NaCl-Lösung). Nach weiteren 3 Tagen wurden unmittelbar vor dem Töten die Nieren in kurzer Äthernarkose zur histologischen Aufarbeitung entnommen.

*II. Gruppe: Linksseitige Scheinoperation + Serotonininfektion* (10 Tiere). Um mögliche Folgen allein des operativen Eingriffs zu erfassen, führten wir bei diesen Ratten eine sog. Scheinoperation durch, in der bei gleichem Vorgehen wie in der I. Gruppe der linke Ureter umstochen, aber nicht unterbunden wurde. Auch hier wurden 9 Tage später die gleiche Menge Serotonin unter die Nackenhaut injiziert und nach weiteren 3 Tagen die Nieren entnommen.

*III. Gruppe: Linksseitige Hydronephrose* (7 Tiere). Da nach SHEEHAN und DAVIS (1959) auch bei einfacher Hydronephrose nach Unterbinden des Ureters gelegentlich einzelne Tubulusnekrosen auftreten können, wurden, um das Ausmaß dieses Faktors zu erfassen, nur der linke Ureter unterbunden und die Nieren nach 12 Tagen zur histologischen Untersuchung entnommen.

### Aufarbeitung des Nierengewebes

Die Nieren wurden in der Frontalebene halbiert, in 10%igem gepuffertem Formalin (4% Formaldehyd mit Phosphatpuffer auf pH 7,0 eingestellt) fixiert und anschließend in Paraffin eingebettet. In Stufenschnitten von jeweils 0,5—1 mm Abstand fertigten wir aus 6 verschiedenen Schnittebenen etwa 10  $\mu$  dicke Hämatoxylin-Eosin gefärbte histologische Präparate an.

### Bewertung der mikroskopischen Präparate

Von Angaben KOVACSS, CAROLLS und TAPPS (1964) ausgehende Vorversuche an 51 Ratten, durch intravitale Tetracyclinmarkierung ischämisch geschädigte Nierenbezirke selektiv anzufärben und im u.v. Licht quantitativ zu erfassen, führten zu unbefriedigenden Ergebnissen. Zwischen den als Koagulationsnekrosen zu erkennenden Zonen im HE-Schnitt und den Fluoreszenzbildern benachbarter Serienschnitte bestand nicht immer Übereinstimmung. Die Ausdehnung der Nekrosen im HE-Schnitt war in der Regel erheblich größer als die im „Tetracyclinschnitt“ stärker spezifisch fluoreszierenden Flächen, was wahrscheinlich auf einen unzureichenden Transport des injizierten Tetracyclin in die schlechter durchbluteten nekrotischen Areale zurückzuführen ist (Einzelheiten s. Inauguraldissertation J.-A. MÜLLER, Tübingen 1969). Wir beschränkten uns daher bei der histologischen Auswertung auf den HE-Schnitt, in dem wir nur eindeutig als voll ausgebildete Koagulationsnekrosen erkennbare Befunde (stärkere Eosinophilie des Cytoplasma, fehlende Kernfärbbarkeit, verwaschene Zellstruktur) registrierten. Der Umfang der Nekrosen wurde bei etwa 20- und 80facher Vergrößerung nach folgenden Gesichtspunkten bewertet:

Ø = keine Nekrosen, auch keine Einzelzellnekrosen, (+) = wenige, diffus verstreute Koagulationsnekrosen einzelner Tubulusquerschnitte ohne Herdbildung, + = kleine Nekrosen, die

etwa bis 5% der Nierenrinde im histologischen Schnitt ausmachen, ++ = größere Nekroseherde, die etwa 5—10% der Nierenrinde einnehmen, +++ = ca. 10—40% der Nierenrinde nekrotisch, ++++ = große konfluierende Nekroseherde, ungefähr 40—60% der Nierenrinde betreffend, +++++ = mehr als 60% der Nierenrinde nekrotisch (diese Bewertung erhielten nur 2 von 130 Nieren). Um das Ausmaß der Nekrosen in jeder einzelnen Niere abzuschätzen, wurde der Mittelwert aus den auf diese Weise bewerteten 6 Stufenschnitten gebildet.

Nach dem gleichen System wurde die Ausdehnung der herdförmig angeordneten weitgestellten Harnkanälchen oder der im Sinne der „Kollapsniere“ nach BOHLE (bzw. „endokrine Niere“ nach SELYE oder „Subinfarkt“ nach ZOLLINGER) veränderten Abschnitte bewertet.

## Ergebnisse

### 1. Verhalten der Versuchstiere

In der I. Gruppe starben 5 Tiere an den unmittelbaren Folgen der Operation. Von den verbliebenen 43 Tieren dieser I. Gruppe starben 12 weitere in den ersten 24 Std nach der Serotonininjektion im Kreislaufschock (= 28%). In der II. Gruppe verloren wir 2 Tiere (= 20%) im Serotonininschock, während in der III. Gruppe alle Tiere überlebten.

Kurz nach der Serotonininjektion boten die Ratten das bekannte Bild: Nach anfänglicher starker Unruhe mit Cyanose und Dyspnoe verfielen sie in einen schweren, bis zu 3 Std andauernden Schockzustand mit schwacher Atmung und fehlender Reaktion auf äußere Reize. Danach erholten sich die Tiere langsam und zeigten spätestens nach 8—12 Std wieder ein weitgehend normales Verhalten. Bei 3 Tieren trat nach der Serotonininjektion eine Cornealtrübung auf.

Während der 12tägigen Versuchsdauer verloren die Tiere der I. Gruppe im Mittel 15%, der II. Gruppe 9% und der III. Gruppe 10% ihres Körperegewichtes.

### 2. Morphologische Befunde

*I. Gruppe (linksseitige Hydronephrose + Serotonininjektion).* Bei 22 (= 71%) der überlebenden 31 Versuchstiere fiel bereits makroskopisch ein erheblicher Unterschied im Ausmaß der Nekrosen zwischen beiden Nieren auf (s. Tabelle 1). Während in der rechten, zuvor gesunden Niere ausgedehnte grauweiße anämische Nekroseherde der Nierenoberfläche zu erkennen waren, ließen sich diese in den blasseren

Tabelle 1. Ausmaß der Nekrosen bei einseitiger Hydronephrose, nach s. c. Serotonininjektion (I. Gruppe)

Bewertung	0	(+)	+	++	+++	++++
Rechte Niere	5	2	2	5	11	6
Linke Niere (Hydronephrose)	22	4	4	1	0	0

hydronephrotischen linken Nieren nicht nachweisen. Histologisch zeigte sich, daß in den *nicht hydronephrotischen rechten Nieren* (s. Abb. 1) diese Nekrosen nach Art ischämischer Infarkte oft keilförmig angeordnet waren, wobei sich in 15 Nieren die Keilspitzen über die Rinden-Mark-Grenze hinaus bis in das Nierenmark erstreckten. In diesen Fällen fanden sich auch nekrotische Sammelrohre, Mittelstücke und Glomerula, sonst waren überwiegend proximale Tubulusabschnitte betroffen. Die Nekrosen entsprachen dem bekannten Bild der Koagulationsnekrosen nach Serotonininjektionen: stark eosinophile, feingranuläre Zellmassen ohne erkennbare Kernstrukturen füllten die Tubuluslichtungen aus und wurden z. T. von der Basalmembran durch flache Tubulusepithelregenerate getrennt. Entsprechend dem makroskopischen Eindruck waren in 22 rechten Nieren (= 71%) diese Nekrosen sehr

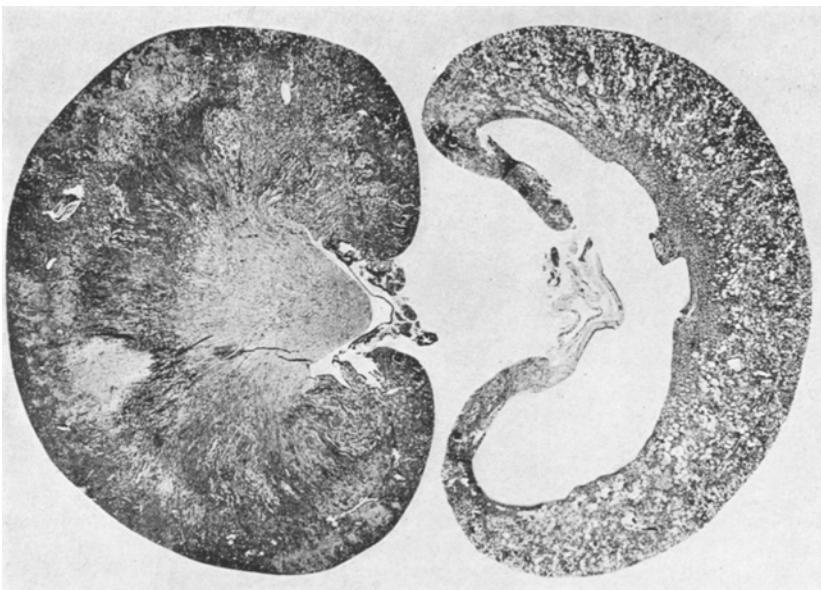


Abb. 1. Rattennieren 3 Tage nach Serotonininjektion bei 12 Tage bestehender linksseitiger Ureterenligatur. Linke Niere, im Bilde rechts, hydronephrotisch verändert mit z. T. erweiterten Harnkanälchen, keine Nekrosen. Rechte Niere, im Bilde links, mit ausgedehnten Koagulationsnekrosen. HE-Färbung. Vergr. 5,9fach

ausgedehnt, in 4 (= 12,9 %) weniger geschädigten rechten Nieren traten die Veränderungen in Form verstreuter tubulärer Einzelnekrosen ohne Herdbildungen auf. 5 (= 16 %) der 31 Versuchstiere hatten schwächer, d. h. ohne Ausbildung von Koagulationsnekrosen in den Nieren reagiert.

Neben diesen Nekrosen fanden sich in 25 (= 81 %) rechten Nieren in größerer, in 3 Nieren (= 9,7 %) in geringerer Ausdehnung, ebenfalls herdförmig, nicht selten keilförmig und mit den Nekrosezonen alternierend angeordnet die mehrfach auch nach temporärer Ischämie beschriebenen weitgestellten Harnkanälchen (Abb. 2). In Nieren mit kleineren nekrotischen Bezirken oder fehlenden Nekrosen war dieser Befund stärker, in Nieren mit umfangreicheren Nekrosen weniger ausgeprägt. Vereinzelt sahen wir schließlich, in sehr viel geringerem Maße als links, auch auf der rechten Seite, bevorzugt subkapsulär atrophische Veränderungen der Hauptstückepithelien, die den von BOHLE (1954) als „Kollapsniere“, von ZOLLINGER (1966) als „Subinfarkt“ und von SELYE (1946) als „endokrine Niere“ bezeichneten Veränderungen der Hauptstücke mit Tubuluslumenkollaps, Cytoplasmaauflhellungen und kompakteren Zellkernstrukturen der zusammengerückten Tubuli entsprachen (s. Abb. 3 und 4 aus der linken Niere).

Übereinstimmend mit dem makroskopischen Eindruck waren auch histologisch in den linken, hydronephrotischen Nieren bei 22 (= 71 %) von 31 Ratten keine, in 8 Fällen nur ganz vereinzelte kleine Nekrosen vorhanden. Lediglich 1 Tier, das sehr stark reagiert hatte (rechte Niere mit +++ bewertet!) wies auch links in stärkerem Grade (++) herdförmige Nekrosen auf. Darüber hinaus sahen wir bei 5 Versuchstieren in den hydronephrotischen Nieren herdförmige Marknekrosen, die z. T. in der Außenzone, z. T. mitten in den Papillen in der Innenzone oder in lateralen Randbezirken der Papillen bei erhaltenem Nierenbeckenepithel lokalisiert waren. Diese Nekrosen boten ein völlig anderes Bild als die Koagulationsnekrosen der Nierenrinde. Es handelt sich hier um die von SHEEHAN und DAVIS (1959) als „cytolytische



Abb. 2. Rechte Niere 3 Tage nach Serotonininjektion. Ausgedehnte Koagulationsnekrosen der Nierenrinde mit umschriebenen Blutungen. Herdförmig weitgestellte Harnkanälchen der Rinde und der Außenzone des Markes. HE-Färbung. Vergr. 16fach

Nekrose“ beschriebene Form des Gewebsuntergangs. Dabei kommt es zu einem Verschwinden, gewissermaßen einem Verdämmern der Zellen der Sammelrohre und Henleschen Schleifen, wobei die Basalmembranen als entparenchymisierte Bezirke stehen bleiben.

Im Vordergrund des histologischen Bildes dieser hydronephrotischen Nieren standen weite Sammelrohre und Mittelstücke sowie in etwa 70 % sehr ausgedehnt die oben schon beschriebenen atrophischen Veränderungen der Hauptstücke („Kollapsniere“, „Subinfarkte“, „endokrine Niere“), die vor allem in parahilären Arealen nicht selten die Breite der gesamten Rinde einnahmen (s. Abb. 3 und Tabelle 3). Daneben waren auch in diesen Nieren, insgesamt nicht ganz so häufig wie rechts (s. Tabelle 2), herdförmig angeordnet, weitgestellte Hauptstücke zu erkennen (Abb. 4). Mitosen in allen Tubulusabschnitten sahen wir in den linken Nieren eindrucksmäßig häufiger als rechts. Außerdem fanden wir links mitunter riesenzellenartige Tubulusepithelregenerate.

*II. Gruppe (Scheinoperation + Serotonininjektion).* Von den 8 überlebenden Tieren dieser Gruppe hatten 3 ungenügend auf Serotonin reagierte, d. h. weder die rechte, noch die linke Niere ließen Nekrosen erkennen, 2 Tiere wiesen jedoch beiderseits in gleicher Ausdehnung weitgestellte Harnkanälchen auf. Bei den restlichen 5 Tieren waren Nekrosen, weitgestellte

Tabelle 2. Ausmaß der erweiterten Tubuli bei einseitiger Hydronephrose, nach s. c. Serotonininjektion (I. Gruppe)

Bewertung	Ø	(+)	+	++	+++	++++
Rechte Niere	2	1	2	11	12	2
Linke Niere (Hydronephrose)	2	7	10	7	3	2

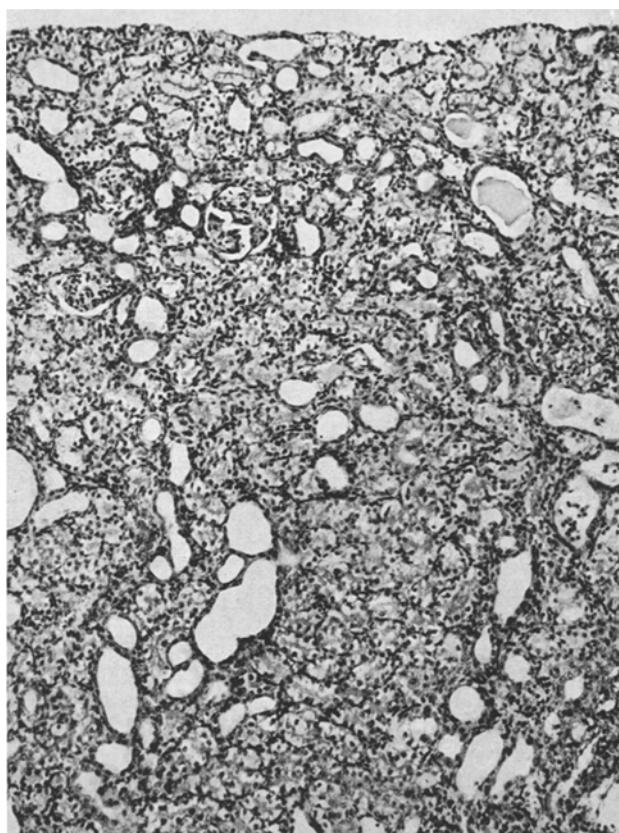


Abb. 3. Rattennierenrinde (linke Niere) 3 Tage nach Serotonininjektion bei 12 Tage bestehender linksseitiger Ureterenligatur. Ausgedehnte Atrophie der Hauptstücke, Erweiterung der Rindensammelrohre. HE-Färbung. Vergr. 110fach

Tabelle 3. Ausmaß der „Subinfarkte“ (ZOLLINGER) bei einseitiger Hydronephrose, nach s. c. Serotonininjektion (I. Gruppe)

Bewertung	0	(+)	+	++	+++	++++
Rechte Niere	13	10	6	2	0	0
Linke Niere (Hydronephrose)	0	0	6	11	10	4

Harnkanälchen und „Subinfarkte“ jeweils in beiden, nicht hydronephrotischen Nieren gleichstark, etwa in demselben Umfang wie in den rechten Nieren der I. Gruppe ausgebildet.

*III. Gruppe (nur linksseitige Hydronephrose).* In keiner Niere waren Nekrosen im Rindengebiet nachzuweisen. Bei einem Tier sahen wir indes in der hydronephrotischen Niere eine Papillennekrose des in den linken Nieren der I. Gruppe beschriebenen „cytolytischen“ Typs. Das Ausmaß der Sammelrohr- und Mittelstückweiterung in den linken hydronephrotischen Nieren entsprach etwa dem der linken Nieren der I. Gruppe, das der weitgestellten Hauptstücke lag bei allen Tieren zwischen (+) und + und war damit geringer ausgeprägt als in den

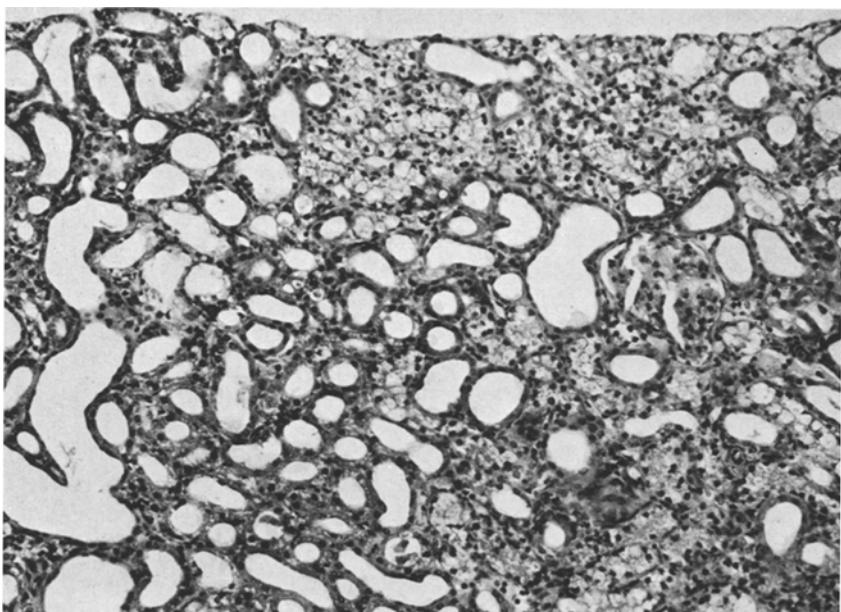


Abb. 4. Rattenierenrinde (linke Niere) 3 Tage nach Serotonininjektion bei 12 Tage bestehender linksseitiger Ureterenligatur. Herdförmig atrophische oder weitgestellte Hauptstücke, weite Rindensammelrohre. HE-Färbung. Vergr. 150fach

hydronephrotischen Nieren der mit Serotonin behandelten Tiere. Die charakteristischen atrophenischen Epithelveränderungen der Hauptstücke („Subinfarkte“) waren in 5 der 7 linken Nieren stark (+ + + bis + + + +) bei den 2 restlichen mittelschwer (+ bis + +) ausgebildet. Die rechten Nieren dieser Gruppe boten in allen Fällen ein unauffälliges histologisches Bild.

### Diskussion

Aus unseren Versuchen geht hervor, daß nach Serotonininjektion (5-HT) bei einseitiger Hydronephrose fast nur in der zuvor ungeschädigten Niere Koagulationsnekrosen auftreten, während das hydronephrotische Organ meist keine oder nur sehr geringfügige Nekrosen erkennen läßt. Damit können wir auch bei Anwendung von 5-HT ein Phänomen bestätigen, das zuvor schon andere Untersucher nach Verabreichung von Nephrotoxinen beobachteten, dessen Ätiologie jedoch bis heute in einigen Punkten unklar geblieben ist.

So sah ELBE (1905) bei Kaninchen, denen 24 Std vor Sublimatintoxikation ein Ureter unterbunden wurde, ausgedehnte Epithelnekrosen in der vorher intakten, dagegen nur sehr geringe Epithelschäden in der hydronephrotischen Niere. Er führte diese Seitendifferenz auf eine geringere Reizbarkeit des Gefäßnervensystems in der hydronephrotischen Niere zurück, das er als Angriffspunkt des Sublimat ansah. Gleichartige Seitendifferenzen fanden FISHER und ROSENTHAL (1954) nach Verabreichung von Quecksilberchlorid bei Ratten, nach Spermin-Injektion traten diese Unterschiede indes nicht auf. Die nephrotoxische Wirkung des Spermin scheint nach Ansicht dieser Autoren mehr von einem kritischen Plasmaspiegel als von der glomerulären Filtration abhängig zu sein, während bei der Entstehung von Quecksilberschäden wahrscheinlich die Menge des Glomerulumfiltrates eine Rolle spielt. DAVIS (1958) diskutierte dagegen als Ursachen der größeren Resistenz hydronephrotischer Nieren gegen Euflavin-Nekrosen vor allem Änderungen des Zellmetabolismus, verminderte Toxinaufnahme

infolge gestörter Zellfunktion sowie Abnahme der Nierendurchblutung und des Glomerulumfiltrates mit entsprechend verringertem Toxinangebot.

Alle bisher vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, daß die nach 5-HT-Injektion auftretenden Nekrosen allein Folge einer Ischämie sind, die durch Arterienkonstriktionen entsteht, wobei die glatte Muskulatur des Nierenarteriensystems besonders empfindlich reagiert und 5-HT vor allem an den Vasa afferentia der Glomerula angreift (ERSPAMER, 1953; 1966; WAUGH u. PEARL, 1960; HEDINGER u. LANGEMANN, 1955). Schon  $\frac{1}{100}$ — $\frac{1}{50}$  der minimalen s.c. blutdruckwirksamen Dosis verursacht bei Ratten eine Antidiurese, die auf Spasmen der Vasa afferentia zurückgeführt wird (ERSPAMER, 1966). Für eine direkte toxische Schädigung der Tubulusepithelien durch 5-HT ergeben sich dagegen keinerlei Anhaltspunkte (ERSPAMER, 1966). Die Suche nach den Ursachen der Seitendifferenz konzentriert sich daher in unserem Versuchsmodell im wesentlichen auf zwei Punkte: Ist das Ausmaß der Ischämie in beiden Nieren verschieden oder unterscheidet sich die Vulnerabilität des Nierengewebes? Es entfallen dagegen die nach Nephrotoxininjektion komplizierenden Fragen nach der Bedeutung von Änderungen des Glomerulumfiltrates oder der peritubulären Durchblutung für die Größe des Toxinangebotes an die einzelne Tubuluszelle. Darüber hinaus erübrigt sich die Diskussion des Problems, wie weit die Tubulusschäden durch direkte Toxinwirkung oder eine zusätzliche Ischämie infolge toxinbedingter Durchblutungsstörungen entstanden sind, die nach Nephrotoxingabe von einigen Autoren (ELBE, 1905; RICKER, 1924; OLIVER u. Mitarb., 1951, u. a.) angenommen wird.

Für die Beantwortung der ersten Frage finden sich im Schrifttum einige Hinweise. Wie von mehreren Untersuchern an verschiedenen Tierarten gezeigt werden konnte, folgt der Ligatur des Ureters nach vorübergehender Zunahme des renalen Blutstromes um 30% innerhalb der ersten 30 min ein Abfall der Durchblutung hydronephrotischer Nieren auf 43% nach 24 Std und auf 20% des Ausgangswertes nach 5 Wochen (MURPHY u. SCOTT, 1966, Hunderversuche). Entsprechend sahen BALINT und FORGACS (1964) wie zahlreiche andere Autoren am 4.—7. Tag bei Hunden eine Verminderung der Nierendurchblutung auf 20—30% und der glomerulären Filtrationsrate auf 5—10%. SALOMON u. MITARB. (1963) fanden bei Ratten  $\frac{1}{2}$  Std nach Verschluß beider Ureteren eine Abnahme der Nierendurchblutung und eine Filtrationsfraktion von  $\frac{1}{5}$ , nach 4 Std von  $\frac{2}{3}$  des Kontrollwertes. Trotz gleicher Serumkonzentration in den Nierenarterien beider Seiten ist daher infolge der Minderdurchblutung hydronephrotischer Nieren die Absolutmenge des pro Zeiteinheit in das gewichtsmäßig noch nicht verkleinerte (SHEEHAN u. DAVIS, 1959) hydronephrotische Organ transportieren 5-HT geringer, und es wäre denkbar, daß darum der intrazellulär wirksame Spiegel dieser relativ schnell inaktivierten Substanz (BLASCHKO u. LEVINE, 1966) gar nicht erreicht oder nur so kurze Zeit aufrechterhalten werden kann, daß zu Nekrosen führende Spasmen nicht entstehen. Die entsprechenden Rezeptoren in der Gefäßwand werden offenbar nur langsam und schrittweise von 5-HT besetzt, was eine länger dauernde Erhöhung des Spiegels erfordert. Einmal am Rezeptor fixiert, wirkt 5-HT allerdings nachhaltig (ERSPAMER, 1966). Ob zusätzlich Sensibilitätsabnahmen des Gefäßnervensystems (ELBE, 1905; RICKER, 1924) oder die langsame Degranulierung juxtaglomerulärer Zellen als Ausdruck eines niedrigeren Reningehaltes hydronephrotischer Nieren (KELEMEN u. ENDES, 1965) zu einer geringeren Ansprechbarkeit der Gefäße dieser Organe auf 5-HT beitragen, kann z. Z. noch nicht entschieden werden, zumindest

ergeben sich bisher dafür keinerlei zuverlässige Anhaltspunkte. Dagegen muß die Frage nach der verminderten Vulnerabilität des hydronephrotischen Nierengewebes auch in unseren Versuchen diskutiert werden, da der Sauerstoffbedarf des Nierengewebes von der Ausscheidungsleistung des Organs abhängt (KRAMER u. DEETJEN, 1960), die — gemessen an der glomerulären Filtrationsrate — bei Hydronephrose ja deutlich erniedrigt ist. Es wäre daher durchaus möglich, daß hydronephrotische Nieren auch darum weniger empfindlich gegen 5-HT, d. h. gegen eine länger dauernde Ischämie sind, weil bei vermindertem oder fehlendem Glomerulumfiltrat die O<sub>2</sub>-verbrauchende Aktivität, also auch der O<sub>2</sub>-Bedarf der Tubuluszellen herabgesetzt ist. Diese Annahme wird durch Untersuchungen des Arbeitskreises um TRUSS (TRUSS u. HORT, 1966) gestützt, der in hydronephrotischen Rattenieren eine erheblich verminderte Zellatmung mit entsprechend herabgesetztem O<sub>2</sub>-Verbrauch beobachtete und durch die Angaben SCHIRMERS (1965), der neben reduzierter Zellatmung einen Anstieg der anaeroben Glykolyse bis zum 5fachen des Ausgangswertes am 8. Tag der Hydronephrose im Nierengewebe gefunden hat. Auch Hundevereinsuche von BALINT und FORGACS (1964) ergaben nach 4—7tätigem Ureterenverschluß einen sehr viel geringeren basalen Sauerstoffverbrauch in hydronephrotischen als in normalen Nieren.

In Übereinstimmung mit dem andersartigen mikroskopischen Bild hydronephrotischen Nierenparenchyms weisen diese Untersuchungen darauf hin, daß Änderungen des Zellmetabolismus bei der herabgesetzten Empfindlichkeit der Nieren gegen Sauerstoffmangel eine Rolle spielen können. Wahrscheinlich sind sowohl ein verminderter Antransport des 5-HT als auch eine herabgesetzte Vulnerabilität des Gewebes in hydronephrotischen Nieren Ursache der Seitenverschiedenen Befunde in unseren Versuchen.

Neben Koagulationsnekrosen beobachteten wir, oft mit diesen alternierend, darüber hinaus in herdförmiger Anordnung weitgestellte Harnkanälchen, die auch schon von anderen Autoren als ein auffälliger Befund nach Serotonininfektion beschrieben (HEDINGER u. LANGEMANN, 1955; MURPHY u. LAWSON, 1963; u. a.), indes in verschiedener Weise gedeutet wurden. Während mehrere Untersucher annahmen, es handele sich hier um Tubulusdilatationen als Folge weiter distal gelegener Kanälchenobliterationen durch Zelldetritus und Zylinder (WAUGH u. PEARL, 1960), glauben wir aufgrund gleichartiger Veränderungen nach temporärer Ischämie der Rattenniere (ZIMMERMANN, 1960; SCHUBERT u. Mitarb., 1962; CAIN u. FACEKAS, 1963; u. a.), daß auch die im histologischen Schnitt weitgestellten Hauptstücke Ausdruck einer ischämischen Nierenschädigung sind, die von später auftretenden Tubulusepithelregeneraten unterschieden werden müssen. Im Gegensatz zu den Koagulationsnekrosen ist das Ausmaß dieser Schädigung jedoch nicht so auffällig seitendifferent (s. Tabelle 2). Hier überlagern sich in der hydronephrotischen Niere möglicherweise zwei verschiedenen ursächliche Faktoren, die zum gleichen morphologischen Bild führen und dazu beitragen, daß weitere Hauptstücke relativ häufig auch in dieser Niere gefunden werden. Einerseits kann die Menge des zugeführten 5-HT ausreichen, um diese Form der ischämischen Schädigung zu erzeugen, andererseits werden auch ohne vorausgehende 5-HT-Injektion in der Frühphase einer Hydronephrose weite Hauptstücke im mikroskopischen Präparat beobachtet (SHEEHAN u. DAVIS, 1959; KISSANE u. HEPTINSTALL, 1964). Einige Autoren nehmen zwar an, daß es sich hierbei um eine vorübergehende Hauptstückdilatation infolge des Urinrückstaues handele, nach eingehenderen

Untersuchungen von SHEEHAN und DAVIS (1959) ist dieser Befund indes ebenfalls Folge einer Ischämie, die auf die Minderdurchblutung hydronephrotischer Nieren zurückzuführen ist. Die Erweiterung der Sammelrohre könnte dagegen Ausdruck einer echten Dilatation durch den Urinrückstau sein.

Das häufige Auftreten der als Subinfarkte, Kollapsniere oder endokrine Niere bezeichneten atrophischen Hauptstückveränderungen in der hydronephrotischen Niere ist, wie tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, Folge einer länger bestehenden Minderdurchblutung mit fehlender glomerulärer Filtration, die nach Drosselung der arteriellen Blutzufuhr, aber wie aus unseren Versuchen hervorgeht ebenso nach Obliteration des Ureters entstehen kann. Offenbar ist auch in der rechten Niere die Blutversorgung einzelner Nephren, vermutlich als Folge anhaltender Spasmen, derart reduziert, daß sich hier ebenfalls selten diese Veränderung entwickelt (s. Tabelle 3). Die gelegentlich beobachteten eigentümlichen „cytolytischen Marknekrosen“ sind ein Charakteristikum hydronephrotischer Nieren und entstehen nach Untersuchungen von SHEEHAN und DAVIS (1959) an Kaninchennieren dort, wo sich Mangeldurchblutung und lokale, vom Nierenbecken fortgeleitete Druckerhöhung kombinieren.

Alle in beiden Nieren beschriebenen morphologischen Veränderungen sind, in unterschiedlichem Ausmaß, herdförmig angeordnet, was mit Beobachtungen nach temporärer Ischämie durch Abklemmung der Nierenarterie oder des Nierenhilus (Schubert u. ZARDAY, 1962, s. hier ausführlichere Literaturangaben) übereinstimmt und auch für hydronephrotische Nieren typisch ist (SHEEHAN u. DAVIS, 1959), wobei nach wie vor die Frage offen bleiben muß, ob dafür ein unterschiedliches Andauern postischämischer Spasmen, Gefäßobliterationsen durch Mikrothromben oder ein verschiedener Funktionszustand mit differierender Empfindlichkeit der Nephren verantwortlich ist. Gefäßobliterationsen durch Thromben als Ursache der fokalen Schäden nach temporärer Ischämie konnten histologisch nie nachgewiesen werden. Nach MALVIN u. Mitarb. (1964) arbeiten jedoch die einzelnen Nephren in hydronephrotischen Nieren herdförmig unterschiedlich, was die Anordnung der morphologischen Befunde zumindest teilweise erklären könnte.

Die herdförmige Anordnung der Befunde und das Auftreten weiter Hauptstücklichtungen sind somit im Prinzip in beiden Nieren gleichartig ausgebildet, atrophische Hauptstücke als Ausdruck einer stark verminderteren oder fehlenden glomerulären Filtration dagegen in der hydronephrotischen linken Niere sehr viel stärker ausgeprägt als im kontralateralen Organ, während Koagulationsnekrosen fast nur in der rechten Niere auftreten. Diese Seitendifferenz ist wahrscheinlich Folge einer verminderteren Durchblutung der linken Niere bei gleichzeitig herabgesetzter ischämischer Vulnerabilität hydronephrotischen Nierengewebes.

### Literatur

- BALINT, P., u. I. FORGACS: Funktion und Sauerstoffverbrauch der hydronephrotischen Niere. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. **246**, 517—526 (1964).
- BLASCHKO, H., and W. G. LEVINE: Metabolism of indolealkylamines. In: O. EICHLER, and A. FARAH, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, vol. XIX: 5-Hydroxytryptamine and related indolealkylamines, p. 212. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- CAIN, H., u. ST. FAZEKAS: Studien über die Folgen einer vorübergehenden experimentellen Nierenischämie. I. Die morphologischen Veränderungen des akuten Schadens und ihre funktionelle Deutung. Virchows Arch. path. Anat. **336**, 389—416 (1963).
- DAVIS, J. C.: The effect of anaesthetics and of hydronephrosis on the action of tubular nephrotoxins. J. Path. Bact. **76**, 461—472 (1958).
- ELBE, W.: Die Nieren- und Darmveränderungen bei der Sublimatvergiftung des Kaninchens in ihrer Abhängigkeit vom Gefäßnervensystem, Virchows Arch. path. Anat. **182**, 445—498 (1905).

- ERSPAMER, V.: Pharmacological studies on enteramine. VIII. Action of enteramine on the diuresis and the renal circulation of the rat. *Arch. int. Pharmacodyn.* **93**, 177—201 (1953).
- Peripheral physiological and pharmacological actions of indolealkylamines, In: O. EICHLER, and A. FARAH: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, vol. XIX: 5-Hydroxytryptamine and related indolealkylamines, p. 245. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.
- FISHER, E. R., and S. ROSENTHAL: Pathology and pathogenesis of spermineinduced renal disease. *Arch. Path.* **58**, 244—253 (1954).
- HEDINGER, CHR., u. H. LANGEMANN: Nierenschädigung mit Rindennekrosen bei Ratten unter Behandlung mit 5-Oxytryptamin. *Schweiz. med. Wschr.* **85**, 541—544 (1955).
- KELEMEN, J. T., u. P. ENDES: Die juxtaglomerulären granulierten Zellen bei einseitiger Hydro-nephrose der Ratte. *Virchows Arch. path. Anat.* **339**, 301—303 (1965).
- KISSANE, J. M., and R. H. HEPTINSTALL: Experimental hydronephrosis: morphologic and enzymatic studies of renal tubules in ureteric obstruction and recovery in the rat. *Lab. Invest.* **13**, 539—551 (1964).
- KOVACS, K., R. CARROLL, and E. TAPP: Tetracycline fluorescence in renal ischaemia. *Arch. Path.* **78**, 552—557 (1964).
- KRAMER, K., u. P. DEETJEN: Beziehungen des O<sub>2</sub>-Verbrauches der Niere zu Durchblutung und Glomerulusfiltrat bei Änderung des arteriellen Druckes. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **271**, 782—796 (1960).
- MALVIN, R. L., H. KUTCHAI, and F. OSTERMANN: Decreased nephron population resulting from increased ureteral pressure. *Amer. J. Physiol.* **207**, 835—839 (1964).
- MURPHY, G. P., and N. L. LAWSON: Experimental acute renal failure. Functional and morphologic alterations induced by serotonin. *Invest. Urol.* **1**, 65—75 (1963).
- , and W. W. SCOTT: The renal hemodynamic response to acute and chronic ureteral occlusions. *J. Urol. (Baltimore)* **95**, 636—657 (1966).
- OLIVER, J., M. MACDOWEL, and A. TRACY: The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury, renal ischaemia nephrotoxic damage and the ischaemic episode. *J. clin. Invest.* **30**, 1305—1351 (1951).
- RICKER, G.: *Pathologie als Naturwissenschaft, Relationspathologie für Pathologen, Physiologen, Mediziner und Biologen*. Berlin: Springer 1924.
- SALOMON, L. L., F. L. LANZA, and E. J. MASSARO: Radiologic study of fluid return from the acutely hydronephrotic kidney. *Tex. Rep. Biol. Med.* **21**, 284—295 (1963).
- SCHIRMER, H.: Renal metabolism in experimental hydronephrosis. *Invest. Urol.* **2**, 598—601 (1965).
- SCHUBERT, G. E., u. Z. ZARDAY: Beitrag zur Morphologie der Niere nach temporärer Unterbindung der Nierenarterie. *Z. exp. Med.* **135**, 583—608 (1962).
- SHEEHAN, H. L., and J. C. DAVIS: Experimental hydronephrosis. *Arch. Path.* **68**, 185—225 (1959).
- TRUSS, F., u. W. HORT: Vergleichende ferment-chemische licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen bei experimentellen Nierenschäden. *Med. Welt* **17**, (N. F.), 123—130 (1966).
- WAUGH, D., and M. J. PEARL: Serotonin-induced acute nephrosis and renal cortical necrosis in rats: A morphologic study with pregnancy correlations. *Amer. J. Path.* **36**, 431—455 (1960).
- ZIMMERMANN, H.: Über die Erholungszeit der postischämischen Schwellung, Atrophie und Dilatation der Nierenhauptstücke. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **44**, 299—305 (1960).

Priv.-Doz. Dr. G. E. SCHUBERT  
Pathologisches Inst. d. Universität  
74 Tübingen  
Liebermeisterstr. 8