

## Die experimentelle Nierenvenenthrombose der Ratte und ihre Beziehung zum nephrotischen Syndrom

W. ROMEN

Pathologisches Institut der Universität Würzburg  
(Direktor: Prof. Dr. H.-W. Altmann)

Eingegangen am 11. November 1970

### The Experimental Renal Vein Thrombosis of the Rat and its Relationship to the Nephrotic Syndrome

**Summary.** The causality of renal vein thrombosis and nephrotic syndrome presumed on the strength of many clinical observations was proved experimentally. In 30 rats a partial to total unilateral thrombosis was produced by a subtotal ligation of the left renal vein. The subsequent proteinuria and dysproteinemia as well as the light and electron microscopic alterations of the glomerulus were verified every week from 7 days to half a year. At the most a moderate proteinuria, continuing only several weeks, and occasionally a low hypalbuminemia and dysproteinemia developed after the renal vein constriction. The renal protein leakage is due to the increased renal venous pressure and hypoxic damages of the podocytes controlling glomerular filter. The picture of so-called "membranous transformation", which is found in cases of human renal vein thrombosis associated with nephrotic syndrome and which completely corresponds to the alterations in membranous glomerulonephritis could not be induced. Therefore, we suggest that a fully developed nephrotic syndrome combined with renal vein thrombosis in man is not the result, but rather either an accidental accompanying phenomenon or the reason for the renal vein thrombosis.

**Zusammenfassung.** Der auf Grund zahlreicher Beobachtungen beim Menschen vermutete Kausalzusammenhang von Nierenvenenthrombose und nephrotischem Syndrom wurde experimentell überprüft. Bei 30 Ratten wurde durch subtotale Ligatur der linken Nierenvene eine partielle bis totale Thrombosierung des Gefäßlumens erzeugt, die nachfolgende Proteinurie und Dysproteinämie sowie die licht- und elektronenmikroskopisch sichtbaren Veränderungen am Glomerulus in wöchentlichen Abständen bis zu einem halben Jahr kontrolliert. Im Anschluß an die Drosselung entwickelte sich eine höchstens mittelgradige, nur einige Wochen andauernde Proteinurie und gelegentlich eine leichte Hypoalbuminämie und Dysproteinämie. Der renale Eiweißverlust ist nach den am Glomerulus erhobenen Befunden auf den erhöhten Filtrationsdruck und vor allem auf hypoxische Schäden der für den glomerulären Filter verantwortlichen visceralen Deckzellen zurückzuführen. Es konnte nicht das Bild der sog. „membranösen Transformation“ erzeugt werden, das bei den Fällen von menschlicher Nierenvenenthrombose mit nephrotischem Syndrom an den Capillarschlingen auftritt und mit den Veränderungen bei der membranösen Glomerulonephritis identisch ist. Es wird daher die Vermutung geäußert, daß ein voll ausgebildetes nephrotisches Syndrom bei Nierenvenenthrombose des Menschen nicht Folge, sondern entweder akzidentelles Begleitphänomen oder sogar Ursache der Nierenvenenthrombose ist.

Der klinischen Symptomenkomplex von Proteinurie, Ödemen, Hypo- und Dysproteinämie sowie Hyperlipidämie, der unter dem Terminus des „nephrotischen Syndromes“ zusammengefaßt wird, weist als zentrale Funktionsstörung eine Permeabilitätssteigerung der glomerulären Basalmembran der Nieren auf (Randerath, 1937). Als Ursachen kommen dafür vor allem die membranöse

Glomerulonephritis, die diabetische Glomerulosklerose und die Amyloidose in Betracht. Auf Grund klinischer Beobachtungen — die ersten Angaben stammen aus dem Jahr 1840 (Rayer) — und tierexperimenteller lichtmikroskopischer Befunde (Lagruet al., 1957a, 1957b, 1959; Omae et al., 1958, 1959; Mann, 1960; Morris et al., 1963) ist auch die Nierenvenenthrombose mit dem nephrotischen Syndrom in Verbindung gebracht worden, ohne daß jedoch ihre Stellung im pathogenetischen Verlauf sicher angegeben werden konnte. Wir sind deshalb diesem Problem nachgegangen, indem wir bei der Ratte eine einseitige Nierenvenendrosselung vorgenommen und die nachfolgende Proteinurie und Dysproteinämie wie auch die licht- und elektronenmikroskopisch sichtbaren Veränderungen bis zu einem halben Jahr kontrolliert haben. Im folgenden sollen jedoch nur die glomerulären Befunde wiedergegeben werden, da die tubulären Schäden nach Nierenvenendrosselung für die Proteinurie kausal von untergeordneter Bedeutung sind und zudem schon von David und Uehrlings (1967) ausführlich beschrieben wurden.

### Material und Methode

Bei 30 männlichen, ca. 200 g schweren weißen Ratten (Sprague-Dawley) wurden nach Laparotomie in leichter Äthernarkose die linke Nierenvene zwischen den Einmündungen der Vena suprarenalis und Vena spermatica einerseits und der Niere andererseits und ein längs der Vene liegender 0,5 mm dicker Mandrin mit einem Leinenzwirn umschlungen, der Mandrin aus der zugezogenen, verknoteten Schlinge sofort entfernt und die Bauchdecken durch Naht wieder verschlossen. Anschließend erfolgte in wöchentlichem Abstand die Kontrolle der täglichen Eiweißausscheidung im Urin mit Hilfe der Biuretmethode. Beide Nieren wurden 1, 2, 3, 4, 8, 15 bzw. 25 Wochen nach der Nierenvenendrosselung in flacher Äthernarkose rasch entnommen, 1 mm<sup>3</sup> große Rindenstückchen einer Nierenhälfte in 1 %iger gepufferter Osmiumlösung fixiert, in Epon eingebettet, geschnitten, mit Bleihydroxid kontrastiert und elektronenoptisch untersucht (Siemens-Elmiskop I). Die andere Nierenhälfte wurde für die Lichtmikroskopie formalinfixiert und mit HE, Tri-PAS und nach van Gieson und Goldner gefärbt. Vor der Tötung wurde außerdem Blut zur elektrophoretischen Analyse und quantitativen Serum-eiweißbestimmung aus der Aorta gewonnen.

Zusätzlich wurde bei 5 Ratten 10 Wochen nach subtotaler Ligatur der linken Nierenvene die rechte Niere entfernt und die verbliebene Niere vier Wochen nach der Nephrektomie in der oben angegebenen Weise untersucht.

### Befunde

#### 1. Urin- und Blutveränderungen

In den ersten Stunden nach der Nierenvenendrosselung werden die Ratten oft anurisch und können eine mehr oder weniger schwere Urämie entwickeln. Die Oligo- oder Anurie dauert in der Regel nur etwa 1 Tag; ihr folgt eine kurze polyurische Phase. Die Eiweißausscheidung übersteigt mit Einsetzen des Harnflusses schnell die bei Kontrollratten ermittelte obere physiologische Grenze von 15 mg/Tag und erreicht Werte bis zu 70 mg pro die; lediglich 5 Tiere zeigten keine pathologische Proteinurie. In den folgenden Wochen ist der renale Eiweißverlust allmählich rückläufig und liegt spätestens nach 10 Wochen wieder im Normbereich.

Nach zusätzlicher kontralateraler Nephrektomie, die nur bei höchstens mittelgradiger Schrumpfung der gedrosselten linken Niere überlebt wird, ist eine erneut erhöhte, jedoch nur einige Tage dauernde, mäßige Proteinurie festzustellen.

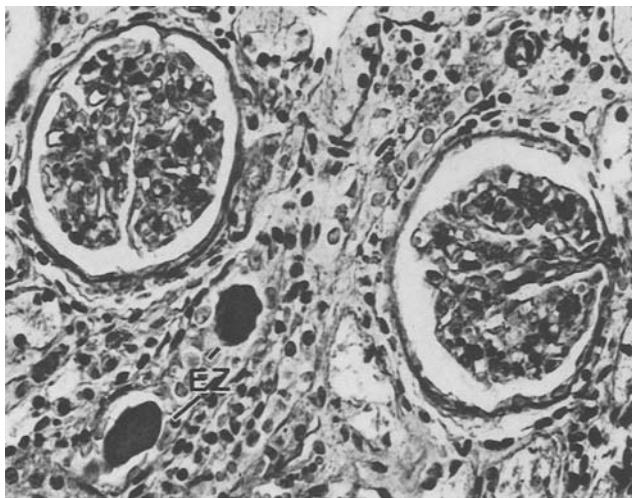


Abb. 1. 9 Wochen nach Nierenvenendrosselung und sekundärer Thrombose. Die Glomeruli eng aneinandergerückt, ihr Mesangium leicht vermehrt, die Bowmansche Kapsel verdickt. Tubuli stark atrophiert mit Eiweißzylindern (EZ). (Tri-PAS, 1:383)

Bei den Ratten mit wochenlanger pathologischer Proteinurie kann das Gesamt-eiweiß des Serums gering erniedrigt sein (bis 5,8 g %), wobei sich in der Elektrophorese eine mäßige Hypoalbuminämie (bis 37%) und Zunahme der  $\alpha_2$ - und  $\gamma$ -Globuline zeigt.

### *2. Morphologische Veränderungen*

Direkt im Anschluß an die subtotalen Ligatur der Nierenvene ist die linke Niere *makroskopisch* dunkelblaurot verfärbt, 1, 2 und 3 Wochen nach der Nierenvenendrosselung hat sie wieder die gehörige Farbe angenommen und weist keinerlei Seitendifferenzen gegenüber der nicht gedrosselten Niere auf. Nach 3 Wochen beginnt jedoch eine zunehmende Schrumpfung der linken Niere, die gelegentlich  $\frac{1}{5}$  des Normalgewichtes erreicht und von einer kompensatorischen Gewichtszunahme der Gegenniere begleitet ist. Nicht selten treten links schon makroskopisch sichtbare Verkalkungen auf, die sich lichtmikroskopisch auf ausgedehnte Kalkkrustationen nekrotischer Tubulusepithelien zurückführen lassen.

Die gedrosselte Nierenvene ist in der Regel nach einer Woche partiell bis total thrombotisch verschlossen. Die resultierenden pathomorphologischen Veränderungen an der venös gestauten Niere sind prinzipiell gleich und unterscheiden sich nur graduell.

*Lichtmikroskopisch* erkennt man nennenswerte Veränderungen am Glomerulus erst im Stadium der Nierenschrumpfung (Abb. 1). Die Glomeruli sind — durch Atrophie des tubulären Apparates — eng aneinandergerückt, weisen eine leichte Vermehrung des Mesangiums auf und sind von einer verdickten Bowmanschen Kapsel umgeben. Das gesamte Nierenkörperchen wird mit zunehmender Fibrose des Rindeninterstitiums von zahlreichen kollagenen Fasern umsponten.

Im *elektronenmikroskopischen Bild* imponieren in den ersten beiden Wochen nach der Drosselung die erheblich dilatierten Glomerulusschlingen (Abb. 2). Die

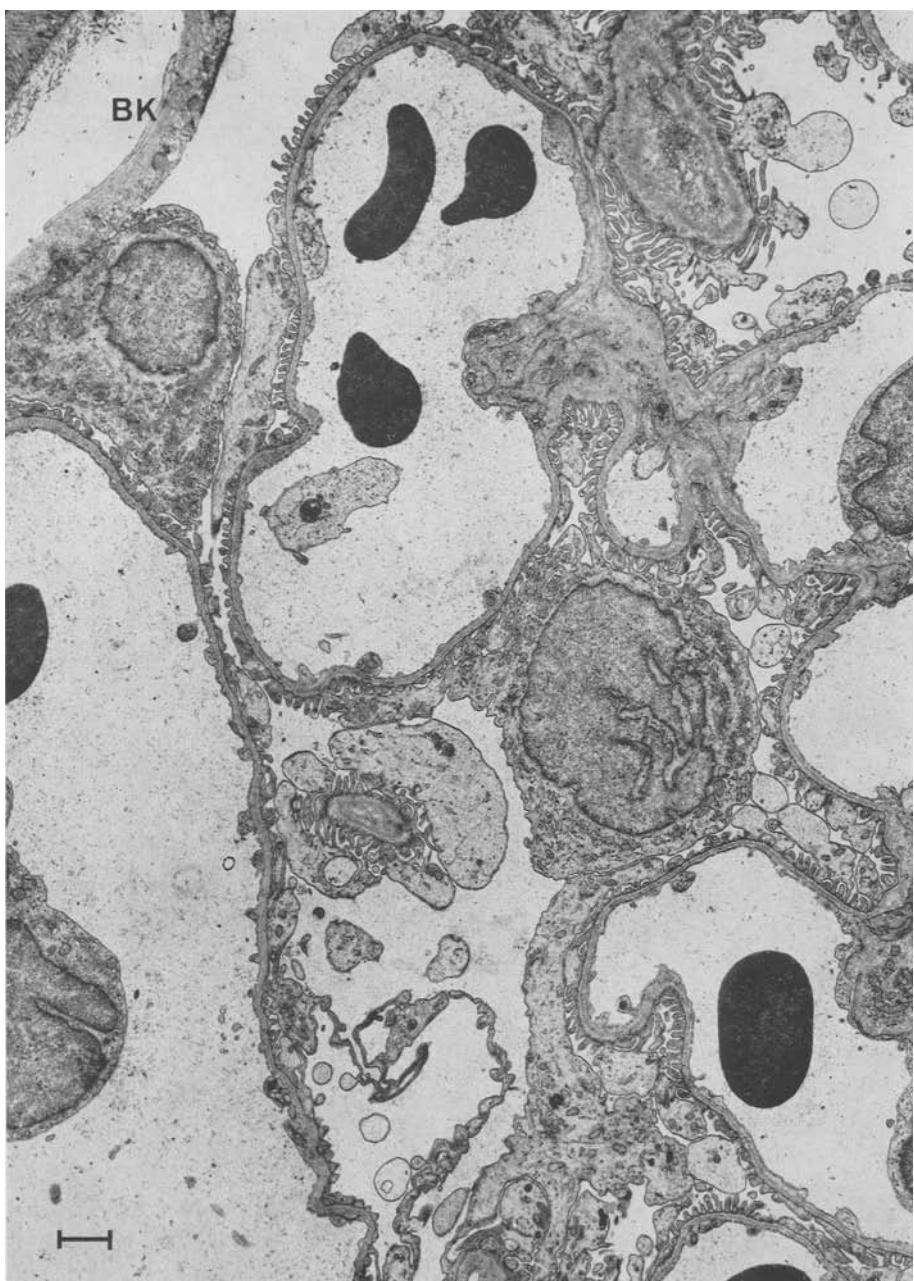


Abb. 2. 2 Wochen nach Nierenvenendrosselung und sekundärer Thrombose. Erheblich dilatierte Capillarschlingen. Capilläre Basalmembran zart und mit schlanken Deckzellfüßchen besetzt. BK Bowmansche Kapsel. (1:72000)

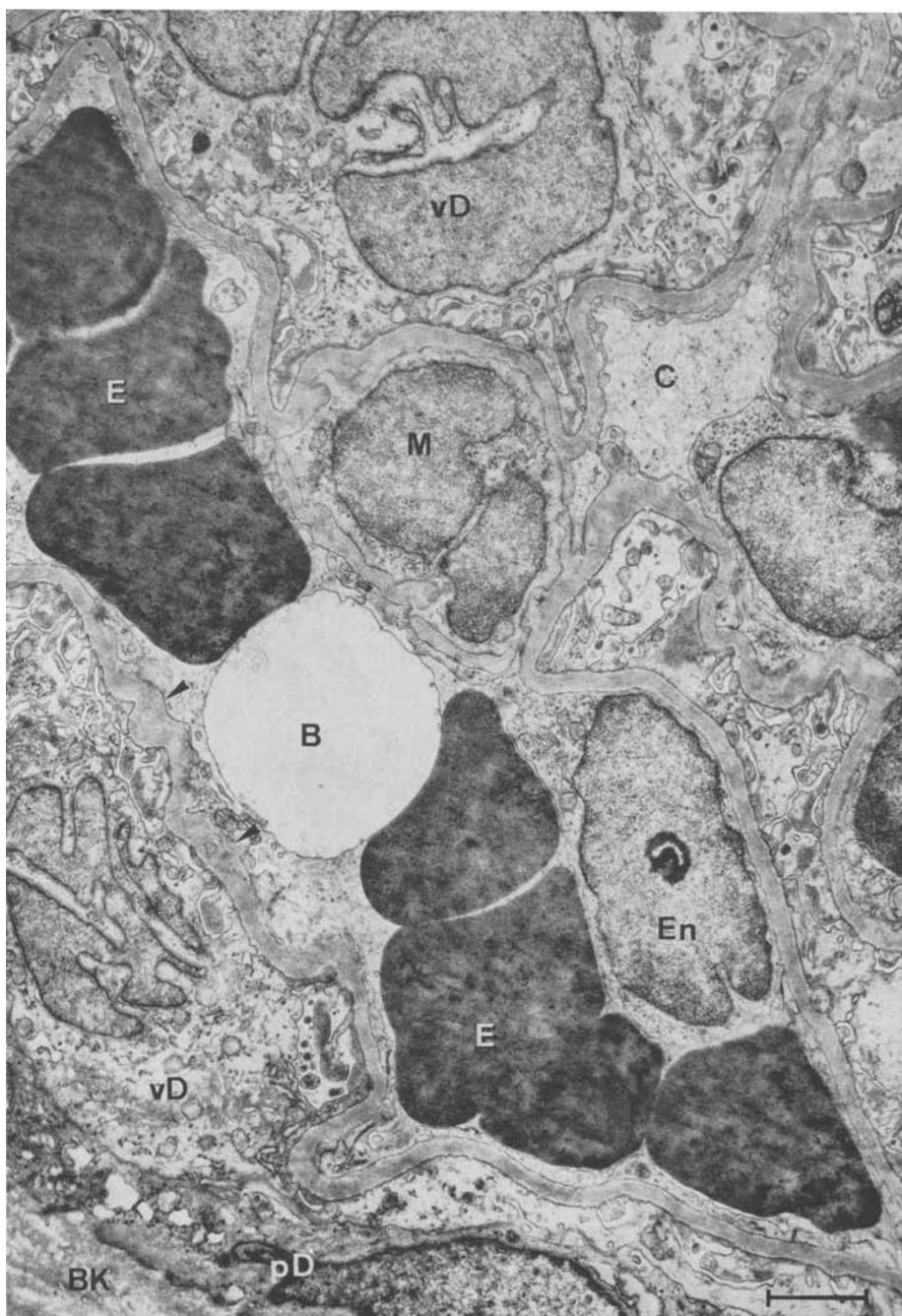


Abb. 3. 25 Wochen nach Nierenvenendrosselung und sekundärer Thrombose. Capillaren (*C*) teils kollabiert, teils mit Erythrocyten (*E*) und Blasen (*B*) austamponiert. Die capilliäre Basalmembran fokal leicht verdickt (Pfeile). Viscerale Deckzellen (*vD*) mit zerklüfteten Kernen. Bowmansche Kapsel (*BK*) und parietale Deckzelle (*pD*). *En* Endothelzelle, *M* Mesangiumzelle (1:12000)

capilläre Basalmembran ist durchweg schmal, regelhaft dreischichtig und mit schlanken Deckzellfüßchen besetzt. Mit beginnender Nierenschrumpfung wird das gesamte glomeruläre Schlingenkonvolut zusammengedrängt; einige Capillaren sind kollabiert, andere von Erythrocyten austamponiert (Abb. 3). Die Basalmembran erscheint gestaucht und fokal leicht verdickt. Der Kapselraum ist fast vollständig von den visceralen Deckzellen (=Epithelzellen, Podocyten) ausgefüllt (Abb. 4); sie inserieren meist mit schlanken, durch regelmäßig breite Spalten getrennten Fußfortsätzen an der Basalmembran. Gelegentlich beobachtet man jedoch eine erheblich vergrößerte Kontaktfläche (Abb. 4), wie sie normalerweise nur an den mesangialen Abschnitten gefunden wird. Die Basalmembran ist auch hier regelhaft breit und zeigt keine zusätzlichen subepithelialen oder subendothelialen Ablagerungen. Im Bereich der breiten Auflagefläche treten auf der epithelialen Seite ab und zu kleine Endocytosebläschen auf, während große Resorptionsvacuolen in den Deckzellen nur sehr selten beobachtet werden.

Mit der Umformung der Deckzellfüßchen zu breiten Platten ist recht häufig das Auftreten von wechselnd kleinen membranbegrenzten, rundlichen oder länglichen, offenbar isoliert liegenden Strukturen im intercapillären Kapselraum verbunden, deren Inneres oft aus einem elektronendichten, teils homogenen teils fibrillären Material besteht (Abb. 5a). Es weist große Ähnlichkeit mit den dichten Zonen auf, wie sie vor allem in verbreiterten Fußfortsätzen in Basalmembrannähe gefunden werden und kürzlich von Latta (1970) als Myofibrillen beschrieben wurden. Gelegentlich sieht man Verbindungen dieser Gebilde zu fingerförmigen Ausläufern der visceralen Deckzellen. Daher dürfte es sich wenigstens zum Teil um retrahierte Fußfortsätze handeln. Neben diesen membranbegrenzten Strukturen enthält der Kapselraum stellenweise feinflockiges Material (Abb. 5a).

Zu allen untersuchten Zeitpunkten finden sich hydropische Alterationen an den Endothelien, Mesangiumzellen und Epithelien. Dabei können sich Mesangiumzellen zu großen „Intracapillarhöckern“ (Zimmermann, 1933; Yamada, 1955) in das Capillarlumen vorwölben und sogar als Blasen abschnüren. Ein Teil der intracapillären Blasen (Abb. 3) besitzt dagegen Verbindungen zu Endothelzellen und ist somit endothelialen Ursprungs (Movat, 1962; Thoenes, 1962). Die hydropischen Veränderungen sind am stärksten an den Epithelzellen (Abb. 4); ihre cytoplasmatische Matrix ist transparenter, der Zelleib plumper als bei den Kontrolltieren und füllt weitgehend den Kapselraum aus. Nicht selten zeigen auch die Mitochondrien der Deckzellen wie gelegentlich die der Mesangiumzellen Schwundlungen, und zwar vom Matrixtyp (Thoenes, 1964) (Abb. 4). Die pathologische Einwässerung der Zellen kann bis zur Cytolyse fortschreiten, so daß Zellbestandteile frei in den Capillaren oder im Kapselraum auftauchen. Gelegentlich handelt es sich dabei aber auch um Zelltrümmer von eingeschwemmten nekrotischen Tubulusepithelien (Abb. 5b).

In den erheblich geschrumpften Nieren treten an den visceralen Deckzellen weitere Veränderungen hinzu: So sind Golgizonen, multivesiculäre Körperchen (Abb. 6a) und rauhes endoplasmatisches Reticulum (Abb. 6b) deutlich vermehrt. In den erweiterten Cisternen liegen ungewöhnlich oft sog. Sekretkörper (Thoenes, 1967) (Abb. 6b). Weiterhin scheinen Myelinfiguren und Vacuolen mit dichten Granula häufig vorzukommen (Abb. 5a). Die Kerne sind durch tiefe Einbuchtungen zerklüftet (Abb. 3, 6a).

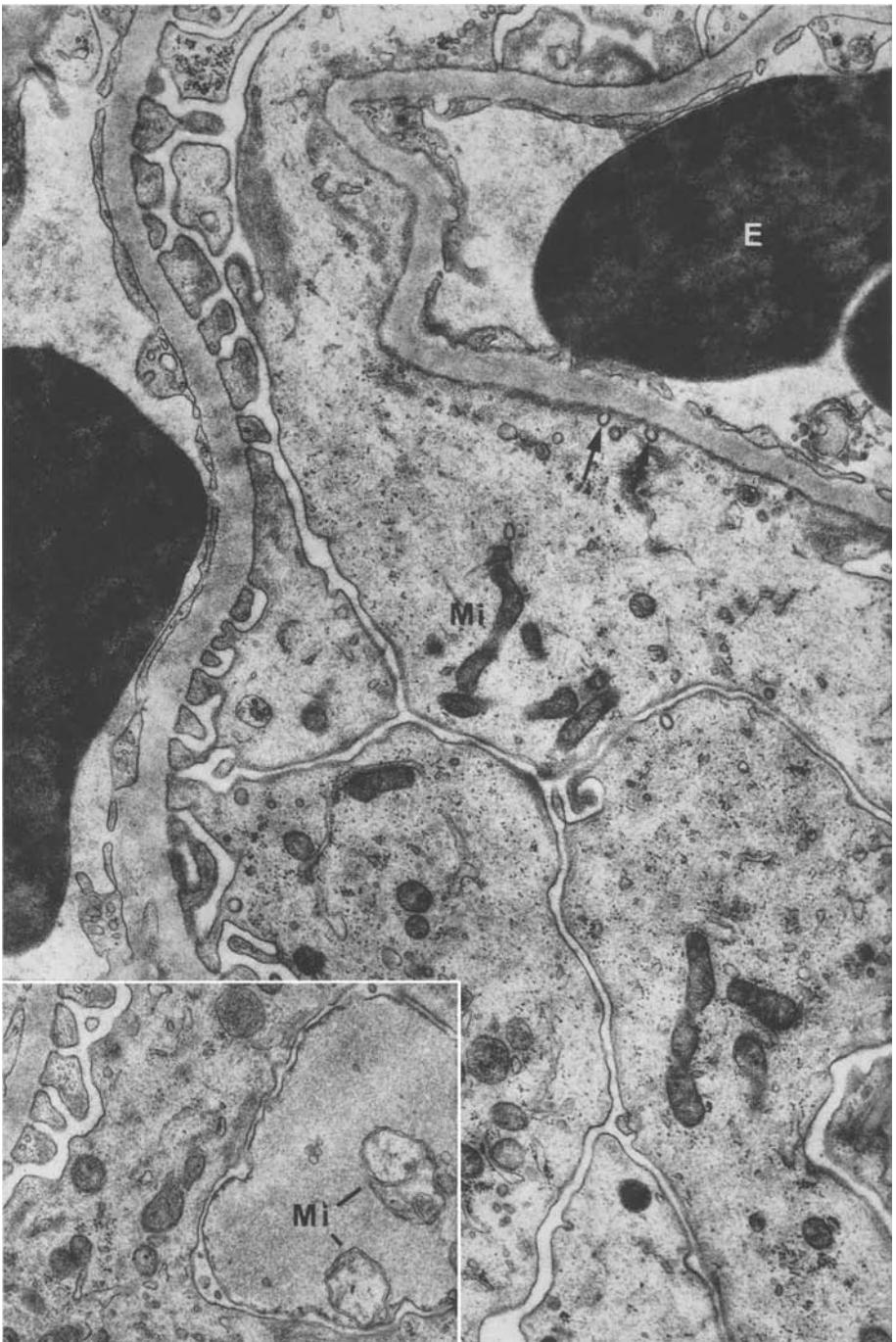


Abb. 4. 10 Wochen nach Nierenvenenendrosselung. Cytoplasma der Deckzellen stark hydropisch geschwollen. Fußfortsätze links schlank und durch regelmäßig breite Spalten getrennt, rechts oben erheblich verbreiterte Kontaktfläche mit mehreren Endozytosebläschen (Pfeile). E Erythrocyt (1:28 000). Einsatz: 2 Cytoplasmaareale von Deckzellen, eines erheblich hydropisch geschwollen mit gleichzeitiger Mitochondrienschwellung (*Mi*) vom Matrixtyp (1:24 000)

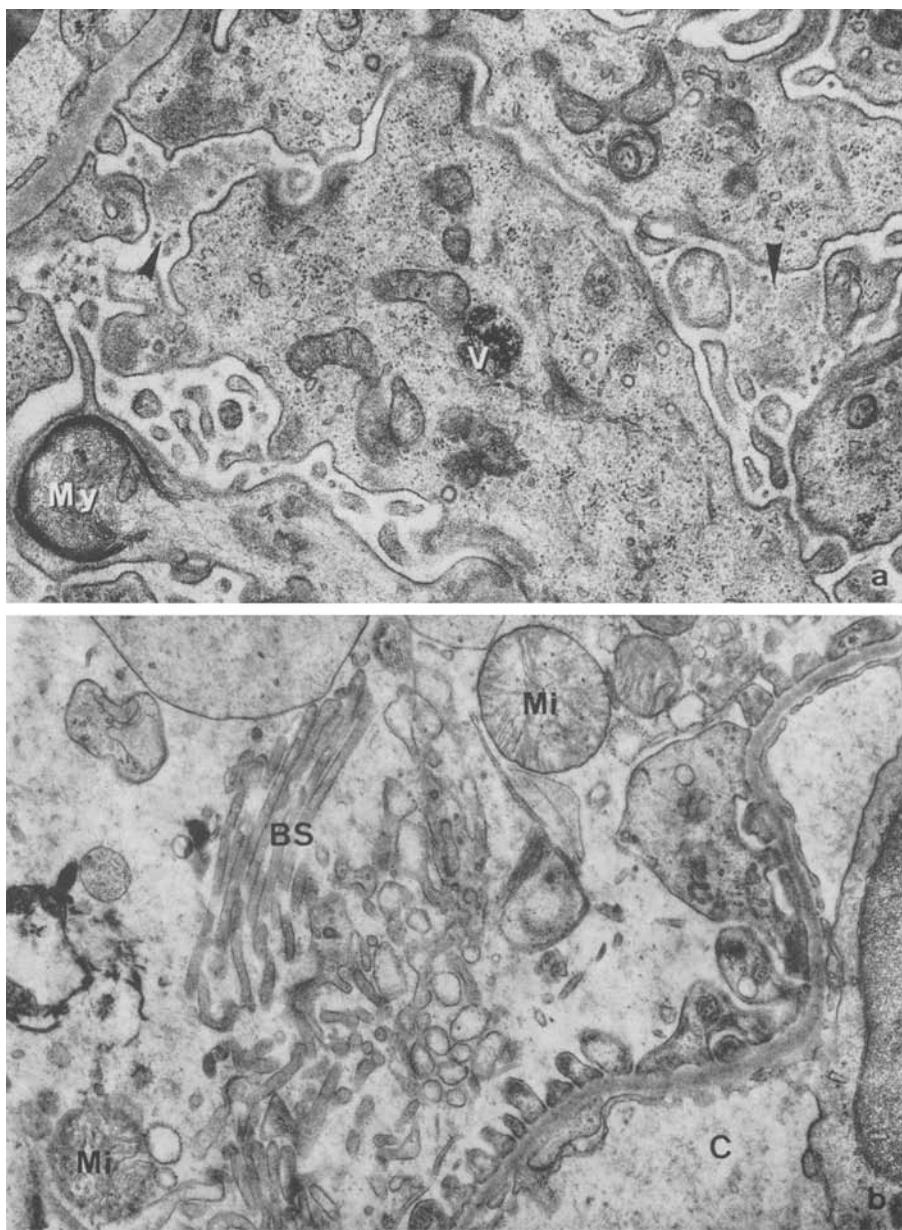


Abb. 5. a 8 Wochen nach Nierenvenendrosselung. Im Kapselraum feinflockiges Material (Pfeile) und tubuläre Strukturen. Deckzelle mit Myelinfiguren (*My*) und Vacuolen mit dichten Granula (*V*) (1:30000). b In den interkapillären Kapselraum eingeschwemmte Bestandteile von nekrotischen Tubuluszellen (*Mi* Mitochondrien, *BS* Bürstensaum).  
*C* Capillare (1:16000)

Die parietalen Deckzellen fallen mit zunehmender Drosselungsdauer durch ein kräftiges rauhes endoplasmatisches Reticulum auf, das stellenweise dilatiert und mit einem sehr feinflockigen Material gefüllt ist (Abb. 3). Die Basalmembran der Bowmanschen Kapsel (Abb. 3) ist beträchtlich verbreitert und enthält gelegentlich kleine Zellportionen sowie herdförmige Ablagerungen von Lipiden und Kalk.

Die Ratten, die zusätzlich zehn Wochen nach der linksseitigen Nierenvenendrosselung kontralateral nephrektomiert wurden, zeigen morphologisch keine wesentlich neuen Befunde. Auffällig ist lediglich die noch stärkere Dilatation der Capillarschlingen gegenüber den Bildern, die sich im Anschluß an die einfache Drosselung ergeben.

Bei allen Versuchstieren ist die Gegenniere stets bis auf die Zeichen einer kompensatorischen Hypertrophie licht- und elektronenmikroskopisch vollkommen unverändert. Ihre Glomeruli und Tubuli bieten keinen Anhalt für einen nennenswerten Eiweißübertritt in den glomerulären Kapselraum und das abfließende Ultrafiltrat.

### *3. Korrelation zwischen dem Ausmaß der Proteinurie und den morphologischen Befunden*

Die Ratten, die im Stadium einer deutlich erhöhten Proteinurie — also in den ersten Wochen nach der Nierenvenendrosselung — getötet und untersucht werden, bieten das Bild, das durch erheblich dilatierte Glomerulusschlingen und wechselnd starke hydropische, gelegentlich bis zur Cytolyse gesteigerte Veränderungen an den Endothel-, Mesangium- und Deckzellen charakterisiert ist. Dagegen fehlen nennenswerte Verdickungen oder Strukturverluste der Basalmembran ebenso wie herdförmige subepitheliale oder subendotheliale Ablagerungen und generalisierte „Fusionen“ der Deckzelloffizchen, wie sie bei einem nephrotischen Syndrom die Regel sind.

Mit zunehmender Nierenatrophie nimmt die Proteinurie ab und liegt bei hochgradiger Schrumpfung sogar im physiologischen Bereich, obwohl elektronenmikroskopisch weiterhin die oben beschriebenen hydropischen Zellschäden zu beobachten sind und die capilläre Basalmembran jetzt umschriebene Verdickungen aufweist (Abb. 3). Es besteht jedoch insofern ein Zusammenhang zwischen renalem Eiweißverlust und den Schrumpfungsprozessen, als die anfängliche Proteinurie um so höher ist, je stärker die gedrosselte Niere später schrumpft.

## **Diskussion**

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß sowohl nach einfacher Drosselung als auch nach zusätzlichem thrombotischem Verschluß einer Nierenvene in der Regel eine deutlich über die Norm gesteigerte Proteinurie einsetzt, die eine leichte Hypoalbuminämie und Dysproteinämie nach sich ziehen kann. Der erhöhte renale Eiweißverlust ist jedoch höchstens 10 Wochen lang festzustellen, was zum einen in der Ausbildung von Kollateralgefäß, zum anderen und vor allem in der sich langsam ausbildenden Nierenschrumpfung seine Erklärung findet. Nach dem morphologischen Aspekt ist nämlich ein Teil der länger gedrosselten Nieren sicherlich als „stumm“ anzusehen, da sie das Bild der sog. glomerulären Niere (Zollinger, 1966) mit hochgradiger Tubulusatrophie bis hin zu soliden Zellsträngen

bei eng aneinander gerückten, relativ großen Nierenkörperchen bieten. In diesem Stadium werden vermutlich die Glomeruli lediglich perfundiert, ohne in nennenswerter Weise zu filtrieren.

Die Gomeruli sind in solchen Nieren auf Grund des lichtmikroskopischen Eindrucks — zu Unrecht — oft als völlig unversehrt beschrieben worden, was zu der Annahme führte, daß die Nierenkörperchen eine langdauernde venöse Drosselung ohne morphologische Schäden überstünden. Buchwald und Litten (1876) schlossen daraus sogar, daß die Vena renalis nicht der einzige Abflußweg für die Glomeruli sein könne und noch besondere Kommunikationen zwischen den *Vasa efferentia* und der Nierenkapsel existieren müßten.

Für die Frage nach den auslösenden Ursachen der Proteinurie und ihre Beziehungen zum nephrotischen Syndrom sind die Befunde in den ersten Wochen nach der Drosselung entscheidend. Elektronenmikroskopisch (Abb. 4a) läßt sich hier feinflockiges Material im glomerulären Kapselraum der gedrosselten Nieren nachweisen, wobei es sich zum größten Teil um ausgetretenes Serumweiß handelt; ein gewisser Teil dürfte jedoch Zelleiweiß darstellen, das bei Nekrosen von Deckzellen und eingeschwämmt Tubuluszellportionen (Abb. 4b) frei geworden ist. Bestimmt wird das Bild jedoch von Alterationen der Endothel-, Mesangium- und Epithelzellen wie cytoplasmatischer Einwässerung, Mitochondrienschwellungen und Cytolysen, die als hypoxisch anzusehen sind und sich aus der erschweren Blutzirkulation erklären. Gleiche Veränderungen sind bereits bei der temporären Ischämie der Ratte (Thoenes, 1964) beschrieben worden und müssen als unspezifisch angesehen werden. Sie wurden in den ersten Tagen nach totaler Nierenvenenligatur von David und Uerlings (1965) lediglich an den Endothel- und Mesangiumzellen gesehen. Im eigenen Untersuchungsgut waren nach einer Woche und später — wie bei der temporären Ischämie (Thoenes, 1964) — vor allem die visceralen Deckzellen betroffen. Die Deckzelläsionen gewinnen besondere Bedeutung im Hinblick auf die Annahme von Noltenius u. Mitarb. (1960, 1962), daß diese Zellen eine Kontrollfunktion gegenüber der capillären Basalmembran ausüben. So wäre gut denkbar, daß bei gestörten Funktionen der morphologisch alterierten Deckzellen die Basalmembran, die nach allgemeiner Ansicht als Filter für Moleküle bis zu 10 nm fungiert (Farquhar et al., 1961; Farquhar und Palade, 1961; Latta, 1970), für größere Moleküle und damit für Eiweiß durchlässiger wird. Dagegen spricht nicht, daß die Basalmembran selbst keine Veränderungen — namentlich Dickenzunahme oder Verlust der Dreischichtung — erkennen läßt, da eine im elektronenmikroskopischen Bild „normale“ Basalmembran ohne weiteres mit einer glomerulären Proteinurie vereinbar sein kann, wie das vor allem die Anfangsstadien der kindlichen reinen Lipoidnephrose (Farquhar u. Mitarb., 1957) und der Aminonucleosid-Nephrose der Ratte (Feldman und Fisher, 1959; Farquhar und Palade, 1961; Ericsson und Andres, 1961) dokumentieren. Es könnte sogar sein, daß die Deckzellen in einem weiteren Punkte für die Filtration von Bedeutung sind, nämlich wenn die „filtration slit membrane“ (Yamada, 1955) und der mucopolysaccharidhaltige Oberflächencoat der angeblich dicht aneinanderliegenden Fußfortsätze der Deckzellen eine weitere Barriere für Moleküle größer als ca. 6 nm darstellen (Hall, 1957; Graham und Karnovsky, 1966; Karnovsky et al., 1969; Latta, 1970). Unter diesen Umständen würde eine Schädigung der Deckzellen noch aus einem weiteren Grunde eine erhöhte Durchlässigkeit bedingen können.

Für die hypoxische Ursache der Schädigung des glomerulären Filters ist weiterhin die Tatsache anzuführen, daß der renale Eiweißverlust um so höher ist, je stärker die Niere auf Grund der hypoxisch bedingten Tubulusatrophie schrumpft. Die energetische Insuffizienz der die capilläre Basalmembran kontrollierenden Zellen stellt somit die Hauptursache der Proteinurie nach Nierenvenendrosselung dar. Von geringerer Bedeutung ist dagegen zum einen die durch die venöse Drosselung erzeugte Steigerung des Filtrationsdruckes (vgl. Wégria et al., 1955) und die damit möglicherweise verbundene glomeruläre Albuminämie und zum anderen eine tubuläre Komponente. Infolge der Tubulusschädigung ist nämlich die maximale Transportkapazität für Eiweiß reduziert, so daß noch nicht einmal die physiologisch im Ultrafiltrat anfallenden Eiweißmengen völlig rückresorbiert werden. Schließlich fällt Eiweiß auch bei den nicht seltenen Tubuluszellnekrosen an, doch sind diese Mengen gegenüber dem glomerulären Anteil sicher zu vernachlässigen.

In den späten Stadien der venösen Drosselung, die mit einer Nierenschrumpfung einhergehen, zeigen die visceralen Deckzellen neben den geschilderten hypoxischen Schäden noch zusätzliche Veränderungen. So fallen eine Vermehrung der Golgi-Zonen und des rauen endoplasmatischen Reticulum und ungewöhnlich viele „intrazisternale Sekretkörper“ (Thoenes 1967) auf (Abb. 6). In Verbindung mit der zerklüfteten Kernoberfläche sind diese Veränderungen als Zeichen einer erhöhten funktionellen Aktivität zu werten. Wir sehen darin und in der gleichzeitigen Zunahme des Mesangium den Beginn eines nephrosklerotischen Prozesses, der schließlich zur Vernarbung des Glomerulus führen kann.

Von den geschilderten glomerulären Veränderungen bei der experimentellen venösen Drosselung der Niere unterscheiden sich wesentlich die elektronenmikroskopischen Befunde, wie sie bei der menschlichen Nierenvenenthrombose in Verbindung mit einem nephrotischen Syndrom erhoben wurden (McCarthy et al., 1963; Panner, 1963; Pirani et al., 1963; Sturgill et al., 1967; Copek et al., 1968; Fisher et al., 1968; Cornog et al., 1970). Im Vordergrund stehen hier die Basalmembran-Veränderungen. Die capilläre Basalmembran ist erheblich diffus verdickt und weist darüber hinaus zusätzliche herdförmige Ablagerungen, sog. deposits, auf. Charakteristische Veränderungen zeigen weiterhin die visceralen Deckzellen, die große Eiweißtropfen enthalten und schlanke Fußfortsätze vollkommen vermissen lassen. Sie inserieren vielmehr mit breiten Kontaktflächen an der Basalmembran, was fälschlicherweise oft als Fusion bezeichnet wird. Mit dieser Umformung der Fußfortsätze zu breiten Platten ist eine Anhäufung von sog. Mikrovilli (Sakaguchi et al., 1957) verbunden, die von Trump und Benditt (1962) mit einer gesteigerten Aktivität der Deckzellen in Verbindung gebracht wird. Seit den Untersuchungen von Vernier (1961), der beim Hund durch schnelle Infusion von Hundeserum-Albumin eine sog. Fusion der Fußfortsätze erzeugen konnte, werden die generalisiert verbreiterten Auflageflächen der Deckzellen als Folge — nicht als Ursache — einer schweren Proteinurie gedeutet.

Mit all dem haben die bei uns gelegentlich auftretenden verbreiterten Kontaktflächen (Abb. 4) nichts zu tun. Sie sind nicht mit großen Eiweißresorptions-tropfen in den Deckzellen — ein sicheres Zeichen eines Eiweißübertritts in den Kapselraum — verbunden und, was besonders hervorzuheben ist, noch in den späten Stadien ohne Proteinurie zu finden. Dies spricht dafür, daß sie zum Bild der erörterten hypoxischen Zellschwellung gehören. Bei den geschrumpften Nieren käme zudem noch ein zweiter Entstehungsgrund in Frage. Es könnte darin ein

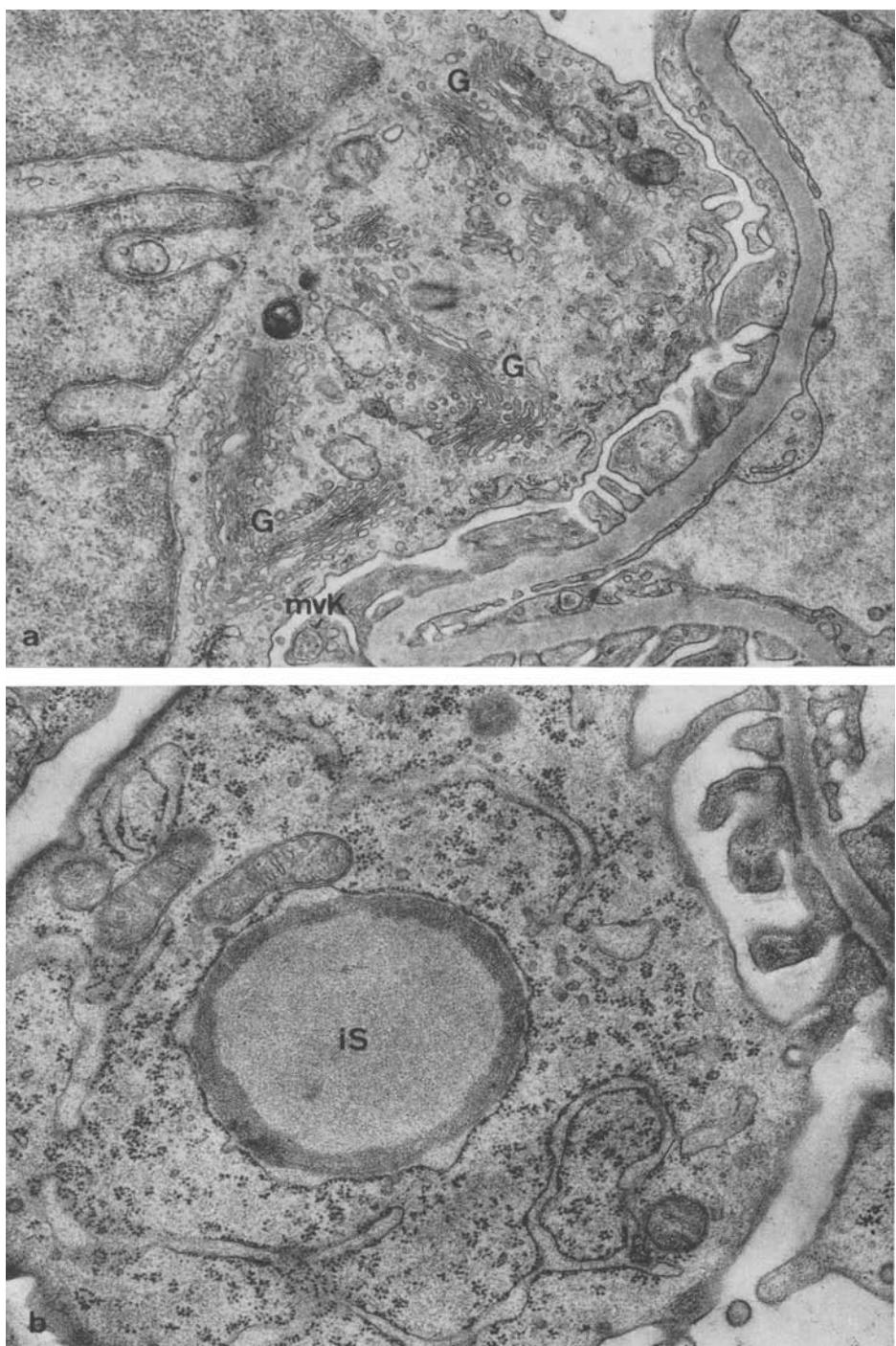


Abb. 6. a Deckzellen mit zahlreichen Golgi-zonen (G), einem multivesiculären Körperchen (mvK) und zerklüfteter Kernoberfläche. b Deckzelle mit vermehrtem rauhem endoplasmatischem Reticulum und einem „intrazisternalen Sekretkörper“ (IS) (1:22000)

Differenzierungsverlust nach dem Erlöschen der Filtration zum Ausdruck kommen. Für diese Annahme spricht, daß im normalen Glomerulus die Auflageflächen der Fußfortsätze an den mesangialen Abschnitten, wo die Deckzellen nicht unmittelbar mit dem Capillarlumen in Verbindung stehen, meist ebenfalls viel größer als an der peripheren Schlinge sind. Die in der Nachbarschaft der vergrößerten Kontaktflächen im Kapselraum auftretenden membranbegrenzten Strukturen (Abb. 5a) zeigen nicht selten Verbindungen zu Epithelzellen und enthalten oft ein fibrilläres Material, das den dunklen basalmembranahen Bezirken in den Fußfortsätzen ähnelt. Es dürfte sich somit bei einem Teil um retrahierte Füßchen handeln, die durch den geschwollenen plumpen Fußfortsatz von der Basalmembran verdrängt worden sind. Ein anderer Teil der vesiculären oder tubulären Strukturen wird durch Zellfragmente dargestellt, die von nekrotisierenden Prozessen herrühren.

Die bei der menschlichen Nierenvenenthrombose gefundenen herdförmigen Ablagerungen zeigen außerdem im immunfluoreszenzmikroskopischen Bild eine granuläre Anfärbung — ein Beweis dafür, daß in diesen „deposits“ Antigen-Antikörper-Komplexe gehäuft vorkommen (Morris et al., 1963; Duncan und Fish, 1969; Meltzer et al., 1969). Dagegen konnten Morris u. Mitarb. (1963) bei der experimentellen Nierenvenenthrombose keine Immunkomplexe an der Basalmembran nachweisen und aus den eigenen Befunden und denen von Fisher u. Mitarb. (1968) geht hervor, daß auch das elektronenmikroskopische Korrelat der granulären Fluoreszenz, die herdförmigen Ablagerungen, fehlen. Cornog et al. (1970) versuchen dies durch den im Gegensatz zum Menschen schnell eintretenden thrombotischen Verschluß und die meist kurze Versuchsdauer zu erklären. Dagegen ist jedoch einzuwenden, daß auch bei den Ratten, die keine Thrombose in der gedrosselten Nierenvene ausgebildet hatten und damit der venöse Abfluß nicht rapide völlig unterbrochen war, nach einem halben Jahr keine herdförmigen Ablagerungen auftraten. Diese waren auch nicht durch zusätzliche Eingriffe wie nachträgliche kontralaterale Nephrektomie oder erhebliche orale Salzbelastung oder DOCA-Gaben (Lagruet al., 1957a, 1959; Omae et al., 1959), die lediglich nephrosklerotische Veränderungen hervorriefen, zu erzeugen.

Die bei der Nierenvenenthrombose des Menschen licht-, elektronen- und immunfluoreszenzmikroskopisch erhobenen Befunde (diffuse Basalmembranverdickung, „deposits“ und generalisierte Umformung der Fußfortsätze zu breiten Platten = „membranöse Transformation“ nach Churg und Grishman, 1957) sind also mit denen bei der experimentellen Nierenvenenthrombose nicht identisch, sie gleichen dagegen weitgehend den Veränderungen bei der membranösen Glomerulonephritis (Bell, 1950). Pirani et al. (1963) heben lediglich als Unterschied das zusätzliche Ödem und die Fibrose des Interstitium durch die venöse Stase bei der Nierenvenenthrombose hervor. Es scheint daher die Annahme berechtigt, daß auch bei diesen Fällen wie bei der membranösen Glomerulonephritis ein Immunmechanismus eine Rolle spielt. Für diese Vermutung spricht neben den immunfluoreszenzmikroskopischen Befunden die Tatsache, daß doppelseitige Nierenveränderungen bei einseitiger Nierenvenenthrombose beschrieben worden sind (Morris et al., 1963; Rosenbaum et al., 1969).

Aus dem Gesagten geht hervor, daß die „membranöse Transformation“ und die immunologischen Befunde bei der Nierenvenenthrombose des Menschen durch

eine venöse Drosselung allein nicht zu erklären sind. Die Drosselung führt nur zu einer „glomerulären Dysorose“ (Zollinger, 1966), d.h. zu einer uncharakteristischen Glomerulonephrose mit Proteinurie. Für die Kombination von Nierenvenenthrombose und nephrotischem Syndrom sollten daher beim Menschen andere Kausalzusammenhänge erörtert werden: 1. Bei der Thrombose könnte es sich um ein akzidentelles Begleitphänomen einer membranösen Glomerulonephritis handeln, das sich in bezug auf die Proteinurie summierend auswirkt. 2. Die durch eine spontane Thrombose verursachte chronische Stauung könnte eine gewisse Neigung zum spontanen Auftreten einer Glomerulonephritis ausbilden, wie das Mann (1960) sowie Copek u. Mitarb. (1968) für möglich halten. 3. Am wahrscheinlichsten ist jedoch, daß die Nierenvenenthrombose Folge eines dem nephrotischen Syndrom zugrundeliegenden glomerulären Prozesses, etwa einer membranösen Glomerulonephritis, ist (Fisher et al., 1968; Anders u. Thoenes, 1969; Meltzer et al., 1969). Auf diese Möglichkeit hatte schon Siegmund (1935) hingewiesen, als er bei 8 Spontanthrombosen Nephrosen und zwar 2 Glomerulonephritiden und 4mal eine Amyloidose als Vorerkrankungen fand. Er führt dabei einmal die erhöhte Gerinnungsneigung beim nephrotischen Syndrom an, zum anderen lokale Faktoren, wie die Dysproteinämie, die nach Passage des Blutes entlang des insuffizienten glomerulären Filters gerade in den Nierenvenen besonders stark sein soll. Die beschriebenen Fälle von menschlicher Nierenvenenthrombose mit nephrotischem Syndrom zeichnen sich dadurch aus, daß ein klinischer oder ein morphologischer Befund *vor* dem mutmaßlichen Thromboseeintritt fehlte, der die vermutete ätiologische Kette bekräftigen könnte.

Die vorgelegten Befunde und ihre Deutung lassen es ratsam erscheinen, den renalen Eiweißverlust bei einer Nierenvenenthrombose als Stauungsproteinurie zu verstehen und beim Auftreten eines massiven nephrotischen Syndromes nach zusätzlichen Krankheitsfaktoren zu fahnden.

### Literatur

- Anders, D., Thoenes, W.: Zum Kausalzusammenhang: Nephrotisches Syndrom — Nierenvenenthrombose. Herbsttagg. Dtsch. Ges. Path. Wiesbaden 1969. Ref. Zbl. Path. (im Druck).
- Bell, E. T.: Renal diseases, second ed., 448 p. Philadelphia: Lea 1950.
- Buchwald, A., Litten, M.: Über die Strukturveränderungen der Niere nach Unterbindung ihrer Vene. Virchows Arch. path. Anat. **66**, 145—153 (1876).
- Churg, J., Grishman, E.: Subacute and chronic glomerulonephritis: Histopathologic study of thin sections. Amer. J. Path. **33**, 622—623 (1957).
- Copek, A., Muehrcke, R. C., Mandal, A., Gotoff, S.: An autoantibody mechanism for membranous glomerulonephritis due to renal vein obstruction. Ann. intern. Med. **68**, 1179 (1968).
- Cornog, J. L., Rawson, A. J., Karp, L. A., Arvan, D. A.: Immunofluorescent and ultrastructural study of the renal glomerulus in renal vein thrombosis. Lab. Invest. **22**, 101—111 (1970).
- David, H., Uerlings, I.: Elektronenmikroskopische Befunde an der Niere bei der akuten Blutstauung. Beitr. path. Anat. **132**, 403—428 (1965).
- Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Entdifferenzierung und Regeneration des Tubulusepithels der Niere bei chronischer Nierenvenendrosselung. Exp. Path. **1**, 273—290 (1967).

- Duncan, D. A., Fish, A. J.: Nephrotic syndrome due to renal vein thrombosis: renal lesions studied by immunofluorescence microscopy. IVth Int. Congr. Nephrology Stockholm p. 252 (1969).
- Ericsson, J. L. E., Andres, G. A.: Electron microscopic studies on the development of the glomerular lesions in aminonucleoside nephrosis. Amer. J. Path. **39**, 643—663 (1961).
- Farquhar, M. G., Palade, G. E.: Glomerular permeability. II. Ferritin transfer across the glomerular capillary wall in nephrotic rats. J. exp. Med. **114**, 699—716 (1961).
- — Functional evidence for the existence of a third cell type in the renal glomerulus. Phagocytosis of filtration residues by a distinctive "third" cell. J. Cell Biol. **13**, 55—87 (1962).
- Vernier, R. L., Good, R. A.: Studies on familial nephrosis. II. Glomerular changes observed with the electron microscope. Amer. J. Path. **33**, 791—818 (1957).
- Wissig, S. L., Palade, G. E.: Glomerular permeability. I. Ferritin transfer across the normal glomerular capillary wall. J. exp. Med. **113**, 47—66 (1961).
- Feldman, J. D., Fisher, E. R.: Renal lesions of aminonucleoside nephrosis as revealed by electron microscopy. Lab. Invest. **8**, 371—385 (1959).
- Fisher, E. R., Sharkey, D., Pardo, V., Vuzevski, V.: Experimental renal vein constriction. Its relation to renal lesions observed in human renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome. Lab. Invest. **18**, 689—699 (1968).
- Graham, R. C., Karnovsky, M. J.: The early stages of absorption of injected horseradish peroxidase in the proximal tubulus of mouse kidney: ultrastructural cytochemistry by a new technique. J. Histochem. Cytochem. **14**, 291—302 (1966).
- Hall, B. V.: The protoplasmic basis of glomerular ultrafiltration. Amer. Heart J. **54**, 1—9 (1957).
- Karnovsky, M. A., Venkatachalam, R., Graham, C., Jr., Cotran, R. S.: Ultrastructural basis of glomerular permeability to macromolecules. IVth int. Congr. Nephrology Stockholm p. 28 (1969).
- Lagruie, G., Branellec, A., Milliez, M. P.: Reproduction expérimentale du syndrome néphrotique par thrombose des veines rénales. J. Urol. méd. chir. **65**, 689—693 (1959).
- Halpern, B. N., Milliez, P., Brannelec, A.: Influence du chlorure de sodium sur la production d'une albuminerie et d'un syndrome humorale lipido-protidique par ligature partielle des veines rénales chez le lapin. C. R. Soc. Biol. (Paris) **151**, 8—11 (1957b).
- Milliez, P., Halpern, B. N., Brannelec, A.: Les thromboses des veines rénales: étude expérimentale. J. Urol. méd. Chir. **63**, 588—597 (1957a).
- Latta, H.: The glomerular capillary wall. J. Ultrastruct. Res. **32**, 526—544 (1970).
- Mann, M.: Morphologische Spätveränderungen und nephrotisches Syndrom nach einseitiger Nierenvenendrosselung bei der Ratte. Z. ges. exp. Med. **133**, 270—284 (1960).
- McCarthy, L. J., Titus, J. L., Daugherty, G. W.: Bilateral renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome in adults. Ann. intern. Med. **58**, 837—857 (1963).
- Meltzer, J. I., Tannenbaum, M., Seegal, B. C., Sommers, S. C.: Immunopathologic study of four consecutive patients with renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome. IVth Int. Congr. Nephrology Stockholm p. 251 (1969).
- Morris, J. F., Ginn, H. E., Thompson, D. D.: Unilateral renal vein thrombosis associated with the nephrotic syndrome. Amer. J. Med. **34**, 867—874 (1963).
- Movat, H. C., Steiner, J. W., Huhn, D.: The fine structure of the glomerulus in acute glomerulonephritis. Lab. Invest. **11**, 117—135 (1962).
- Noltenius, H.: Glomerulumveränderungen bei Proteinurie in der intravitalen Nierenbiopsie. Beitr. path. Anat. **123**, 172—211 (1960).
- Miyasaki, K., Deimling, O. v.: Untersuchungen zur Genese der Proteinurie bei der experimentellen Glomerulonephritis junger Kaninchen. Beitr. path. Anat. **127**, 254—273 (1962).
- Omae, T., Masson, G. M. C.: Effects of desoxycorticosterone and salt on an experimental nephrotic syndrome due to ligation of a renal vein. Cleveland Clin. Quart. **26**, 235—239 (1959).
- — Corcoran, A. C.: Experimental production of nephrotic syndrome following renal vein constriction in rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **97**, 821—825 (1958).
- Panner, B.: Nephrotic syndrome in renal vein thrombosis. Report a case with electron microscopy of a renal biopsy. Arch. Path. **76**, 303—317 (1963).

- Pirani, C. L., Pollak, V. E., Pritchard, J. C., Burnett, G.: Renal vein thrombosis. Light and electron microscopic observations. Amer. J. Path. **43**, 19a (1963).
- Rayer, P. F. O.: Traité des maladies des reins et des alterations de la sécrétion urinaire, vol. 2. p. 590—599. Paris: Baillière, Tindall et Cox. 1840—1841.
- Rosenbaum, E., Pollak, V. E., Pirani, C. L.: Renal vein thrombosis in the adult. A clinical and pathological study based on renal biopsies. Medicine (Baltimore) **47**, 269—335 (1968).
- Sakaguchi, H., Suzuki, Y., Yamaguchi, T.: Electron Microscopic study of Masugi nephritis. Acta path. jap. **7**, 53—66 (1957).
- Siegmund, H.: Über die doppelseitige Spontanthrombose der Nierenvene bei Nephrosen. Verh. Dtsch. Path. Ges. 28. Tagg., 282—286 (1935).
- Sturgill, B. C., Rowe, C. T.: Renal vein thrombosis and the nephrotic syndrome. Arch. intern. Med. **120**, 708—711 (1967).
- Thoenes, W.: In electron microscopy, V. Int. Congr. Electron Microscopy, Philadelphia. Bd. II, Q-4. New York-London: Acad. Press 1962.
- Mikromorphologie des Nephron nach temporärer Ischämie. Zwangl. Abh. aus dem Gebiet der norm. u. pathol. Anat., H. 15, S. 1—94. Stuttgart: Thieme 1964.
- Endoplasmatisches Reticulum und „Sekretkörper“ im Glomerulum-Epithel der Säugerniere. Ein morphologischer Beitrag zum Problem der Basalmembranbildung. Z. Zellforsch. **78**, 561—582 (1967).
- Trump, B. F., Benditt, E. P.: Electron microscopic studies of human renal disease. Observations of normal visceral glomerular epithelium and its modification in disease. Lab. Invest. **11**, 753—782 (1962).
- Vernier, R. L.: Ultrastructure of the glomerulus and changes in fine structure associated with increased permeability of the glomerulus to protein. Ciba Found. Symp. Renal Biopsy. pp. 4—31 (1961).
- Wégria, R., Capeci, N. E., Blumenthal, M. R., Kornfeld, P., Hays, D. R., Elias, R. A., Hilton, J. G.: The pathogenesis of proteinuria in the acutely congested kidney. J. clin. Invest. **34**, 737—743 (1955).
- Yamada, E.: The fine structure of the renal glomerulus of the mouse. J. biophys. biochem. Cytol. **1**, 551—565 (1955).
- Zimmermann, K. W.: Über den Bau des Glomerulus der Säugerniere. Z. mikr. anat. Forsch. **32**, 176—278 (1933).
- Zollinger, H. U.: Niere und ableitende Harnwege. In: W. Doerr und E. Uehlinger, spezielle pathologische Anatomie, Bd. 3. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.

Dr. W. Romen  
 Pathologisches Institut der Universität  
 BRD-8700 Würzburg  
 Luitpoldkrankenhaus  
 Deutschland