

## Nierenparenchymveränderungen bei $\frac{5}{6}$ -nephrektomierten Ratten

W. Romen und W.-D. Heine

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

Eingegangen am 19. Februar 1972

### Renal Changes Induced by $\frac{5}{6}$ -Nephrectomy in Rats

**Summary.** Subtotal (five-sixths) nephrectomy was performed on 100 male rats. Weekly the serum was analysed for urea-N, sodium, calcium and potassium, and the urine volume and the renal protein leakage were measured. The animals were killed 1, 2, 3, 4 days and 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 20, and 25 weeks after nephrectomy. The renal remnant was weighed and examined light-microscopically. The morphologic changes were classified in 3 stages: I. stage of acute lesions, II. stage of compensatory renal hypertrophy, and III. stage of late alterations. The first stage of the experiment (1st week post op.) was characterized by necrosis of many epithelial cells involving the whole nephron; small incomplete and complete infarctions were occasionally found. In the 2nd stage, continuing from the 2nd day until the 6th week, the animals initially showed numerous dividing cells especially in the proximal tubules. Later there was a distinct hypertrophy of glomeruli and tubules, which were also markedly dilated. The kidney remnant had often increased five to six times in weight. The renal hypertrophy was associated with an increase of both glomerular filtration rate and capacity of reabsorption and secretion. Nevertheless, all partially nephrectomized rats showed a continual renal insufficiency with polyuria and azotemia and a so-called salt loosing nephritis. In the last stage (9th—25th week post op.) the rats always developed a glomerulosclerosis, which led to increased proteinuria. Also pyelonephritis and arteriolar sclerosis with vascular glomerular lesions, caused by hypertension, were sometimes noted.

**Zusammenfassung.** Bei 100 einzeitig  $\frac{5}{6}$ -nephrektomierten Ratten wurde unter regelmäßiger Kontrolle von Serumharnstoff-N, Serumelektrolyten, Harmenge und renaler Eiweißausscheidung 1, 2, 3 und 4 Tage sowie 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 20 und 25 Wochen post op. das verbliebene Nierenparenchym von jeweils 4 Tieren lichtmikroskopisch untersucht. Die morphologischen Veränderungen lassen sich 3 Phasen zuordnen: I. Phase des akuten Schadens, II. Phase der kompensatorischen Nierenvergrößerung und III. Phase der Spätschäden. In der 1. Phase (1. postoperative Woche) treten infolge des operativen Eingriffes und der Traumatisierung des Parenchyms viele Einzelzellnekrosen im gesamten Nephron, vereinzelt sogar kleinere incomplete bis komplett Infarkte auf. Die 2. Phase, die ungefähr vom 2. Tag bis zur 6. Woche post op. dauert, ist anfangs durch zahlreiche Mitosen besonders in den proximalen Tubuli, später durch eine kräftige Hypertrophie der Nierenkörperchen und der Nierenkanälchen gekennzeichnet. Die Restniere kann dabei um das 5—6fache schwerer werden. Damit ist eine Steigerung der Resorptions- und Sekretionskapazität des tubulären Apparates verbunden, die jedoch offenbar hinter der Erhöhung des Ultrafiltrates zurückbleibt, so daß Polyurie, Azotämie und Salzverlust resultieren. In der Phase der Spätschäden (9.—25. Woche post op.) entwickeln alle Ratten eine Glomerulosklerose, die mit einer über die Norm gesteigerten Proteinurie einhergeht. Gelegentlich findet man daneben eine hochdruckbedingte Arteriolosklerose mit nachfolgenden glomerulären Schäden sowie (pyelo-)nephritisch bedingte Veränderungen am tubulären Apparat und den Glomeruli.

Nierenresektionen, die über die Entfernung einer Niere hinausgehen, sind bei Tieren zur Prüfung renaler Kompensationsmöglichkeiten schon 1889 von Tuffier und zur Erforschung hochdruckauslösender Faktoren 1905 von Pässler u. Heinecke durchgeführt worden. Chanutin u. Mitarb. (Chanutin u. Ferris, 1932; Chanutin u. Barksdale, 1933) haben als erste gezeigt, daß sogar die Entfernung von  $\frac{5}{6}$  des Nierengewebes, d.h. einer Niere und beider Pole der Gegenniere, mit dem Leben vereinbar ist; die Tiere entwickelten jedoch eine chronische Niereninsuffizienz. Seitdem ist dieses Urämie-Modell für die verschiedensten klinischen Fragestellungen herangezogen worden (Allen et al., 1935; Morrison et al., 1958; Morrison, 1962; Morrison et al., 1963; Coburn et al., 1965; Kessner u. Epstein, 1965; Jastak et al., 1968; Ritz, 1970; Shimamura, 1970; Krempien u. Ritz, 1971). Die morphologischen Veränderungen, die am Nierenrest auftreten, wurden indessen bisher kaum berücksichtigt. Wir haben deshalb bei  $\frac{5}{6}$ -nephrektomierten Ratten den Nierenrest 1—175 Tage nach der Resektion feingeweblich eingehender untersucht und mit dem resezierten Nierenparenchym makro- und mikroskopisch verglichen.

### Material und Methode

Bei 100 ca. 200 g schweren männlichen Sprague-Dawley-Ratten wurde in leichter Äthernarkose die rechte Niere durch eine operativ geschaffene Lücke in der Lumbalmuskulatur ohne Eröffnung der Bauchhöhle hervorluxiert, an beiden Polen die Kapsel scharf gespalten und die Nierenpole mit einem kräftigen Leinenzwirn abgebunden und abgetrennt. Die Resektionsflächen werden dabei von dem überschüssigen Kapselmaterial gedeckt. Nach Rücklagerung der resezierten Niere in das Retroperitoneum wurde anschließend die linke Niere von lumbal her entfernt, nachdem sie zur Schonung der Nebenniere vorher entkapselt worden war. Verschluß beider paravertebraler Muskellücken und des medianen Hautschnittes.

Postoperativ wurden in regelmäßigen Abständen im Serum die Harnstoff-N, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> und Ca<sup>++</sup>-Konzentrationen bestimmt, im Stoffwechselkäfig die Eiweißausscheidung im Urin kontrolliert und der Blutdruck am Schwanz unblutig gemessen.

Die Restniere wurde bei allen moribunden Ratten und 1, 2, 3, 4 Tage sowie 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 20 und 25 Wochen post operationem bei jeweils 4 klinisch unauffälligen Tieren in leichter Äthernarkose entnommen, in 10%iger Formalinlösung fixiert und in Paraffin eingebettet. Etwa 5 µm dicke Schnitte wurden mit Hämatoxilin-Eosin, Van Gieson, Tri-PAS, Alcianblau-8 GS (pH der Farblösung = 2,5) und mit kolloidalem Eisen in der Modifikation von Graumann und Clause gefärbt. Der Eisenachweis erfolgte nach Tirmann u. Schmelzer. Gefrierschnitte wurden mit Fettrot 7B und Sudanschwarz behandelt.

Bei den 4 Tieren, die 6 Wochen die  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie überlebt hatten, haben wir abweichend von dem beschriebenen Vorgehen vor der Nierenentnahme im Ätherrausch die Nierenkapsel entfernt, ein Areal der Nierenoberfläche mit einer 1%igen gepufferten Osmium-tetroxidlösung 10 min lang betropft und auf diese Weise eine kleine subcapsuläre Rinden-schicht intravital fixiert (Pease, 1955). Nach Entnahme der Niere wurde das betroffene Ge-webe abgeschnitten, in OsO<sub>4</sub>-Lösung 1 Std lang nachfixiert und in Epon eingebettet. Die übrige Restniere haben wir wie bei den anderen Tieren in Formalin fixiert. Von dem Epon-eingelegten Material wurden Silbermethenamin-gefärbte Semidünnschnitte (Movat, 1961) angefertigt und mit Hilfe einer Ocularmikrometerschraube (Zeiss) Tubulusmessungen vorgenommen.

### Klinische Befunde

Die meisten Tiere entwickeln direkt nach der subtotalen Nephrektomie eine Oligo-Anurie, die 1—2 Tage andauert. Dabei steigt der Harnstoff-N im Serum auf Werte bis zu 140 mg-% an. Mit dem Einsetzen des Harnflusses, der in eine konstante Polyurie übergeht, sinkt der Harnstoff-N-Wert auf ungefähr 50 mg-% ab und bleibt bis zur Tötung auf diesem erhöhten Niveau. Die Serumnatrium-Konzentration ist häufig nach einigen Wochen post op. leicht erniedrigt.

Alle Tiere zeigen eine Proteinurie. Der tägliche renale Eiweißverlust beträgt in der Regel etwa 40 mg und übersteigt damit die physiologische Eiweißausscheidung um das Doppelte; einzelne Ratten erreichen sogar Werte von 150—200 mg.

Der bei einigen Tieren ermittelte systolische Blutdruck liegt in den ersten Wochen post op. stets im Normbereich (100—120 Torr), später kommen gelegentlich leicht erhöhte Werte (140—160 Torr) vor.

Detailiertere klinische Angaben finden sich in einer gesonderten Arbeit (Heine u. Romen, 1972).

### Morphologische Befunde

#### *I. Restparenchym mit Ausnahme der unmittelbaren Resektionszone*

**1. Woche nach  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie.** In den ersten 3 Tagen erscheint die Restniere leicht geschwollen. Auf der Schnittfläche sind Rinden- und Markzone deutlich voneinander abgesetzt und gehörig gefärbt. Nur bei den Nieren der moribunden Tiere fallen mehr oder weniger breite keilförmige angeblaßte Bezirke auf, die von einem roten Saum umgeben sind. Histologisch erkennt man hier typische anämische Infarkte mit anfangs hämorrhagischer, später leukocytärer Randzone (Abb. 1a). Die im Übersichtsbild unauffälligen Areale zeigen jedoch bei stärkerer Vergrößerung auch zahlreiche Veränderungen: Alle Glomeruli weisen stark dilatierte hyperämische Schlingen auf, so daß nicht selten der gesamte Kapselraum austamponiert ist. Bei zahlreichen Nierenkörperchen ist das Mesangium geschwollen, vereinzelte Deckzellen sind nekrotisch, einige liegen abgeschilfert im Kapselraum. Als Zeichen einer erhöhten Membrandurchlässigkeit finden sich in unterschiedlich starkem Ausmaß flockiges Material, mitunter auch Erythrocyten im Kapsellumen und in den proximalen Nephronsegmenten. Die Bowmansche Kapsel ist unauffällig. In Infarktnähe kommen gelegentlich hyaline Thromben von einzelnen Glomerulusschlingen vor, die von Leukocyten durchsetzt sein können und Wochen post op. als glomeruläre Sektornarben (Fahr, 1925) imponieren.

In sämtlichen Tubulusschnitten — vor allem aber im Hauptstück — beobachtet man disseminierte Nekrosen (Abb. 1) — ausgesprochen zahlreich in den Nieren, die gleichzeitig durch einen oder mehrere Infarkte geschädigt sind. Einige nekrotische Tubuluszellen sind ins Lumen abgestoßen und bereits von dem Harnstrom mehr oder weniger weit nach distal verschleppt. Die erhaltenen Tubulusepithelien zeigen im proximalen Konvolut einen gehörig breiten Bürstensaum; ihr Zelleib ist geschwollen und mit unterschiedlich großen PAS-positiven hyalinen Tropfen angefüllt (Abb. 1 b). Die Zahl der tropfigen Einlagerungen geht weit über das hinaus, was bei Kontrollen angetroffen wird; besonders hoch ist sie in der Umgebung von Infarkten. Gleichzeitig treten stets hyaline Cylinder im Tubuluslumen auf, die stellenweise die Lichtung fast vollständig ausgießen.

Bereits am 1. Tag post op. finden sich im Tubuluskonvolut vereinzelt Kernteilungsfiguren. Am 2. und 3. postoperativen Tag steigt ihre Zahl stark an. Mitosen sind dann in allen Nephronabschnitten zu sehen, am meisten jedoch im Hauptstück (vgl. McCreight u. Sulkin, 1962).

Das Interstitium und die großen und kleinen Gefäße lassen in den ersten Tagen post op. nennenswerte Alterationen vermissen.

**2.—6. Woche nach  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie.** Bereits am Ende der 1. postoperativen Woche ist eine leichte, vorwiegend transversal gerichtete Größenzunahme der Restniere festzustellen, die sich in den folgenden Wochen noch deutlich verstärkt

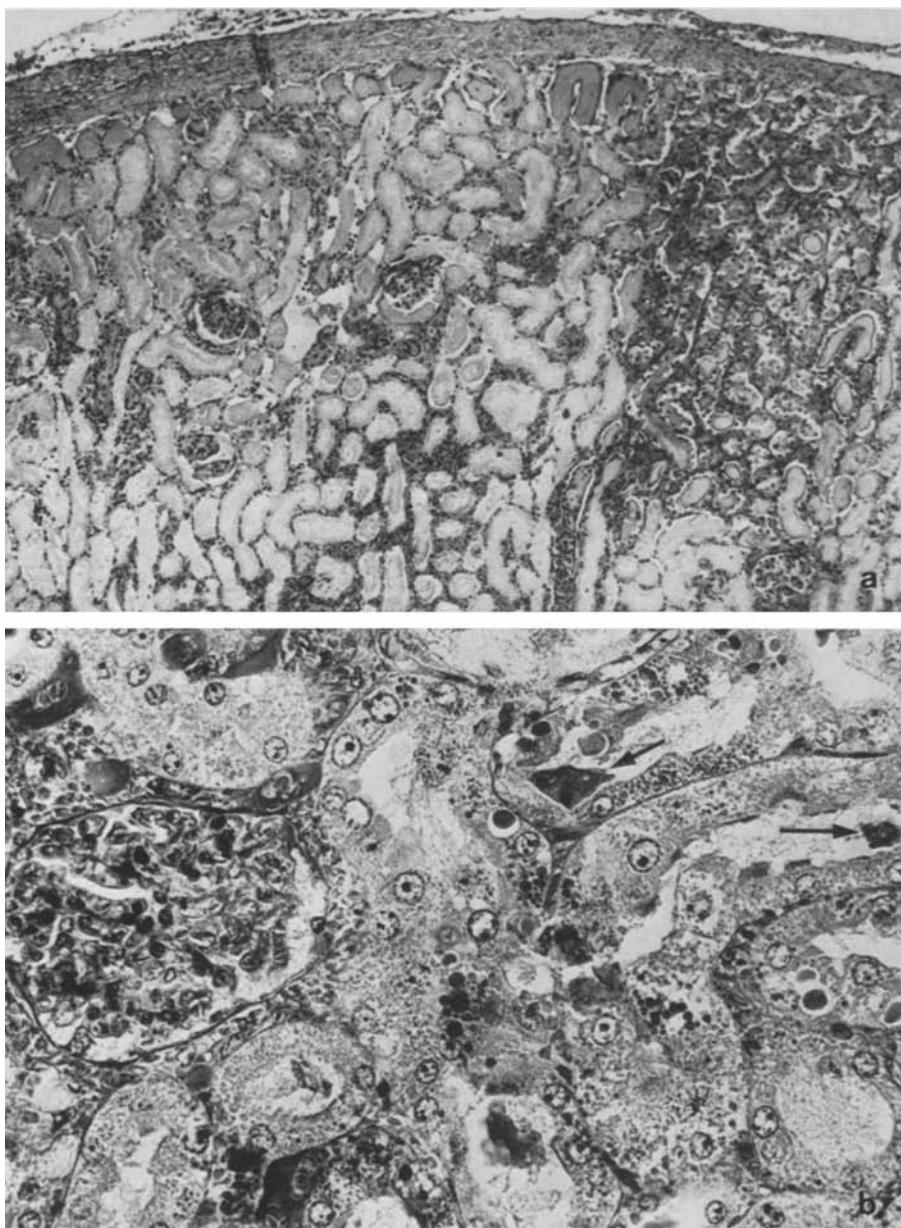


Abb. 1 a u. b. 2 Tage nach  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie. a Ausgedehnte Rindenparenchymnekrose in der Nähe eines Resektionsrandes (HE; 1:85). b Mehrere, z.T. bereits ins Lumen abgestoßene nekrotische Tubuluszellen ( $\rightarrow$ ). Zahlreiche Eiweißtropfen in den erhaltenen Hauptstückepithelien (Tri-PAS; 1:380)

und erst nach etwa 6 Wochen allmählich zum Stillstand kommt. Zu diesem Zeitpunkt wiegen die Restnieren im Mittel 1,73 g. Die Gewichtszunahme kann nur geschätzt werden, geht man von den Durchschnittsgewichten der entfernten linken

Niere ( $\bar{x} = 0,89$  g) einerseits und den beiden resezierten Polen ( $\bar{x} = 0,58$  g) andererseits aus, so ergibt sich ein Gewichtszuwachs um das 5,6fache. Die Restniere ist somit größer als eine Niere gleichaltriger Kontrolltiere (vgl. Abb. 2a, b). Die Größenzunahme betrifft Rinde und Außenzone des Markes in annähernd gleichem Ausmaß (Abb. 2c); lediglich die Markpapillen scheinen bei der Vergrößerung zurückzubleiben.

Die Nierenoberfläche ist zumeist glatt, vereinzelt kommen kleine narbige Einziehungen vor.

An der Größenzunahme der Restniere sind sowohl die Harnkanälchen wie die Glomeruli beteiligt. Letztere zeigen weiterhin hyperämische dilatierte Schlingen (Abb. 3a). Die mesangiale Schwellung ist wieder verschwunden; pyknotische Schlingenzellkerne sind nur noch selten anzutreffen. Die glomeruläre Basalmembran erscheint zart, das basalmembranähnliche Material im Mesangium ist nicht vermehrt. Die visceralen Deckzellen gewinnen in der 2.—6. Woche an Größe, ihr Kern wird lockerer und zeigt einen großen Nucleolus, vor allem aber kommt es zu einer kräftigen Basophilie des Cytoplasmas. Mitunter sieht man in den Deckzellen sogar Kernteilungsfiguren (Abb. 3c), was in der normalen Niere und auch nach unilateraler Nephrektomie eine Seltenheit darstellt. Gelegentlich enthalten die Deckzellen kleine PAS-positive Tropfen. Im Kapselraum ist häufig feinflockiges Material nachweisbar. Die parietalen Deckzellen bleiben selbst unverändert. Mehrere Wochen nach  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie ist jedoch die Bowmansche Kapsel am Harnpol häufig in mehr oder weniger großer Ausdehnung selten ganz von Epitheliien besetzt, die völlig den Hauptstückepitheliien gleichen und mit diesen in engem Kontakt stehen.

Noch auffälliger sind die Veränderungen am tubulären Apparat. Bereits eine Woche nach der Operation erscheinen die proximalen Tubuli im Gesamtdurchmesser so vergrößert, daß der sonst bei der Formalin-Immersionsfixation eintretende Tubuluskollaps ausbleibt. Am Ende der 6. postoperativen Woche hat sich der Außendurchmesser der Hauptstücke ungefähr verdoppelt, in den intravital fixierten Semidünnschnitten (Abb. 4) beträgt er jetzt 70—100  $\mu\text{m}$  gegenüber 39 bis 42  $\mu\text{m}$  bei den Kontrollen. Mit der Tubulusvergrößerung werden auch die Epithelien höher; sie messen incl. des Bürstensaumes 14,9  $\mu\text{m}$  (Kontrollen = 12,4  $\mu\text{m}$ ). Der Kern der meisten Hauptstückepithelien zeichnet sich durch einen großen Nucleolus aus. Das Cytoplasma ist basophiler als gewöhnlich und enthält wie in der 1. postoperativen Woche zahlreiche kleine hyaline Tropfen. Der Bürstensaum ist gut entwickelt. Gelegentlich beobachtet man jedoch Bürstensaumabstossungen und PAS-positive Kuppenabschnürungen. In der 2.—6. Woche post op. zeigen die proximalen Tubuluszellen immer noch Nekrosen, wenn auch in geringer werdender Zahl; sie werden jedoch — besonders in der 2.—3. postoperativen Woche — von Mitosen zahlenmäßig übertroffen.

Die distalen Tubuli und die Sammelrohre nehmen ebenfalls in ihrem Außen durchmesser zu, die Größenzunahme kann dabei diejenige der Hauptstücke noch überschreiten. Mitosen lassen sich auch in diesen Tubulusabschnitten jetzt noch in mäßigem Umfang nachweisen. Bemerkenswert sind besonders die gehäuften Kernteilungsfiguren in der Macula densa, die am Ende dieser Versuchsperiode zellreicher geworden sind. Nicht selten haben sich regelrechte Zellhaufen ausgebildet

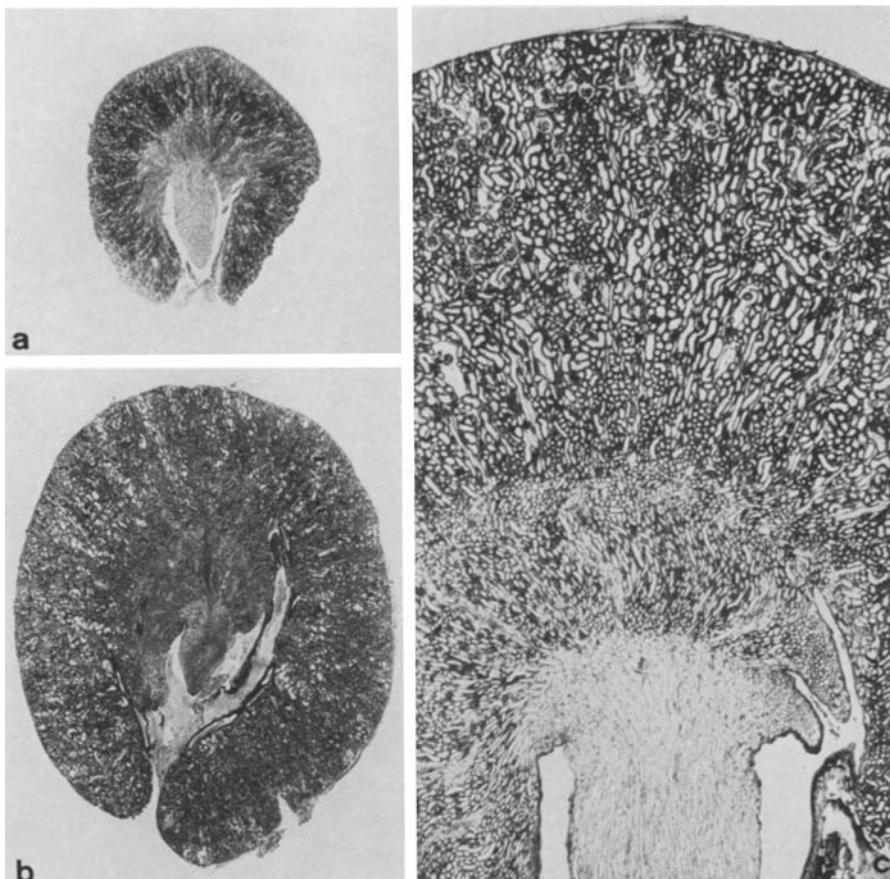


Abb. 2a—c. 6 Wochen nach  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie. Querschnitt durch die gegenüber der vorher entfernten Gegenniere (a) kräftig hypertrophierte Restniere (b) (gleiche Vergrößerung! 1:4; HE). c Hypertrophierte Restniere mit regelhafter Rinden- und Markschichtung und auffallend weiten Nierenkanälchen (HE; 1:22)

(Abb. 3 b). Die Zellen selbst sind vergrößert und enthalten einen Kern mit gelockerter Chromatinstruktur.

Bei einigen Tieren finden sich vornehmlich im Markbereich kleine Bezirke mit Leukocytencylindern und mäßigen peritubulären leukocytären Infiltraten. Die Tubulus- und Sammelrohrepithelien sind in diesen Herden abgeflacht, teilweise sogar zerstört. Die Infiltrate werden stets von einem perifokalen Ödem begleitet. Von diesen herdförmigen Veränderungen abgesehen lassen das Interstitium und auch die Gefäße in dieser Untersuchungsperiode keine Besonderheiten erkennen.

*9.—25. Woche nach  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie.* Die erheblich vergrößerten Restnieren zeigen auch jetzt eine weitgehend glatte Oberfläche. Gelegentlich können flache Einziehungen vorkommen, die kleinen sektorartig angeordneten Rindenatrophien

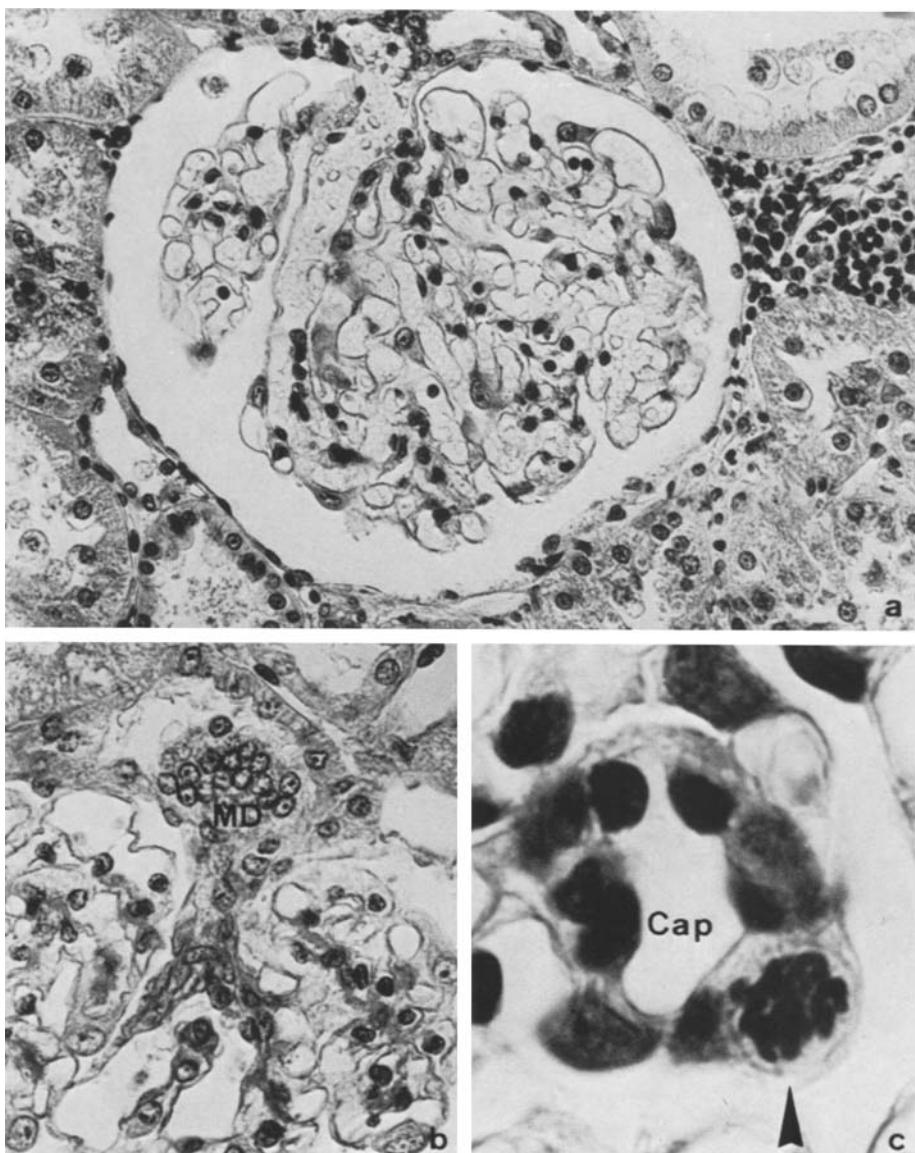


Abb. 3a—c. 5 Wochen nach  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie. a Hypertrophiertes Glomerulus mit stark dilatierten Schlingen und basophilen Podocyten. Die von der Bowmanschen Kapsel begrenzte Glomerulusfläche ist gegenüber den Kontrollen um etwa das Doppelte vergrößert. Im periglomerulären Interstitium leichte herdförmige Rundzellinfiltrate (HE; 1:340). b Deutliche Zellproliferation im Bereich der Macula densa (MD) des Mittelstücks (HE; 1:540). c Kernteilungsfigur (►) in einer viszeralen Deckzelle einer Glomeruluscapillare (Cap) (HE; 1:1900)

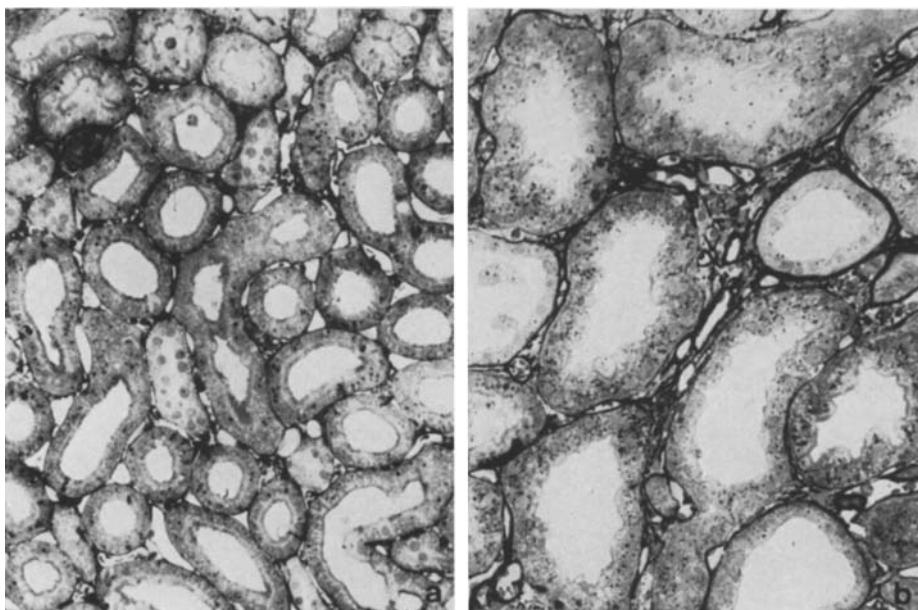


Abb. 4 a u. b. Vergleich der Tubulusgrößen von hypertrophierten Restnieren 6 Wochen post op. (b) zu Kontrollnieren (a) nach intravitaler Osmiumfixation (Silbermethenamin; 1:200)

entsprechen (Abb. 5). Das weitgestellte, nicht atrophische Tubulussystem bietet häufig nicht mehr das gleichförmige Bild wie 2—6 Wochen nach der Resektion. Zwar herrschen noch die gleichmäßig vergrößerten Tubuli vor, doch finden sich nun auch umschriebene Parenchymbezirke mit massiv erweiterten, cystenähnlichen Nierenkanälchen — vornehmlich Hauptstücken —, die mit einem abgeflachten Epithel ausgekleidet sind. Im Lumen liegen eosinophile homogene Massen und mitunter segmentkernige Leukocyten.

Neben diesen Tubulerweiterungen sieht man stets disseminierte kleine Rundzellinfiltrate im verbreiterten Rinden- und Markstroma, die mit segmentkernigen Leukocyten untermischt sein können; dabei kommt es nur selten zu ausgedehnten Parenchymzerstörungen, meist aber zur Sklerosierung des Interstitiums. Das Nierenbecken ist häufig in den entzündlichen Prozeß miteinbezogen.

Das nicht durch entzündliche Vorgänge alterierte Tubulussystem zeigt weniger Nekrosen und Mitosen als in den beiden vorausgegangenen Untersuchungsperioden, jedoch mehr als die Kontrollen. Eine mäßige tropfige Eiweißspeicherung ist in fast allen Hauptstückepithelien zu sehen; häufiger als in der 2.—6. postoperativen Woche kommen aber jetzt Nephren vor, die sich durch einen besonderen Reichtum an kleinen bis großen hyalinen Tropfen und großen hyalinen Cylindern auszeichnen. Darüber hinaus enthalten auffallend viele proximale Tubuluszellen — vorwiegend in der Nähe der Zellbasis — große gelb-braune Schollen, die von einem hellen Hof umgeben sind. Sie werden in dieser Anzahl ansonsten nur bei sehr alten Ratten gesehen. Weiterhin beobachtet man in wachsender Zahl



Abb. 5. 20 Wochen nach  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie. Hypertrophiertes Nierenparenchym mit stellenweise stark dilatierten Harnkanälchen. In der Mitte ein keilförmiger atrophischer Rindenbezirk (HE; 1:11)

Tubulusabschnitte, deren Zellen unterschiedlich große optisch leere Bezirke aufweisen. Sie färben sich mit Alcianblau an und geben eine positive Reaktion mit kolloidalem Eisen. Dieses Epithel kann sogar eine erhöhte Wachstumstendenz zeigen und kleine Epithelknospungen ausbilden. Derartige Veränderungen werden am häufigsten im proximalen Tubulus gefunden, distal sind sie seltener und weniger ausgeprägt.

In der späten Untersuchungsperiode sind die Glomeruli in auffälliger Weise verändert. Sie sind zwar gegenüber der 2.—6. Woche im ganzen nicht mehr wesentlich größer geworden, einzelne ihrer dilatierten Schlingen zeigen jetzt aber nicht selten aneurysmatische Überdehnungen. Von größerer Bedeutung ist jedoch, daß alle Nierenkörperchen eine zunehmend axial betonte Verbreiterung des Mesangiums aufweisen (Abb. 6a), die nicht von einer nennenswerten Proliferation der Mesangiumzellen oder einer Schlingenverdickung begleitet ist.

Neben dieser obligaten diffusen Glomerulusveränderung beobachtet man bei den Tieren mit einer stärkeren (Pyelo-) Nephritis eine Kompression, manchmal sogar eine Zerstörung des Schlingenkonvoluts durch eine Periglomerulitis mit nachfolgenden Kapselsynechien und Schlingenvernarbungen.

Eine weitere nicht obligate glomeruläre Schädigung ist durch eine Arteriolosklerose (Abb. 6 b) verursacht, die in wenigen Fällen viele Wochen post op. auftritt. Man findet dabei hyalines PAS-positives Material nicht nur in der Gefäßwand, sondern auch unmittelbar am Gefäßpol im Mesangium. Weiterhin kommt es zu kleinen Fibrinpräcipitaten in einzelnen Schlingen und gelegentlich sogar zu einem partiellen Schlingenkollaps, der schließlich zu lobulären Narben führt.

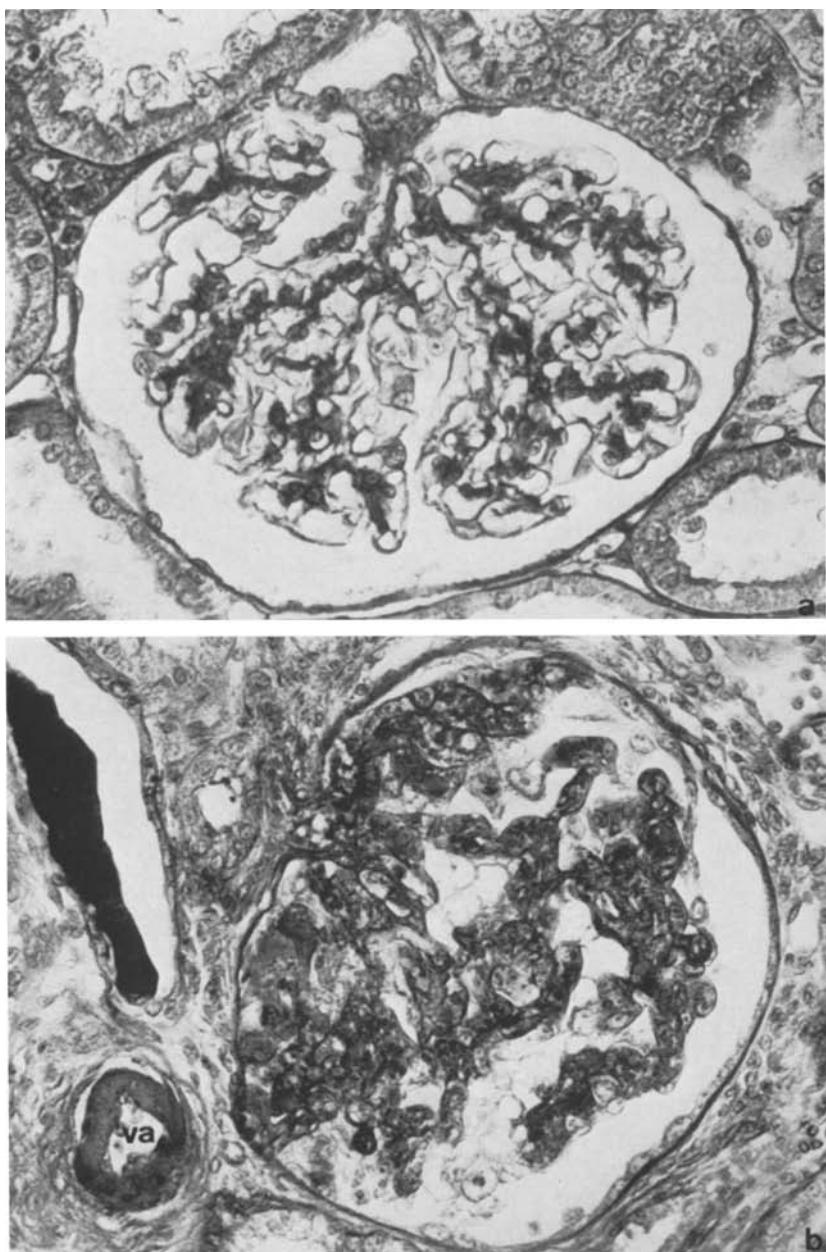


Abb. 6a u. b. 9—25 Wochen nach  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie. a Vergrößertes Glomerulus mit deutlicher Glomerulosklerose (Tri-PAS; 1:480). b Subtotaler Schlingenkollaps mit Fibrinausfällungen und Nekrosen zahlreicher Schlingenzellen. Kräftige Hyalinose des zugehörigen Vas afferens (va) (Tri-PAS; 1:350)

## *II. Unmittelbarer Resektionsrand*

An den Abtragungsranden beider Nierenpole bildet sich anfänglich eine schmale Nekrosezone aus, die teils durch Leukocyten, Histiocyten und Riesenzellen abgeräumt wird, teils verkalkt. Daran grenzt ein schmaler Gewebsstreifen, in dem die Glomeruli weitgehend erhalten bleiben. Die Harnkanälchen weisen hier zahlreiche Einzelzellnekrosen auf und werden später größtenteils atrophisch, mitunter cystisch umgewandelt. Daneben kommen ab der 3. postoperativen Woche Tubuli vor, die im HE-Präparat aus auffallend hellen Zellen bestehen (= „chromophobe Tubuli“). Ihr Cytoplasma färbt sich mit Alcianblau an und reagiert mit kolloidalem Eisen. Die Lichtung dieser Tubulusabschnitte ist mehr oder weniger verkleinert und kann völlig schwinden.

Das Interstitium ist durch Zunahme der Kollagenfasern und der interstitiellen Zellen deutlich verbreitert. Einige Zellen zeigen eine meist granuläre Eisenspeicherung. Gelegentlich sieht man hilusnah eine durch Intimaproliferation verschlossene Arterie.

Das zur Resektion verwendete Fadenmaterial wird von einem kleinen Leukozytenwall und später von Granulationsgewebe umgeben. Nach 25 Wochen ist in der Regel ein reizloses Fadengranulom nachweisbar. In wenigen Fällen kommt es jedoch zu einer Absceßbildung, die meist mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Tieres verbunden ist.

## **Diskussion**

Die aufgezeigten morphologischen Befunde nach  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie lassen es ratsam erscheinen, die Reaktionen und Veränderungen der Restniere in 3 Phasen zu unterteilen, die annähernd mit den in der Befundbeschreibung angegebenen Zeitintervallen übereinstimmen.

### *I. Phase des akuten Schadens*

Das Bild der ersten Tage nach  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie wird durch zahlreiche Einzelzelluntergänge im gesamten Nephron — vor allem im proximalen Tubulus — bestimmt (Abb. 1 b). Sie sind in erster Linie Folge des schweren operativen Eingriffes und erklären die anfängliche Oligurie. Neben den Einzelzellnekrosen kommen aber auch — vornehmlich in der Nähe beider Resektionsränder — unterschiedlich große komplettete und inkomplettete Infarkte vor (Abb. 1 a), die durch Gefäßunterbindungen im Zuge der Resektion entstanden sind. Hier ist die besondere Gefäßarchitektur mit dem senkrecht zum Nephron und zur Abtragungsfläche gerichteten Verlauf der Arteriae arcuatae in Rechnung zu stellen, der solche Infarkte außerordentlich begünstigt.

Sämtliche Glomeruli zeigen neben vereinzelten Schlingenzellnekrosen eine hypoxisch bedingte Schwellung des Mesangiums. Funktionell wirkt sich die glomeruläre Schädigung in einer erhöhten Durchlässigkeit des Filters aus, so daß Eiweiß in verstärktem Maße — gelegentlich sogar Erythrocyten — in den Primärharn überreten und von visceralen Deckzellen und den Hauptstückepithelien in Form dicker PAS-positiv-hyaliner Tropfen gespeichert werden kann (Abb. 1 b).

## *II. Phase der kompensatorischen Nierenvergrößerung*

Diese Phase beginnt am zweiten Tag mit dem Auftreten zahlreicher Mitosen und ist nach 4—6 Wochen weitgehend abgeschlossen. In ihrem Verlauf wird die Restniere bis zu 5—6mal schwerer, so daß schließlich annähernd 70% von dem erreicht werden, was beide Nieren der gleichartigen Kontrollen wiegen (vgl. Abb. 2a, b). Damit geht — wie zu erwarten war — die Nierenhypertrophie weit über das Ausmaß hinaus, welches man nach Entfernung lediglich einer Niere sieht.

An der Vergrößerung beteiligen sich alle Nephronabschnitte. Die Glomeruli werden sehr viel größer und zellreicher. Durch Dilatation ihrer Schlingen vergrößert sich ihre Filtrationsfläche. Die Tubuli nehmen um etwa das Doppelte in ihrem Außen- und Innendurchmesser zu (Abb. 4) — vermutlich werden sie auch etwas länger (vgl. Linzbach, 1955) —, was zu einer Vergrößerung der luminalen und basalen Oberfläche des rückresorbierenden und sezernierenden Epithels führt. Die Vergrößerung der Nephren ist teilweise durch eine Zellhypertrophie bedingt, die wir tubulometrisch belegt haben (vgl. auch Johnson, 1969). Hinzu kommen nach Ausweis der zahlreichen Nekroserate übersteigenden Mitosen noch Zellvermehrungen, ohne die die beträchtliche Gewichtszunahme der Restniere schwer zu erklären ist. Darüber hinaus weisen die Basophilie des Cytoplasmas und die vergrößerten Nucleolen auf proliferative Vorgänge hin. Das Ausmaß der Hyperplasie soll durch autoradiographische Untersuchungen ermittelt werden.

Trotz der erheblichen Größenzunahme sämtlicher Funktionseinheiten kann die anfängliche schwere Urämie nur unvollkommen beseitigt werden, es bleibt eine deutliche Azotämie im Stadium der sog. kompensierten Retention (Sarre et al., 1957) bestehen (vgl. auch Chanutin u. Ferris, 1932; Chanutin u. Barksdale, 1933; Morrison et al., 1958; Morrison, 1962). Das hat offenbar seine Gründe in dem vorgegebenen Bauplan der Niere, die dem kompensatorischen Wachstum — im Gegensatz etwa zur Leber — Grenzen setzt: Die Zahl der Nephren ist festgelegt und kann nicht mehr vermehrt werden. Eine gewisse Reservekapazität ist lediglich darin zu sehen, daß — nach Ausweis morphometrischer und häodynamischer Untersuchungen — Anhaltspunkte dafür bestehen, daß im Normalfall stets eine gewisse Anzahl von Nierenkörperchen temporär außer Betrieb gesetzt ist (vgl. Suwa u. Takahashi, 1971, dagegen Morrison u. Howard, 1966). Mit der nach unilateraler und subtotaler Nephrektomie beobachteten unmittelbar postoperativ einsetzenden starken renalen Durchblutungssteigerung (Dock u. Rytand, 1937; Hartmann u. Bonfilio, 1959) werden vermutlich diese ruhenden Nephren funktionell aktiv. Das Einzelnephron selbst hat darüber hinaus gewisse Kompressionsmöglichkeiten, die in der erwähnten Vergrößerung der Glomeruli einerseits und in der Hypertrophie des tubulären Apparates andererseits bestehen. Sie reichen weitgehend aus, eine Niere zu ersetzen, bei  $\frac{2}{3}$ -Nephrektomie und spätestens bei  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie werden sie jedoch überschritten, so daß eine konstante Niereninsuffizienz zurückbleibt (Pässler u. Heinecke, 1905; Chanutin u. Ferris, 1932; Moberg, 1936; McCance u. Morrison, 1956; Morrison, 1962; Coburn et al., 1965; Heine u. Romen, 1972). Die Frage nach der kritischen Nierenmasse, die lebensnotwendig ist, läßt sich nicht verallgemeinernd angeben. Sie hängt, wie schon Moberg (1936) gezeigt hat, neben individuellen Einflüssen entscheidend vom Lebensalter der Ver-

suchstiere ab. Weiterhin spielen diätetische Faktoren eine wichtige Rolle (Allen u. Mann, 1935; McCance u. Morrison, 1956; vgl. auch Nowinski u. Goss, 1969).

Die Niereninsuffizienz nach  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie äußert sich nicht nur in einer Retention harnpflichtiger Substanzen, sondern auch in einem renalen Verlust an Natrium-Salzen (vgl. auch Heine u. Romen, 1972). Der Tubulusapparat ist offensichtlich nicht in der Lage, aus dem vermehrten Ultrafiltrat die Salze in genügender Menge rückzuresorbieren. Die Folge ist eine Hyponatriämie und Polyurie (= Salzverlustniere). Es bleibt zu fragen, ob diese Funktionsstörungen morphologisch faßbare Auswirkungen an der Niere haben. Das ist in bezug auf den erhöhten Harnfluß mit großer Wahrscheinlichkeit zu bejahen, denn das vermehrte intraluminale Harnvolumen dürfte — neben der bereits erwähnten kompensatorischen Hypertrophie des tubulären Apparates — rein mechanisch zu einer Erweiterung der Nierenkanälchen beitragen.

Zur Zeit noch hypothetisch ist dagegen der Zusammenhang zwischen der erhöhten  $\text{Na}^+$ -Konzentration im Mittelstück und der deutlichen Zellproliferation im Bereich der Macula densa (Abb. 3 b), der chemoreceptorische Eigenschaften (Thurau u. Schnermann, 1965) nachgesagt werden (vgl. Bohle, 1968).

### *III. Die Phase der Spätschäden*

Einige Wochen nach  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie treten eine Reihe von Parenchymveränderungen auf, die sich nicht allein als Kompensationsversuch erklären lassen. Von Bedeutung ist hier die destruierende interstitielle (Pyelo-) Nephritis, die sich bei einigen Versuchstieren findet. Als Ausgangspunkt der Entzündung sind in der Regel die Abtragungsstellen beider Nierenpole anzusehen, an denen wir gelegentlich sogar regelrechte Abscesse gefunden haben.

Außer den entzündlichen Prozessen kommen mitunter vasculäre Schäden an Glomeruli und Nierenkanälchen vor, die durch eine Arteriolosklerose bedingt sind (Abb. 6b). Sie muß mit dem erhöhten Blutdruck in Zusammenhang gebracht werden, der nach  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie auch von anderen Untersuchern (Chanutin u. Barksdale, 1933; Wood u. Ethridge, 1933; Rytand u. Dock, 1935; Dock u. Rytand, 1937) festgestellt worden ist. Dabei ist zur Zeit noch offen, auf welche Faktoren (renopriv, vasculär-ischämisch, pyelonephritisch oder elektrolytbedingt) der Hochdruck zurückzuführen ist.

Von diesen nicht obligaten sekundären Spätschäden sind Veränderungen abzugrenzen, die in jedem Fall einige Wochen nach der subtotalen Nephrektomie an den Glomeruli auftreten und bereits von Shimamura u. Morrison (1969) nach  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie erwähnt worden sind. Gemeint sind langsam progrediente Mesangiumverbreiterungen ohne nennenswerte Zellproliferation (Abb. 6a). Bei dieser diffusen Glomerulosklerose muß die glomeruläre Basalmembran für Makromoleküle durchlässiger geworden sein, da sich eine kräftige Eiweißrückresorption im Tubulus und eine Proteinurie nachweisen lassen. Daß es zu einer Glomerulosklerose nach  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie kommt, ist nicht erstaunlich, da schon nach weniger ausgiebiger Resektion — wenn auch erst nach größerem zeitlichem Intervall — identische Veränderungen von Striker et al. (1969) sowie Elema et al. (1971) beobachtet worden sind. Beide Arbeitsgruppen nehmen wohl zu Recht an, daß die Glomerulosklerose Folge der Überbeanspruchung ist, wobei an eine Überlastung des glomerulären Filters und der Mesangiumzellen gedacht wird, zumal

letztere eine Reinigungsfunktion des Filters ausüben sollen (Farquhar u. Palade, 1962). Man kann auch die mesangialen Veränderungen als Zeichen einer funktionsbedingten Voralterung ansehen, da im hohen Alter bei allen Ratten Glomerulosklerosen angetroffen werden (Andrew u. Pruett, 1957; Kennedy, 1957; Guttman u. Kohn, 1960; Saxton u. Kimball, 1960; Durand et al., 1964; Berg, 1965; Andrew, 1971). Als Folge einer Überlastung des Glomerulus sind von Zollinger (1964) und Hauptmann (1965) bei pyelonephritischen Schrumpfnieren entzündliche glomeruläre Veränderungen wie Aufsplitterung der Basalmembran und Proliferation der Schlingenzellen beschrieben und mit dem Terminus „Überlastungsglomerulitis“ belegt worden. Derartige Befunde konnten wir nach  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie niemals erheben, so daß es fraglich erscheint, ob diese Alterationen allein durch eine erhöhte Beanspruchung entstanden sind.

Im tubulären Apparat sind in der Spätphase nach  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie einzelne oder im Verband liegende Hauptstückepithelien von besonderem Interesse, die ein sehr helles Cytoplasma aufweisen und — nach Ausweis der Alcianblaufärbung und der Reaktion mit kolloidalem Eisen — saure Mucopolysaccharide enthalten. Sie können mitunter eine gewisse Proliferationstendenz zeigen. Daneben treten Mucopolysaccharid-haltige Tubuluszellen gehäuft als sog. „chromophobe Tubuli“ im atrophenischen Resektionsbereich und in den kleinen Infarktnarben auf. Letztere entsprechen völlig den Mucopolysaccharid-speichernden Tubuli, die in Schrumpfnieren nach Nierenvenendrosselung entstehen (Romen u. Bannasch, 1972). Da aber auch ähnliche Tubulusabschnitte nach Applikation des Cancerogens Nitrosomorpholin gefunden und dort als Tumorvorstufen gedeutet worden sind (Bannasch u. Schacht, 1970), stellt sich die Frage nach dem weiteren Schicksal der bei der  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie auftretenden Mucopolysaccharid-haltigen Tubuluszellen. Eine Antwort erwarten wir von bereits begonnenen Langzeitversuchen und autoradiographischen Studien.

Damit zeigt sich, daß die  $\frac{5}{6}$ -Nephrektomie nicht nur ein ausgezeichnetes Modell zur Erzeugung einer chronischen Niereninsuffizienz ist, sondern auch zu tubulären Speicherungsphänomenen und ihrer prospektiven Bedeutung einen Beitrag leisten kann.

#### Literatur

- Allen, R. B., Bollman, J. L., Frank, F. C.: Effect of resection of large fractions of renal substance. An experimental study. Arch. Path. **19**, 174—184 (1935).
- Allen, R. B., Mann, F. C.: Experiments on compensatory renal hypertrophy. Arch. Path. **19**, 341—363 (1935).
- Andrew, W.: The urinary system. The anatomy of aging in man and animals. New York and London: Gruner & Stratton 1971.
- Andrew, W., Pruett, D.: Senile changes in the kidneys of wistar institute rats. Amer. J. Anat. **100**, 51—79 (1957).
- Bannasch, P., Schacht, U.: Morphogenese und Mikromorphologie experimenteller Nierentumoren vom Typ des sogenannten Hypernephroms. Verh. dtsch. Ges. Path. **54**, 464—470 (1970).
- Berg, B. N.: Spontaneous nephrosis, with proteinuria, hyperglobulinemia and hypercholesterolemia in the rat. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **119**, 417—420 (1965).
- Bohle, A.: Niere und innere Sekretion unter besonderer Berücksichtigung der Morphologie des juxtaglomerulären Apparates. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **74**, 41—56 (1968).
- Chanutin, A., Barksdale, E. E.: Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy. II. Relationship of left ventricular hypertrophy, the width of the cardiac muscle fiber and hypertension in the rat. Arch. intern. Med. **52**, 739—751 (1933).

- Chanutin, A., Ferris, E. B.: Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy. I. Control diet. Arch. intern. Med. **49**, 767—787 (1932).
- Coburn, J. W., Gonick, H. C., Rubini, M. E., Kleeman, C. R.: Studies of experimental renal failure in dogs. I. Effect of  $\frac{5}{6}$  nephrectomy on concentrating and diluting capacity of residual nephrons. J. clin. Invest. **44**, 603—614 (1965).
- Dock, W., Rytand, D. A.: Renal blood flow after subtotal nephrectomy. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **36**, 196—198 (1937).
- Durand, A. M. A., Fischer, M., Adams, M.: Histology in rats as influenced by age and diet. Arch. Path. **77**, 268—277 (1964).
- Elema, J. D., Koudstaal, J., Lamberts, H. B.: Spontaneous glomerulosclerosis in the rat. Arch. Path. **91**, 418—425 (1971).
- Fahr, Th.: Pathologische Anatomie des Morbus Brightii. In: Henke-Lubarsch. Handbuch der speziellen Pathologie, 6. Bd. Berlin: Springer 1925.
- Farquhar, M. G., Palade, G. E.: 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).
- Guttman, P. H., Kohn, H. I.: Progressive intercapillary glomerulosclerosis in the mouse, rat and chinese hamster, associated with aging and X-ray exposure. Amer. J. Path. **37**, 293—308 (1960).
- Hartmann, M. E., Bonfilio, A. C.: Effect of nephrectomy on minute renal circulation. Amer. J. Physiol. **196**, 1119—1121 (1959).
- Hauptmann, A.: Zum Problem der Überlastungsglomerulitis in hochgradig pyelonephritischen Schrumpfnieren. Virchows Arch. path. Anat. **339**, 206—211 (1965).
- Heine, W.-D., Romen, W.: In Vorbereitung (1972).
- Jastak, J. T., Morrison, A. B., Raisz, L. G.: Effects of renal insufficiency on the parathyroid gland and calcium homeostasis. Amer. J. Physiol. **215**, 84—89 (1968).
- Johnson, H. A.: Cytoplasmic response to overwork. In: Compensatory renal hypertrophy, ed. by W. W. Nowinski and R. J. Goss, p. 9—25. New York and London: Acad. Press 1969.
- Kennedy, G. C.: Effects of old age and over-nutrition on the kidney. Brit. med. Bull. **13**, 67—70 (1957).
- Kessner, D. M., Epstein, F. H.: Effect of renal insufficiency on gastrointestinal transport of calcium. Amer. J. Physiol. **209**, 141—145 (1965).
- Krempien, B., Ritz, E.: Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der Osteoporose bei Urämie. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **77**, 249—252 (1971).
- Linzbach, A. J.: Qualitative Biologie und Morphologie des Wachstums einschl. Hypertrophie und Riesenzellen. In: Büchner-Letterer-Roulet: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VI/I, S. 249. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- McCance, R. A., Morrison, A. B.: The effects of equal and limited rations of water, and of 1, 2 and 3 percent solutions of sodium chloride on partially nephrectomized and normal rats. Quart. J. exp. Physiol. **41**, 365—386 (1956).
- McCreight, C. E., Sulkin, N. M.: Compensatory renal hyperplasia following experimental surgical deletions of the kidney complement. Amer. J. Anat. **110**, 199—202 (1962).
- Moberg, E.: Über die sog. kompensatorische Nierenhypertrophie nebst Studien zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit der Niere. Experimentelle Untersuchungen an der Ratte. Acta path. microbiol. scand., Suppl. XXXI, 1—161 (1936).
- Morrison, A. B.: Experimentally induced chronic renal insufficiency in the rat. Lab. Invest. **11**, 321—332 (1962).
- Morrison, A. B., Howard, R. M.: Functional capacity of hypertrophied nephrons. Effect of partial nephrectomy on clearance of insulin and PAH in rat. J. exp. Med. **123**, 829—844 (1966).
- Morrison, A. B., Maness, K., Tawes, R.: Skin homograft survival in chronic renal insufficiency. Arch. Path. **75**, 139—143 (1963).
- Morrison, A. B., Robbins, T., Gordon, J.: Subtotal ( $\frac{5}{6}$ ) nephrectomy on weanling rats and the long term changes in the bones and endocrine organs. Amer. J. Path. **34**, 563 (1958), Abstract.

- Movat, H. Z.: Silver impregnation method for electron microscopy. Amer. J. clin. Path. **35**, 528—537 (1961).
- Nowinski, W. W., Goss, R. J.: Compensatory renal hypertrophy. New York and London: Acad. Press 1969.
- Pässler, H., Heinecke, A.: Versuche zur Pathologie des Morbus Brightii. Verh. dtsch. Ges. Path. **9**, 99—117 (1905).
- Pease, D. C.: Electron microscopy of the tubular cells of the kidney cortex. Anat. Rec. **121**, 723—743 (1955).
- Ritz, E.: Experimentelle Untersuchungen zum intestinalen Calciumstoffwechsel bei Urämie. Z. ges. exp. Med. **152**, 313—324 (1970).
- Romen, W., Bannasch, P.: Speicherung von Mucopolysacchariden und Lipoiden in Tubulusepithelien der Rattenniere nach experimenteller Nierenvenenthrombose. Virchows Archiv Abt. B Zellpath. **10**, 51—66 (1972).
- Rytand, D. A., Dock, W.: Experimental concentric and eccentric cardiac hypertrophy in rats. Arch. intern. Med. **56**, 511—520 (1935).
- Sarre, H., Gayer, J., Rother, K.: Das Wesen der „Kompensierten Retention“ bei chronischen Nierenerkrankungen. Dtsch. med. Wschr. **82**, 1093—1096 (1957).
- Saxton, J. A., Kimball, G.: Relation of nephrosis and other diseases of albino rats to age and modifications of diet. Arch. Path. **32**, 951—965 (1941).
- Shimamura, T.: Ultrastructural studies of medial aortic sclerosis in rats with experimentally induced chronic renal disease. Exp. molec. Path. **13**, 79—88 (1970).
- Shimamura, T., Morrison, A. B.: Glomerular sclerosis following hypertrophy induced by partial  $\frac{5}{6}$  nephrectomy in rats. Fed. Proc. **28**, 620 (1969).
- Striker, G. E., Nagle, R. B., Kohnen, P. W., Smuckler, E. A.: Response to unilateral nephrectomy in old rats. Arch. Path. **87**, 439—442 (1969).
- Suwa, N., Takahashi, T.: Morphological and morphometrical analysis of circulation in hypertension and ischemic kidney. Fortschritte der morphologischen Pathologie. Hrsg. F. Büchner. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1971.
- Thurau, K., Schnermann, J.: Die Natriumkonzentration an den Macula densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche). Klin. Wschr. **43**, 410—413 (1965).
- Tuffier, T.: Etudes expérimentales sur la chirurgie du rein. G. Steinheil, Paris 1889, zit. in Chanutin, A. and E. B. Ferris. Arch. intern. Med. **49**, 767—787 (1932).
- Wood, J. E., Ethridge, C.: Hypertension with arteriolar and glomerular changes in the albino rat following subtotal nephrectomy. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **30**, 1039—1041 (1933).
- Zollinger, H. U.: Pathologische Anatomie und Pathogenese der Pyelonephritis. In: Handbuch der Urologie, Bd. IX/1, S. 22—85. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1964.

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