

Lichtmikroskopische Untersuchungen an Nieren sowie lipidchemische Untersuchungen im Serum nach Unterbindung des Ductus thoracicus bei Ratten*

H. Cremer und N. Müller

Pathologisches Institut der Universität Bonn (Direktor Prof. Dr. P. Gedigk)

Eingegangen am 15. März 1972

Light Microscopic Studies of Kidneys and Serum Lipid Analyses after Ligating the Ductus thoracicus in Rats

Summary. After we ligated the Ductus thoracicus in rats, we investigated morphological changes in the kidney as well as biochemical alterations of fat metabolism in acute and chronic experiments.

On the 2nd day after ligation a dilatation of the periarterial spaces of the kidney is observed, together with a filling of the lymphatic vessels of the renal hilum. The cytoplasm of the tubules that neighbour the dilatated periarterial spaces shows a vacuolisation. The descending and ascending limbs of the loop of Henle are not affected. By the 8th day all tubules of the renal cortex are vacuolated.

After the 5th day protein casts are found in the outer medulla; in the following days these casts descend into the collecting tubules and appear in the urine. There are no lymphatic capillaries in the medulla or the renal capsule.

In the chronic experiments there is a slight increase of concentric layers of connective tissue around the arcuate and interlobular arteries. The vacuolisation disappears almost entirely.

The kidney weights diminish about 23.9% and the areas of the nuclei about 17.5% as compared with those of control animals. Lipid groups of the serum show a characteristic biphasic fluctuation, having a first peak about the 3rd day and a second peak about the 10th day.

Zusammenfassung. Nach Ligatur des Ductus thoracicus bei Ratten wurden die morphologischen Veränderungen in der Niere, die Eiweißausscheidung im Urin sowie die biochemischen Veränderungen im Fetthaushalt im akuten und chronischen Versuch untersucht.

Am 2. postoperativen Versuchstag kommt es zu einer Entfaltung der periarteriellen Räume um die Aa. interlobularia, arcuata und interlobaria. Das Cytoplasma derjenigen Tubuli, welche den entfalteten periarteriellen Räumen anliegen, wird vakuolisiert, unter Aussparung der dünnen Teile der Henleschen Schleifen. Bis zum 8. postoperativen Tag greift diese Veränderung auf fast alle Epithelien der Rindentubuli über.

Nach dem 5. postoperativen Tag werden Eiweißzylinder in der sogenannten Innenschicht nachweisbar; gleichzeitig kommt es zu einer Zunahme der Proteinurie (lympho-tubuläre Fisteln?), welche am 11. postoperativen Tag ihr Maximum erreicht, um dann allmählich abzuklingen. Während die Lymphgefäße der Nierenbeckenschleimhaut synchron entfaltet werden, weisen Nierenkapsel und Ureter keine lymphostatisch bedingten Veränderungen auf.

Im chronischen Versuch bilden sich die beschriebenen Veränderungen weitgehend zurück, es bleibt eine geringe acelluläre Fibrose der periarteriellen Räume zurück.

Die Nierengewichte zeigen bis zum Versuchsende einen Gewichtsverlust von 23,9%. Gleichzeitig vermindern sich die Kernflächen um 17,5%. Die Fettfraktionen im Serum weisen einen charakteristischen biphasischen Verlauf auf mit einem ersten Gipfel um den 2./3. und einem zweiten Gipfel um den 10./12. Versuchstag.

* Mit dankenswerter Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Im Jahre 1939 prägten Kaiserling und Soostmeyer den Begriff der „lymphogenen Nephrose“. Sie gingen dabei allein vom histologischen Bild aus ohne zu erwägen, daß zum Begriff der Nephrose eine Hyperlipämie und eine Proteinurie gehören. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, die beiden fehlenden Glieder in der Beweiskette zu liefern.

Dazu unterbanden wir bei Ratten den Ductus thoracicus vor seiner Einmündung in den linken Venenwinkel. Postoperativ verfolgten wir die morphologischen Veränderungen in der Niere sowie das Verhalten der Gesamtlipide, des Gesamtcholesterins und der Triglyceride im Serum.

Material und Methoden

Als Versuchstiere dienten 200–400 g schwere, weiße, männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten. Sie wurden für die vorgesehenen Versuchstage in Dreierkollektive eingeteilt. Alle Tiere erhielten Standardfutter Altromin sowie Wasser ad libitum. Ein weiteres Kollektiv von Kontrolltieren erhielt bei völliger Nahrungskarenz nur Wasser ad libitum.

Den Ductus thoracicus unterbanden wir vor seiner Einmündung in den linken Venenwinkel nach der von Salden et al. (1960) und Azargoschasb (1963) angegebenen Methode. Postoperativ bestimmten wir täglich das Gewicht der Tiere bis zu ihrer Tötung. Vor Entnahme der Nieren unterbanden wir bei allen Tieren, mit Ausnahme der Hungertiere, die Gebilde des Nierenstieles, um ein Auslaufen der Lymphe während des Wägevorganges zu vermeiden. Die Organe wurden in üblicher Weise zur histologischen Untersuchung in Paraffin eingebettet. Folgende Färbemethoden kamen zur Anwendung: Mayers Hämalaun-Eosin, Trichromfärbung nach Goldner, Hämalaun-Sudanfärbung, PAS-Reaktion. Das Blut zur Bestimmung der Serumfette wurde durch Herzpunktion gewonnen. Wir bestimmten die Gesamtlipide, das Gesamtcholesterin sowie die Triglyceride¹.

Zur Bestimmung der täglichen Urinmenge und des darin enthaltenen Eiweißes (mg) hielten wir operierte Tiere bis zu 10 Tagen in Stoffwechselkäfigen. Die Eiweißkonzentrationen im Urin wurden mit dem Testansatz der Fa. Boehringer-Mannheim bestimmt².

Die Kernflächen bestimmten wir mit Hilfe des Okularmikrometers der Fa. Leitz bei 1250facher Vergrößerung und voller Objektivapertur (A: 1,32, T': 0,00036–0,000014). Pro Präparat wurden 300 Kerne ausgezählt, insgesamt mehr als 10000 Kerne. Wir zählten nur die in der Rinde gelegenen Kerne der Tubuli contorti I und II. Die statistische Prüfung der Stichprobenmittelwerte erfolgte mittels des T-Testes³.

Normale Anatomie der Lymphgefäße der Säugetierniere

Die Lymphgefäße der Säugernieren beginnen als Lymphcapillaren im Bereich der Aa. interlobularia. Die Interlobularlymphgefäße münden in die Arcuatalymphgefäße, aus denen die klappentragenden Interlobarlymphgefäße hervorgehen. Am Hilus treten 2–3 Hiluslymphgefäße aus. Abseits der großen Blutgefäße gibt es keine Lymphgefäße (Kriz et al., 1970). Die Lymphgefäße liegen eingebettet in ein sehr lockeres Bindegewebe, welches die Arterien der Niere umgibt und mit den interstitiellen Räumen der Niere in freier Verbindung steht (Kriz et al., 1970; Swann et al., 1970).

1 Herrn Dr. G. Bartsch, Med. Chem. Abtlg. der Fa. Nattermann & Cie GmbH, Köln, danken wir für die Bestimmungen der Blutfette.

2 Herrn Dr. med. Franken, Med. Poliklinik der Universität Bonn, Komm. Leiter Prof. Dr. F. J. Kessler, danken wir für die Bestimmung der Harneiweiße.

3 Für die Hilfe bei der statistischen Bearbeitung danken wir Herrn Prof. Dr. G. Oberhoffer und Frau Dipl.-Math. R. Nienhaus, Abtlg. für Medizinische Statistik, Datenverarbeitung und Dokumentation der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn, Abteilungsvorsteher Prof. Dr. G. Oberhoffer.

Ergebnisse

1.—10. Tag

Lymphspalten und periarterieller Raum. Während der ersten 10 Tage findet sich eine starke Erweiterung des periarteriellen Raumes um die Aa. interlobularia, Aa. arcuata und geringer um die Aa. interlobaria. In der Übersicht fällt gleichzeitig eine charakteristische Erweiterung der Blutgefäße auf, welche insbesondere die Venen betrifft (Abb. 1a und b).

Nephron. Bowmansche Kapsel sowie Glomeruluscapillaren weisen lichtmikroskopisch keine erkennbaren Veränderungen auf. Im Kapselraum ist Eiweiß nicht nachweisbar (Abb. 1a). Auch das Kapselbindegewebe der Glomeruli in der Nähe eines erweiterten periarteriellen Raumes ist unverändert. Die Epithelien der aufsteigenden Henleschen Schleife sowie der Tubuli contorti II weisen ab dem 4./5. Tag eine ödematöse Durchtränkung ihres Cytoplasmas auf. Diese, zumeist paravasal akzentuierte feintropfige Vakuolisierung erreicht um den 8./9. Tag ihre stärkste Ausbildung und kann über ein apikales Zellödem bis zur völligen Verlegung der Lichtung gehen. Epithelnekrosen sind ebensowenig nachweisbar wie Eiweißzylinder (Abb. 2a).

Die Epithelien der Sammelrohre zeigen bereits ab dem 2. Tag eine diffuse ödematöse Schwellung des Cytoplasma. Nach dem 5. postoperativen Versuchstag sind in zunehmendem Maße Eiweißzylinder in den marknahen Anteilen der Sammelrohre nachweisbar. Dieselben wandern im weiteren Verlauf zur Papillenspitze. Eine Vermehrung interstitieller Zellen ist nicht nachweisbar.

Nierenbecken und Ureter. Um den 2.—3. postoperativen Versuchstag findet sich eine deutliche ödematöse Auflockerung der Nierenbeckenschleimhaut. In den subepithelialen Lagen stellen sich erweiterte Lymphgefäße dar. Diese verlieren sich jedoch allmählich stromaufwärts bis zur Umschlagsfalte der Nierenbeckenschleimhaut auf die Papillenoberfläche, so daß eine Lymphdrainage der benachbarten Rindenanteile auf diesem Wege nicht anzunehmen ist. Stromabwärts bilden sich die Veränderungen am Übergang zum Ureter zurück. Der Ureter selbst weist keine wesentlichen krankhaften Veränderungen auf (Abb. 2b).

Nierenkapsel. Die Nierenkapsel zeigt keine wesentlichen krankhaften Veränderungen. Insbesondere sind keine Kapsellymphgefäße nachweisbar, welche eine Drainage in das perirenale Fettgewebe bzw. in das Lymphgefäßsystem der Nebennieren erlauben könnten.

11.—15. Tag

Lymphspalten und periarterieller Raum. Die ödematöse Auflockerung des periarteriellen Raumes ist zurückgegangen, aber noch deutlich nachweisbar, während die Blutgefäße noch stark erweitert sind. Die Prallfüllung und der Eiweißgehalt der Hiluslymphgefäße gehen zurück.

Nephron. Die Glomeruli sowie die Bowmansche Kapsel weisen keine wesentlichen krankhaften Veränderungen auf. Die ödematöse Schwellung der aufsteigenden Henleschen Schleifen sowie der Tubuli contorti II hat sich weitgehend zurückgebildet, so daß die Lichtungen wieder freigegeben sind. Die ödematöse Schwellung der Sammelrohrepthelien besteht jedoch ebenso fort wie die Eiweißzylinder daselbst. Auch jetzt ist eine nennenswerte Zunahme interstitieller Zellen nicht nachweisbar.

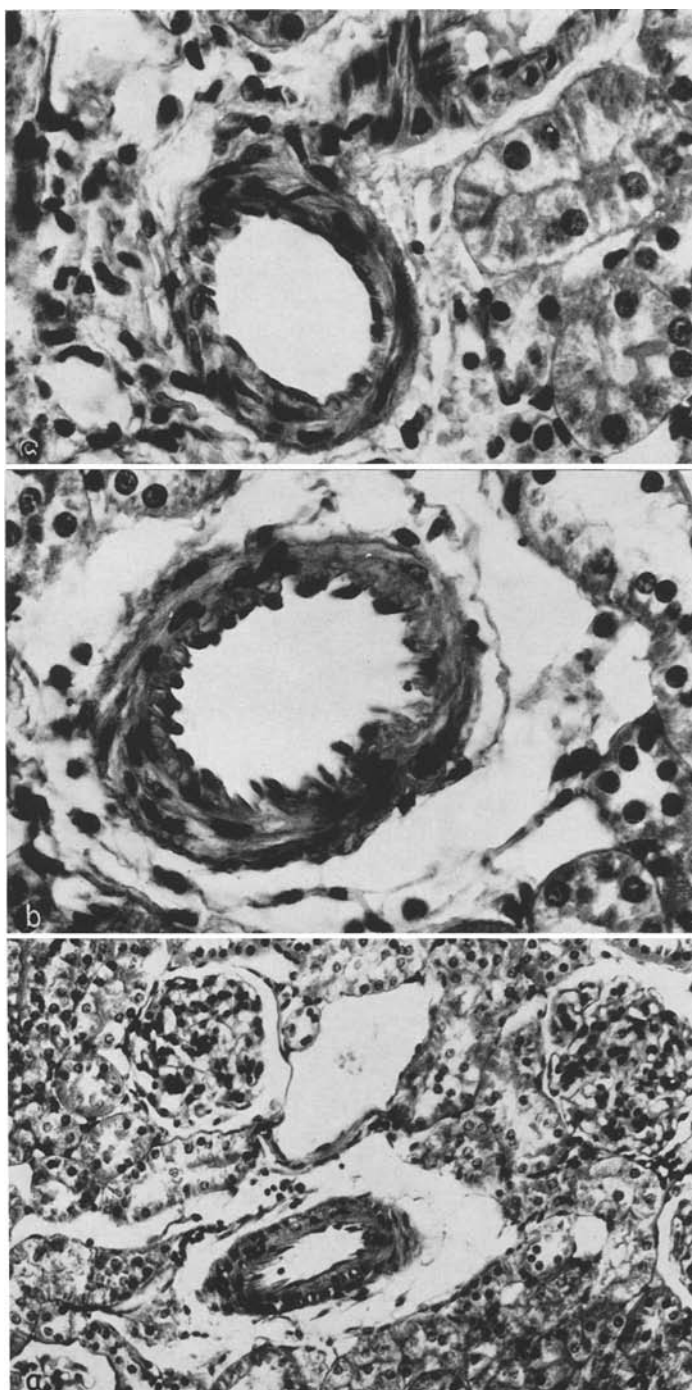


Abb. 1a—c

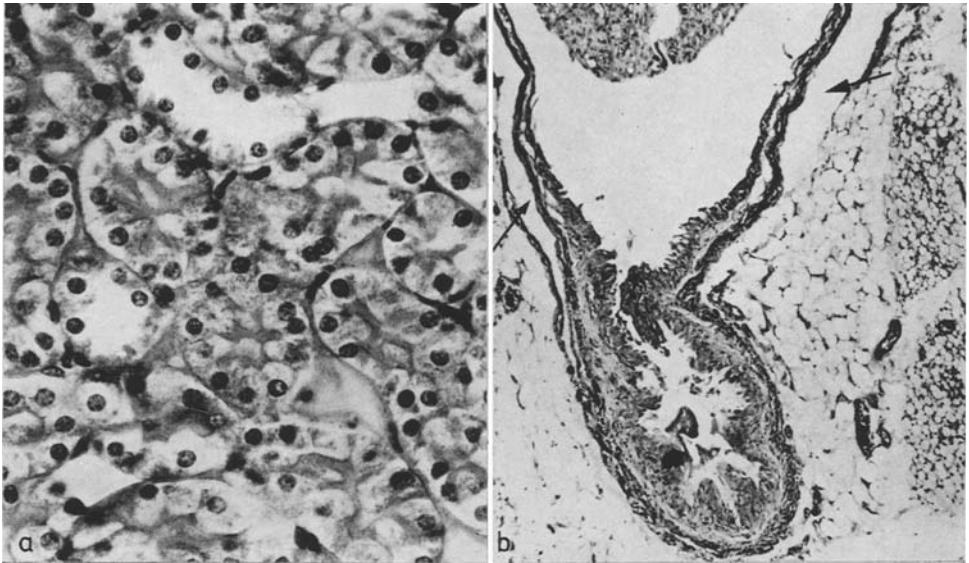


Abb. 2. a Niere, Ratte, 1.—10. postoperativer Tag. Starke ödematöse Cytoplasmaauflockerung der Tubulusepithelien. Das apikale Zellödem führt mitunter zur Verlegung der Lichtung. Keine Zelluntergänge. H.E., Vergr. 1:250. b Niere, Ratte, 1.—10. postoperativer Tag, Übergang des Nierenbeckens in den Ureter. Die Entfaltung subepithelialer Lymphspalten der Nierenbeckenschleimhaut verliert sich beim Übergang auf den Ureter (Pfeile). Dieser weist keine wesentlichen krankhaften Veränderungen auf. H.E., Vergr. 1:50

Nierenbecken und Ureter. Die ödematöse Auflockerung der Nierenbeckenschleimhaut sowie die Entfaltung der subepithelialen Lymphcapillaren sind nicht mehr nachweisbar. Nach wie vor zeigt der Ureter keine wesentlichen krankhaften Veränderungen.

Nierenkapsel. Hier besteht eine geringe Zunahme des fibrösen Gewebes.

16.—109. Tag

Bei den Langzeittieren haben sich die beschriebenen ödematösen Veränderungen zurückgebildet. Hingegen ist es zu einer geringgradigen, acellulären Bindegewebsvermehrung der Kapsel sowie der periarteriellen Räume gekommen (Abb. 1 c). Eine diffuse Sklerosierung oder größere Narbenfelder sind nicht nach-

Abb. 1. a Niere, Ratte, 1.—10. postoperativer Tag, Übersicht. Starke Erweiterung des periarteriellen Raumes um eine ektatische, blutleere A. arcuata. Ektasie der begleitenden Vene. Glomerulus und Bowmansche Kapsel zeigen keine wesentlichen krankhaften Veränderungen. Erkennbare Vacuolisierung der Tubulusepithelien. H.E., Vergr. 1:48. b Niere, Ratte, 1.—10. postoperativer Tag, Ausschnitt. Entfalteter periarterieller Raum mit einem lockeren Maschenwerk kollagener Fasern. Diese lassen z.T. einen Endothelbesatz erkennen. Zwischen den Maschen fand sich ursprünglich eine Flüssigkeit, welche offenbar bei der histologischen Aufarbeitung herausgelöst wurde. Ektasie der blutleeren Arterie. H.E., Vergr. 1:400. c Niere, Ratte, 11.—15. postoperativer Tag, Ausschnitt des periarteriellen Raumes. Geringe Zunahme des paravasalen Bindegewebes. Fortbestehen der Gefäßektasie sowie der Vacuolisierung der Tubulusepithelien. H.E., Vergr. 1:400

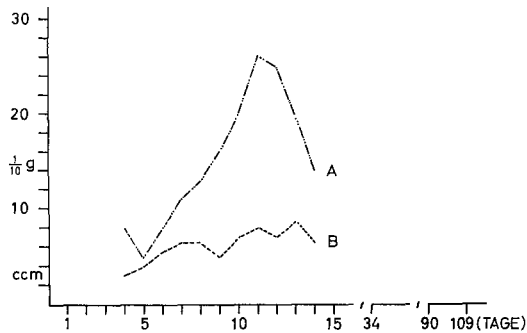


Abb. 3. Obere Kurve A: Ausgeschiedene Eiweißmenge (mg/24 h) als Funktion der Zeit. Steiler Anstieg vom 5. auf den 11. Tag mit allmählichem Abfall bis zum 15. Tag. Untere Kurve B: Täglich ausgeschiedene Urinmenge ($\text{cm}^3/24 \text{ h}$) als Funktion der Zeit. Allmähliche Zunahme der Urinausscheidung während der Versuchsdauer

weisbar. Bereits makroskopisch fällt eine deutliche Atrophie der Nieren auf. Dieser entsprechen ein Gewichtsverlust von 23,9% (Abb. 4a) sowie eine Abnahme der Kernflächen von 17,5% (Abb. 4b) gegenüber gesunden Kontrolltieren.

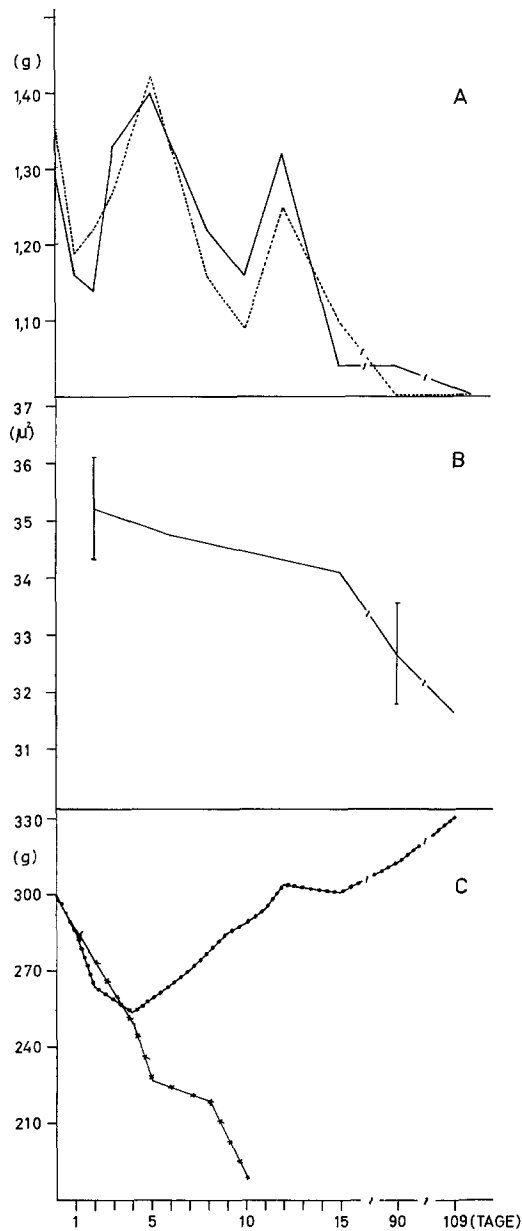
Urinmenge ($\text{cm}^3/24 \text{ h}$) und Eiweißausscheidung (mg/24 h). Die Urinmenge und die Eiweißausscheidung im Urin zeigen das in Abb. 3 wiedergegebene Verhalten. Man erkennt einen steilen Anstieg der täglich ausgeschiedenen Eiweißmenge vom 5. auf den 11. Tag. Danach kommt es zu einem allmählichen Abfall der Eiweißausscheidung; jedoch nicht bis auf Nullwerte, da die gesunde Ratte physiologischerweise eine leichte Albuminurie aufweist (Abb. 3a). Im gleichen Zeitraum zeigen die täglich ausgeschiedenen Urinmengen gleichfalls eine deutliche Zunahme (Abb. 3b).

Verhalten der Nierengewichte. Die Nierengewichte zeigen eine progrediente Abnahme, welche von zwei raschen, steilen Gewichtsanstiegen um den 2. und 12. Tag unterbrochen wird (Abb. 4a).

Verhalten der Körpergewichte operierter sowie nichtoperierter, fastender Tiere. Beide Versuchskollektive zeigen einen starken initialen Verlust des Körpergewichtes bis zum 3.—4. Versuchstag. Danach kommt es bei den Tieren mit experimenteller Ligatur des Ductus thoracicus zu einem allmählichen Aufholen des Gewichtsverlustes. Das Ausgangsgewicht wird um den 8.—10. Versuchstag überschritten (Abb. 4c).

Verhalten der Kernflächen (μ^2) der Tubuli contorti I und II. Hier ist eine Kernflächenverkleinerung, d. h. eine Atrophie der Tubulusepithelien von $35,25 \mu^2$ am 2. Tag auf $32,77 \mu^2$ am 90. postoperativen Versuchstag, d. h. um 17,5%, festzustellen (Abb. 4b). Der Unterschied von $2,48 \mu^2$ erweist sich bei der statistischen

Abb. 4. Verhalten der Nierengewichte (A), der Kernflächen der Tubuli contorti I und II (B) und der Körpergewichte (C) als Funktion der Zeit. Kurve A: Die progrediente Gewichtsabnahme wird von zwei raschen Gewichtsanstiegen um den 2. und 12. Versuchstag unterbrochen. Insgesamt resultiert ein Gewichtsverlust von 23,9%. (re. Niere = ausgezogene Linie, li. Niere = gepunktete Linie). Kurve B: Signifikante Verkleinerung der Kernflächen (μ^2) der Tubuli



contorti I und II von $35,25 \mu^2$ am 2. Tag auf $32,77 \mu^2$ am 90. Tag, d.h. um 17,5%. Eingezeichnet ist die Streuung der Mittelwerte. Kurve C: Initialer Gewichtsverlust operierter (gepunktete Linie) und fastender Ratten (gekreuzte Linie) bis zum 3.—4. Tag. Danach holen die operierten Tiere allmählich den Gewichtsverlust auf und überschreiten am 10. Tag das Ausgangsgewicht. Aus Gründen der Übersicht wurden alle Tiere rechnerisch auf ein Standardgewicht von 300 g gebracht. Die eingezeichneten Gewichtsverluste errechnen sich aus den tatsächlich festgestellten Gewichtsverlusten nach der Formel $\frac{300}{K_x} \cdot G_x$, wobei K_x das festgestellte Körpergewicht am Versuchstag X und G_x der festgestellte Gewichtsverlust am Versuchstag X bedeuten

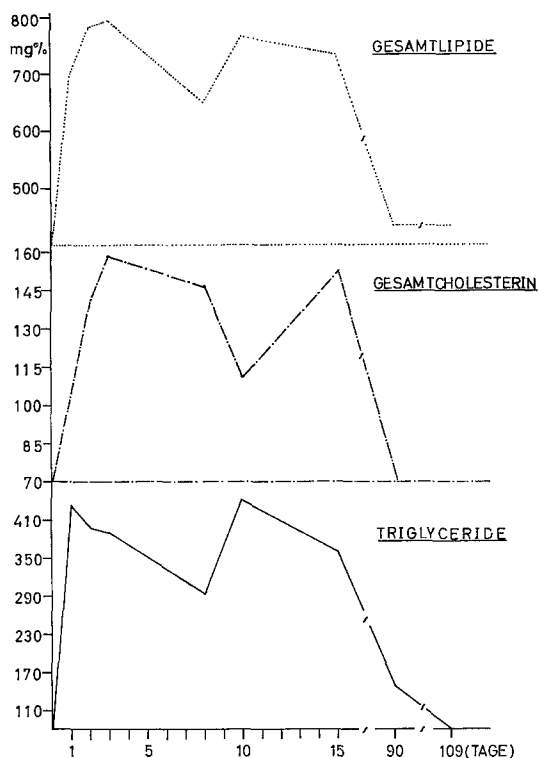


Abb. 5. Verhalten der Lipidfraktionen im Serum nach experimenteller Ligatur des Ductus thoracicus als Funktion der Zeit. Man erkennt einen biphasischen Verlauf mit einem ersten Gipfel am 1. postoperativen Tag und einem zweiten Gipfel am 10. postoperativen Tag. Die Bestimmung des Gesamtcholesterins erfolgte nach der von Richterich und Lauber (1962) angegebenen Methode; diejenige der Triglyceride nach der von Fletcher (1968) eingeführten Methode. Die Gesamtlipide wurden nach der Extraktion in Methanol/Äthanol (2:1) errechnet

Prüfung mittels des T-Testes als signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $P < 0,01$ aber $> 0,001$. Das bedeutet, daß der Unterschied der verglichenen Stichprobenmittelwerte nicht allein auf zufällige Schwankungen zurückgeführt werden kann.

Veränderungen der Lipidfraktionen im Serum. Die Gesamtlipide, das Gesamtcholesterin sowie die Triglyceride zeigen einen biphasischen Verlauf mit einem ersten Maximum um den 1.—3. Tag und einem zweiten Maximum um den 10. bis 12. Tag. Danach fallen alle Werte allmählich auf Normwerte ab (Abb. 5).

Diskussion

Morphologische Veränderungen der Nierenlymphgefäße

Über die Bildungsräume der Nierenlymphe ist wenig bekannt. Die Untersuchungen von McIntosh und Morris (1971) haben es jedoch wahrscheinlich gemacht, daß die Nierenlymphe ausschließlich aus der Gewebsflüssigkeit der

miteinander kommunizierenden Bindegewebsräume der Nierenrinde entsteht. Als filtrierende Oberfläche werden die postglomerulären Blutcapillaren genannt. Das Nierenmark leistet keinen Beitrag zur Entstehung der Lymphe.

Aufgrund der Untersuchungen von Wirz (1955) halten wir eine Filtration aus den Vasa recta vera für experimentell besser begründet. Da diese Meinungsdivergenz der Sache nach für unsere Überlegungen unerheblich ist, wollen wir hier nicht in eine weitere Diskussion eintreten.

Nach experimenteller Blockade des Lymphabflusses der Nieren sind demnach die frühesten Veränderungen in den Bildungsräumen der Lymphe, d.h. im interstitiellen Bindegewebe der Nierenrinde zu erwarten. In der Tat sah Huth (1968) elektronenmikroskopisch innerhalb der ersten 24 Std beim Kaninchen ein schnell aufschießendes, eiweißreiches Ödem.

Als früheste Veränderungen finden wir nach 24 Std eine Ektasie der radiär verlaufenden Arteriolen, ohne daß dieselben von einer wesentlichen Erweiterung des periarteriellen Raumes begleitet sind. Die Entfaltung des periarteriellen Raumes ist erst um den 2. postoperativen Versuchstag feststellbar. Zu diesem Zeitpunkt kommt es auch zu einer Erweiterung der Venen. Ein intertubuläres Rindenödem haben wir zu keinem Zeitpunkt nachweisen können.

Diese auffallende Erweiterung der Blutgefäße konnten wir bereits in einer früheren Untersuchung in den Portalfeldern der Rattenleber beobachten (Cremer et al., 1972). Offenbar gehört sie zu den charakteristischen Veränderungen, welche im Rahmen einer Lymphstase beobachtet werden können.

Definitionsgemäß (Huth, 1968; Rusznyak et al., 1969; Kriz et al., 1970; McIntosh et al., 1971) ist man erst dann berechtigt von „Lymphe“ zu sprechen, wenn sich dieselbe innerhalb endothelausgekleideter Hohlräume befindet. Das ist in der Rattenniere erst im Bereich der klappentragenden Lymphgefäße um die Vasa interlobaria der Fall. Gleichzeitig mit dem Auftreten endothelausgekleideter Lymphgefäße ändert sich auch das färberische Verhalten der eingeschlossenen Flüssigkeit. Dieselbe wird lichtoptisch dichter, d.h. der Eiweißgehalt wird höher als derjenige der Flüssigkeit in den periarteriellen Räumen bzw. im umgebenden interstitiellen Bindegewebe. Zudem lassen sich innerhalb der endothelausgekleideten Lymphgefäße Lymphocyten, abgeschilferte Endothelien sowie ganz vereinzelte Erythrocyten nachweisen.

Über die Strukturen des Überganges zwischen dem periarteriellen Raum und den endothelausgekleideten Lymphgefäßen ist derzeit noch wenig bekannt. Aufgrund elektronenmikroskopischer Untersuchungen, welche sich offenbar an die Befunde von Leak und Burke (1966) anlehnen, vermutet Huth (1968), daß es sich bei den Lymphcapillarendothelien um modifizierte Bindegewebszellen handeln könnte, welche ihr umgebendes Fasergerüst selbst aufbauen.

Nach diesen Untersuchungen ist ein kontinuierlicher Übergang aus dem lockeren Bindegewebe des periarteriellen Raumes in echte, d.h. endothelausgekleidete Lymphcapillaren durch eine Zusammenlagerung dieser modifizierten Bindegewebszellen vorstellbar.

Die Entfaltung des periarteriellen Raumes erfährt um den 5.—8. Tag ihr Maximum. Nach dem 11.—15. Tag kommt es zu einer allmählichen Rückbildung, während die Ektasie der Blutgefäße noch für einige Zeit fortbesteht. Schließlich verschwindet auch diese. Zurück bleibt eine geringe Bindegewebsvermehrung

der periarteriellen Räume, welche angesichts der unentschiedenen Genese der darin vorkommenden Zellen nicht Wunder nimmt. Die beschriebenen Erscheinungen bilden sich also in der umgekehrten Reihenfolge ihres Auftretens zurück.

Swann et al. (1970) haben sich in sorgfältigen morphometrischen Studien mit der Physiologie des periarteriellen Raumes beschäftigt. Sie fanden, daß das Volumen des periarteriellen Raumes 1,6mal größer ist als dasjenige der eingeschlossenen Arterie, wobei signifikante Abhängigkeiten vom Funktionszustand der Niere bestehen. Eine Minderung der arteriellen Durchblutung führt zu einer Verkleinerung des periarteriellen Raumes, eine Mannit-Diurese bzw. venöse Stauung führen zu einer starken Entfaltung desselben. Aufgrund unserer Untersuchungen können die Swannschen Befunde dahingehend ergänzt werden, daß eine Lymphblockade gleichfalls zu einer deutlichen Verbreiterung des periarteriellen Raumes führt.

Um den 4. postoperativen Versuchstag treten Proteinzylinder in den Sammelrohren der äußeren Markzone auf. Da in den vorgeschalteten Nephronanteilen keine Eiweißniederschläge nachweisbar sind vermuten wir, daß die Eiweißübertritte aus den periarteriellen Räumen der Vasa arcuata in die benachbarten Sammelrohre der äußeren Markzone erfolgen, d.h. über lympho-tubuläre Fisteln. Mit zunehmender Versuchsdauer wandern diese Eiweißzylinder zur Papillenspitze und werden mit dem Urin ausgeschieden. Diese Proteinurie führt zu den in Abb. 3 dargestellten quantitativen Verhältnissen. Sie beginnt mit einem Verzug von 2 Tagen gegenüber dem histologischen Bild und erreicht ihr Maximum um den 11. postoperativen Versuchstag. Danach klingt sie kongruent mit den histologischen Veränderungen ab. Gleichzeitig kommt es zu einer Zunahme der täglich ausgeschiedenen Urinmenge.

Zusammen mit der neugeschaffenen Abflußmöglichkeit für das lymphostatisch bedingte Ödem kommt es zu einem raschen Gewichtsverlust der Nieren vom 5. auf den 10. Tag.

Ähnliche Verhältnisse haben wir in der Leber gesehen. Um den 8./9. Tag konnten wir innerhalb der Portalfelder lympho-biliäre Fisteln wahrscheinlich machen, deren Auftreten ebenfalls mit einem Gewichtsverlust der Leber einherging.

Im Gegensatz zu Huth (1968) fanden wir keine Anastomosen zwischen den Lymphgefäßen des Nierenparenchyms und solchen der Nierenbeckenwand. Im Gegenteil, die während des 2.—3. postoperativen Versuchstages nachweisbare Entfaltung der subepithelialen Lymphgefäße der Nierenbeckenschleimhaut verliert sich allmählich aufwärts bis zur Umschlagsfalte auf die Papillenoberfläche. Eine Lymphdrainage benachbarter Rindenanteile auf diesem Wege ist daher nicht anzunehmen. Die gleiche Beobachtung ist stromabwärts beim Übergang der Nierenbeckenschleimhaut auf den Ureter zu machen. Schließlich fanden wir auch keine Kapsellymphgefäße, welche Lymphflüssigkeit in das perirenale Gewebe abzuführen vermöchten.

Morphologische Veränderungen am Nephron

Die lymphostatisch bedingten Veränderungen am Nephron manifestieren sich in erster Linie als eine vacuoläre Degeneration der Epithelien der Tubuli und der Sammelrohre unter besonderer Betonung der Mittel- und Schaltstücke. Die Glomeruli sowie die dünnen Anteile der Henleschen Schleifen sind von den Ver-

änderungen ausgenommen. Kaiserling und Soostmeyer (1939) haben diese Veränderungen als „lymphogene Nephrose“ beschrieben.

Die vacuoläre Degeneration ist anfangs nur auf diejenigen Tubuli beschränkt, welche in der Nachbarschaft erweiterter periarterieller Räume liegen. Bis zum 8./9. Tag greifen diese Veränderungen auf annähernd alle Epithelien in der Außenzone sowie in der sogenannten Innenschicht über. Nekrosen haben wir nicht beobachtet.

Eine vacuoläre Degeneration haben wir in derselben Versuchsanordnung auch an den Leberepithelien beobachtet. Gleichzeitig konnten wir Abweichungen der Transaminasen (GOT, GPT) sowie weiterer Fermente nachweisen (Cremer et al., 1972). Offenbar führt also die Lymphstase an Leber und Nieren zwar zu einer histologisch und biochemisch nachweisbaren Beeinträchtigung der Zelleistungen, nicht jedoch zu Zelluntergängen (Rusznayak et al., 1969).

Unter diesen Gesichtspunkten ist es bemerkenswert, daß sich das Gewebsbild nach 4—6 Wochen fast vollständig normalisiert hat. Wir betonen „fast“, denn neben der von anderen Untersuchern (Übersicht bei Huth, 1968) festgestellten Bindegewebsvermehrung fiel uns bereits makroskopisch eine Atrophie des Organpaares auf. Vermutlich, weil wir längere Versuchszeiten einhalten konnten als andere Untersucher.

Da wir glaubten, diese Atrophie nicht ausschließlich auf die geringgradige Bindegewebszunahme zurückführen zu können, haben wir die Kernflächen der Hauptstückepithelien vermessen. Aus diesen Untersuchungen ergibt sich eine Verminderung der Kernflächen (μ^2) um 17,5%. Dieser Verminderung der Kernflächen steht ein Gewichtsverlust von 23,9% gegenüber. Somit ist die festgestellte Atrophie der Nieren, wenigstens zum Teil auf eine Atrophie des tubulären Apparates zurückzuführen, zum Teil ist sie sicherlich auch Folge einer lymphostatisch bedingten acellulären Fibrose im Sinne Rössles (1943). Diese Befunde scheinen uns insbesondere im Hinblick auf Nierentransplantationen von besonderer Bedeutung.

Zum Abschluß dieses Kapitels ist zu erwägen, ob die beschriebenen Tubulusepithelveränderungen wirklich Folgen eines intrarenalen Lymphödems sind. In der vorliegenden Versuchsanordnung ist der Einwand nicht von der Hand zu weisen, daß die Tubulusepithelveränderungen Reaktionen auf Parenchymveränderungen anderer Organe (Leber, Herz) darstellen. Derartige Zusammenhänge sind in der Klinik geläufig und werden dort z. B. als hepatorenales Syndrom beschrieben.

Diesem Einwand ist mit den Untersuchungen von Kaiserling und Soostmeyer (1939) zu begegnen, welche gleichartige Veränderungen nach Ligatur der Nierenlymphgefäße am Nierenhilus sahen.

Verhalten von Gewichten und Fettfraktionen

Wie sich aus Abb. 4 ergibt, zeigen die Nieren- und Körpergewichte während der ersten beiden Tage einen steilen Abfall. Da derselbe deckungsgleich mit dem Gewichtsverlust fastender Tiere ist nehmen wir an, daß er auf gleichen Ursachen beruht, d. h. auf einer Störung der Nahrungsaufnahme. Diese Annahme findet ihre Stütze in einer sich gleichzeitig ausbildenden Hyperlipämie, welche offenbar als Transporthyperlipämie aufzufassen ist.

Der initiale Nierengewichtsverlust ist von einer raschen Gewichtszunahme um den 3.—5. Tag gefolgt. Die Raschheit der Gewichtsänderung legt die Annahme nahe, daß es sich hierbei um Flüssigkeitsverschiebungen, d.h. um ein lymphostatisch bedingtes Ödem des Nierenparenchyms handelt. Diese Flüssigkeitsdurchtränkung des Organes findet ihr morphologisches Substrat in der starken Entfaltung der periarteriellen Räume um den 4.—5. Tag.

Der sich daran anschließende Gewichtsverlust der Nieren beruht vermutlich auf der bereits erwähnten Eröffnung lympho-tubulärer Fisteln. Schließlich erfolgt die Restitution der Lymphzirkulation um den 8.—9. Tag über Anastomosen, welche vermutlich im vorderen Mediastinum zum rechten Venenwinkel gebildet werden. Es resultiert ein zusätzlicher Gewichtsabfall.

Zu diesem Zeitpunkt zeigen die Fettfraktionen einen zweiten Gipfel. Da die Fettfraktionen aus dem endogenen Fetthaushalt stammen, entspricht der zweite Gipfel dem Einstrom derjenigen Fette, welche im Rahmen der freigegebenen Rezirkulation aus den aufgestauten Pools der großen parenchymatösen Organe in die Blutbahn einströmen. Somit gibt dieser zweite Gipfel ebenfalls einen indirekten Hinweis auf die Restitution der Lymphdrainage.

Mit diesem zweiten Gipfel der Fettfraktionen fällt ein zweiter kurzfristiger Nierengewichtsanstieg zusammen. Ob hier Verbindungen bestehen, vermögen wir nicht zu sagen.

Abschließend läßt sich sagen, daß der von Kaiserling und Soostmeyer (1939) geprägte Begriff der „lymphogenen Nephrose“ durch die vorliegenden Untersuchungen seine Berechtigung erfahren hat. Neben den bereits beschriebenen Tubulusepithelveränderungen (Kaiserling u. Soostmeyer, 1939; Huth, 1968) fanden wir die definitionsgemäß geforderte Hyperlipämie und Proteinurie.

Zusammenfassend stellen wir fest, daß eine „lymphogene Nephrose“ (Kaiserling und Soostmeyer, 1939) nur zeitlich begrenzt zu verwirklichen ist. Sie geht mit einer primären tubulären Manifestation unter Betonung der Mittel- und Schaltstücke sowie der Sammelrohre einher, führt zu einer Hyperlipämie und Proteinurie, und kann im chronischen Versuch zu einer Atrophie des tubulären Apparates führen.

Literatur

- Azargoschasb, K.: Ductus thoracicus und Ductus thoracicus-Lymphe der Ratte. *Z. ges. exp. Med.* **137**, 541—553 (1963).
- Cremer, H., Müller, N., Bechtelsheimer, H.: Morphologische Untersuchungen an Leber und Dünndarm sowie lipidchemische Untersuchungen im Serum nach Unterbindung des Ductus thoracicus bei Ratten. *Virchows Arch. Abt. A* **355**, 309—322 (1972).
- Fletcher, M. J.: A colorimetric method for estimating serum triglycerides. *Clin. chim. Acta* **22**, 393—397 (1968).
- Huth, F.: Beiträge zur Orthologie und Pathologie der Lymphgefäße der Nieren. *Beitr. path. Anat.* **136**, 341—412 (1968).
- Kaiserling, H., Soostmeyer, Th.: Die Bedeutung des Nierenlymphgefäßsystems für die Nierenfunktion. *Wien. med. Wschr.* **50**, 1113—1116 (1939).
- Kriz, W., Dietrich, H. J.: Das Lymphgefäßsystem der Niere bei einigen Säugetieren. Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **131**, 111—147 (1970).
- Leak, L. V., Burke, J. F.: Fine structure of the lymphatic capillary and the adjoining connective tissue area. *Amer. J. Anat.* **118**, 785—810 (1966).

- McIntosh, G. H., Morris, B.: The lymphatics of kidney and the formation of renal lymph. *J. Physiol. (Lond.)* **214**, 365—376 (1971).
- Richterich, R., Lauber, K.: Bestimmung des Gesamt-Cholesterins im Serum. *Klin. Wschr.* **40**, 1252—1256 (1962).
- Rössle, R.: Über die serösen Entzündungen der Organe. *Virchows Arch. path. Anat.* **311**, 252—283 (1943).
- Rusznayak, I., Földi, M., Szabo, G.: *Lymphologie, Physiologie und Pathophysiologie des Lymphkreislaufes*, 2. Aufl. Stuttgart: Fischer 1969.
- Salden, T., Linder, E.: A method for longterm collection of lymph from the thoracic duct in rats. *Acta path. microbiol. scand.* **49**, 433—437 (1960).
- Swann, H. G., Norman, R. J.: The periarterial spaces of the kidney. *Tex. Rep. Biol. Med.* **28**, 317—335 (1970).
- Wirz, H.: Druckmessung in Kapillaren und Tubuli der Niere durch Mikropunktion. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **13**, 42—49 (1955).

Dr. H. Cremer
Dr. N. Müller
Pathologisches Institut der Universität
D-5300 Bonn 1
Postfach
Deutschland