

## Die obliterative Intimafibrose der Nierenarterien unter Einfluß der Hämodialyse bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

H. Zobl, A. Schiebeler, P. Ries, und J. Bahlmann \*

Pathologisches Institut der Medizinischen Hochschule Hannover  
(Direktor: Prof. Dr. A. Georgii)

Eingegangen am 15. September 1975

### Obliterated Intimofibrosis of the Renal Arteries under the Influence of Hemodialysis in Patients with Chronic Renal Insufficiency

*Summary.* Histologic and morphologic methods were employed to study the influence of chronic hemodialysis on kidney vessels in chronic renal insufficiency. Arteries of contracted kidneys from patients with and without hemodialysis treatment were investigated. The dialysis group was made up of 33 patients, 28 having undergone bilateral nephrectomy and 5 having died. The control group consisted of 21 patients with chronic renal insufficiency, who died in uremic coma without prior hemodialysis.

A statistical evaluation was done by comparing measurements from corresponding arteries in the dialysis- and control groups. The correlation pattern from a BMD 03D-program, in which each group was separately assessed for the possible influence of various clinical findings, was determined. Clinical influences taken into account included the course of the kidney disease, grade of renal insufficiency, duration and degree of hypertension as affecting the renal arteries.

The statistical results showed that hemodialysis treatment, even taking clinical data into consideration, influenced the development of intimal fibrosis in the arteries of contracted kidneys in an increasing positive manner. Decreased perfusion of the kidneys during hemodialysis suggested as a possible cause. The examination of early lesions in renal arteries following short-term dialysis treatment lends support to this possibility. Here edema and proliferation of the intimal cells in the arteries, similar to that in vessels having a reduced blood flow, is observed.

*Key words:* Chronic renal insufficiency — Hemodialysis — Arteries — Contracted kidneys.

*Zusammenfassung.* Die Arterienstrecken in geschrumpften Nieren von Patienten mit und ohne Hämodialysebehandlung wurden histologisch und morphometrisch untersucht, um die Wirkung der chronischen Hämodialyse auf die Nierengefäße bei chronischer Niereninsuffizienz zu erfassen. Die Dialysegruppe besteht aus 33 Patienten, von denen 28 Präparate aus beidseitigen Nephrektomien und 5 aus autopsisch entnommenen Nieren untersucht wurden. Die Kontrollgruppe sind 21 Fälle von chronischer Niereninsuffizienz, die ohne Dialysebehandlung urämischi verstorben sind.

Statistisch wurden zum einen die Meßwerte entsprechender Gefäßstrecken zwischen Dialyse- und Kontrollgruppe verglichen, zum andern eine Korrelationsmatrix nach dem sogenannten BMD- 03D-Programm aufgestellt, um die Einflüsse klinischer Befunde, wie bekannte Dauer der Nierenerkrankung und Niereninsuffizienz sowie Dauer und Höhe der Hypertonie auf die Nierengefäße für jede Patientengruppe getrennt zu berücksichtigen.

Nach diesen Ergebnissen wird die Entwicklung einer Intimafibrose in den Arterien geschrumpfter Nieren durch die Hämodialysebehandlung entscheidend gefördert.

Die Befunde werden durch eine zusätzliche Minderdurchblutung der geschrumpften Nieren während der Dialysezeit erklärt, weil es vergleichbare Beispiele in anderen Gefäßregionen gibt.

\* Department für Innere Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover.

### Einleitung

In Schrumpfnieren unterschiedlicher Genese gibt es eine Intimafibrose, die ohne Einfluß einer Hypertonie auftritt und die besonders von Zollinger (1967) ausführlich untersucht und als adaptative Intimafibrose bezeichnet worden ist. Tolnai *et al.* (1969) haben nach chronischer Dialysebehandlung eine obliterative Intimafibrose beschrieben, die identisch mit der adaptativen Intimafibrose ist und bei dialysierten Patienten stärker ausgeprägt sein soll. Diese Beobachtung ist bei der zunehmenden Intensität der Dialysebehandlung von Nierenkranken wichtig genug, um überprüft zu werden. Vor allem müssen solche Aussagen auf morphometrisch-statistische Analysen sowie auf Einbeziehung der klinischen Daten gestützt werden. Das wird mit dieser Arbeit versucht.

### Material und Methodik

Es wurden die Nieren von 33 Patienten untersucht, die wegen chronischer Niereninsuffizienz durch intermittierende Hämodialyse behandelt wurden. 28 von ihnen wurden beidseits nephrektomiert, 5 sind gestorben und die Nieren wurden bei der Obduktion entnommen. Das Alter dieser Patientengruppe lag zwischen 13 und 51 Jahren und einem Mittelwert von 32 Jahren. Die Zeitspanne der Dialysebehandlung war zwischen 1 und 34 Monaten mit einem Mittelwert von 10 Monaten. 60% der Patienten wurden mehr als 25mal dialysiert.

*Dialyse.* Die meisten Patienten wurden anfangs noch peritoneal-dialysiert (durchschnittlich 8mal), bis sie in das Hämodialyseprogramm übernommen werden konnten. Für die Hämodialyse wurde ein Dialysator des sog. modifizierten Kiil-Typs mit einer Cuprophan-(PT 150)-Membran von  $1 \text{ m}^2$  verwendet. Der Dialysator wurde mit physiologischer Kochsalzlösung vorgefüllt. Die Heparinisierung erfolgte durch eine initiale Gabe von 5000 IE, dann über Dauerinfusion mit durchschnittlich 3500 IE Heparin während der gesamten Dialyse. Die Hämodialyse wurde in Abständen von 4—5 Tagen durchgeführt, die Dauer der Dialyse betrug 12 Std, der Peritonealdialyse 48 Std.

*Blutdruckkontrolle.* Durch fortlaufende Blutdruckkontrollen vor, während und nach Dialyse konnten häufig Druckabfälle im letzten Drittel der Dialysebehandlung festgestellt werden, besonders bei starker Ultrafiltration mit Gewichtsverlust durch extrazelluläre Flüssigkeit.

Das *Blutvolumen* wurde indirekt durch Blutdruck- und Gewichtsbestimmung kontrolliert. Der durchschnittliche Gewichtsverlust eines Patienten betrug etwa 2 kg im Verlauf der Dialysebehandlung.

*Serumanalysen*, die zweimal wöchentlich durchgeführt wurden, ergaben eine leichte Hyperkaliämie. Das Natrium wurde durch die Reduzierung von 130 mval/l in der Dialysierlösung erniedrigt.

*Kontrollgruppe.* Es wurden die Nieren von 21 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht, die ohne dialysiert worden zu sein, in der Urämie gestorben und obduziert worden sind. Das Alter dieser Patientengruppe lag zwischen 27 und 70 Jahren mit einem Mittelwert von 53 Jahren.

*Klinische Angaben.* Für die statistische Auswertung wurden folgende klinische und anamnestische Angaben berücksichtigt:

Alter der Patienten (in Jahren).

Dauer der bekannten Nierenerkrankung und Niereninsuffizienz (in Monaten).

Dauer (in Monaten) und Höhe der bekannten Hypertonie vor und während der Dialysebehandlung.

Zeitraum der Dialysebehandlung (in Monaten) und Zahl der Dialysen.

Die klinischen Angaben gelten bei den dialysierten Patienten mit Ausnahme der fünf verstorbenen Patienten bis zum Zeitpunkt der Nephrektomie. Als Niereninsuffizienz wurde ein Abfall der Creatinin-Clearance unter 40 mg-% festgelegt. Der Mittelwert der systolischen

und diastolischen Blutdruckwerte wurde aus vielfachen Messungen während des Klinikaufenthaltes vor und während der antihypertensiven sowie Dialysebehandlung berechnet.

*Herstellung histologischer Präparate.* Die Nieren wurden in 5%igem Formalin fixiert. Für die Messung wurden an identischen Stellen Gewebsstücke entnommen und in üblicher Weise in Paraffin eingebettet. Die konstant 5 $\mu$  dicken histologischen Schnitte wurden nach HE, Elastica van Gieson und PAS gefärbt.

*Morphometrische Untersuchungen.* Die Ausmessungen wurden mit einem Okularschraubenzirkelmikrometer an folgenden arteriellen Gefäßstrecken durchgeführt:

- Hauptäste der Arteria renalis,
- Arteriae interlobares,
- Arteriae arcuatae,
- Arteriae interlobulares,
- Arteriolen.

In allen Gefäßstrecken wurden Intima, Media, Gesamt- und Lichtungsdurchmesser der Arterien sowie Wandstärke, Gesamt- und Lichtungsdurchmesser der Arteriolen gemessen. Die Messung wurde ausschließlich an senkrecht getroffenen Gefäßen durchgeführt. Bei chronischer Pyelonephritis wurden nur solche Nieren für die Ausmessung berücksichtigt, die eine diffuse Vernarbung und entsprechend diffuse Gefäßveränderungen zeigten. Als äußere Begrenzung der Arterienwand wurde die Elastica externa genommen, weil die Adventitia gegenüber dem umgebenden Gewebe oft nicht scharf abzugrenzen und damit nicht sicher auszumessen war. Für Intima und Media wurde der arithmetische Mittelwert aus 4 zueinander senkrechten, für den Gesamtdurchmesser aus 2 zueinander senkrechten Messungen bestimmt. Der Lichtungsdurchmesser wurde durch Subtraktion der zweifachen Intima- und Mediadicke vom Gesamtdurchmesser errechnet. In wenigen Fällen mußten größere Arterien mit einer sektorförmigen Verdickung der Intima berücksichtigt werden. Die Berechnung des Mittelwertes erfolgte dann aus Messungen der breitesten und schmalsten Stelle der Intima. In jeder Niere wurden 10–18 Teilstücke jeder Arterienstrecke ausgemessen.

*Statistische Auswertung.* 1. Die ermittelten Meßwerte entsprechender Gefäßstrecken wurden zwischen Dialyse- und Kontrollgruppe verglichen. Dabei wurden außer den Gesamtgruppen auch Untergruppen einander gegenübergestellt: zum einen langdialysierte Patienten mit der Kontrollgruppe, zum anderen Patienten mit Glomerulonephritis oder Pyelonephritis verglichen. Die statistische Auswertung erfolgte im T-Test mit einer Signifikanzgrenze unter 5%.

2. Der mögliche Einfluß klinischer Befunde auf Nierenarterien und Nierengewicht wurde durch die Aufstellung einer sog. Korrelationsmatrix berücksichtigt: Die Meßwerte der Arterien, Nierengewichte und klinische Angaben wurden für jeden Patienten auf einer Lochkarte eingetragen. Im Computer des Rechenzentrums der Medizinischen Hochschule Hannover wurde nach dem sog. BMD 030-Programm eine einfache Korrelationsmatrix berechnet, wobei bis 31 Variable pro Patient korreliert und gleichzeitig für jede Variable Mittelwert und Standardabweichung angegeben wurden. Aus der Korrelationsmatrix wurden die signifikanten Korrelationskoeffizienten mit einer Signifikanzgrenze unter 5% abgelesen.

## Ergebnisse

### 1. Klinische Befunde

Die Gegenüberstellung der klinischen Befunde zeigt einige überraschende Ergebnisse. So ist bei den dialysierten Patienten trotz einer zumeist mehrmonatigen Dialysebehandlung die Dauer der Erkrankung, was auch die Dauer der Niereninsuffizienz und der Hypertonie umfaßt, deutlich kürzer, weil durch die notwendig gewordene Nephrektomie die Beobachtungszeit unterbrochen worden ist. Diese Befunde erscheinen in beiden Krankheitsgruppen, der Pyelo- und Glomerulonephritis. Nur die Zeitdauer der Niereninsuffizienz war bei Pyelonephritisfällen länger (Tabelle 1).

Tabelle 1. Klinische Befunde bei dialysierten Patienten mit chronischer Glomerulonephritis und Pyelonephritis gegenüber Kontrollpatienten. (Die Angaben bei den dialysierten Patienten gelten mit Ausnahme der 5 verstorbenen Patienten bis zum Zeitpunkt der Nephrektomie.)

	Patienten mit Glomerulonephritis				<i>T</i> -Test	Patienten mit Pyelonephritis				<i>T</i> -Test		
	dialysiert		nicht dialysiert			dialysiert	nicht dialysiert					
	$\bar{x}$	<i>sx</i>	$\bar{x}$	<i>sx</i>		$\bar{x}$	<i>sx</i>	$\bar{x}$	<i>sx</i>			
Alter der Patienten (in Jahren)	<b>32,8</b>	9,3	<b>54,1</b>	9,5	<i>p</i> < 0,001	<b>32,6</b>	12,3	<b>52,8</b>	11,8	<i>p</i> < 0,01		
Dauer der Nierenerkrankung (in Monaten)	<b>124,6</b>	79,5	<b>256,6</b>	165,4	<i>p</i> < 0,02	<b>88,0</b>	33,5	<b>145,5</b>	121,6	<i>p</i> < 0,05		
Dauer der Niereninsuffizienz (in Monaten)	<b>21,7</b>	12,3	<b>32,7</b>	18,9	<i>p</i> < 0,02	<b>34,0</b>	25,3	<b>26,5</b>	12,7			
Dauer der Hypertonie (in Monaten)	<b>52,5</b>	52,0	<b>202,6</b>	165,5	<i>p</i> < 0,001	<b>44,8</b>	44,7	<b>64,7</b>	65,1			
Höhe der Hypertonie												
systol.	<b>184,6</b>	19,9	<b>193,0</b>	34,0		<b>185,2</b>	16,3	<b>177,9</b>	29,6			
diastol.	<b>111,1</b>	12,4	<b>115,0</b>	12,5		<b>109,6</b>	8,6	<b>99,6</b>	20,8			

## 2. Deskriptive Histologie

In der Dialysegruppe von 33 Patienten waren 8 mit einer chronischen Pyelonephritis und 25 mit einer chronischen Glomerulonephritis, wovon 2 zusätzlich eine aufgeproppte Pyelonephritis hatten. In der Kontrollgruppe hatten wir zufällig mehr Fälle von chronischer Pyelonephritis (21) als von Glomerulonephritis (7.).

Histologisch ist in den Arterien — in kleinen Gefäßen stärker als in den größeren — eine Fibrose der Intima ausgebildet, die auch Fibroblasten, Fibrozyten, glatte Muskelfasern und PAS-positive Substanzen enthält (Abb. 1 und 2). In fortgeschrittenen Fällen ist eine Schichtung der Intima zu erkennen, die nach innen eine lockere Schicht mit mucoiden Substanzen hat und nach außen, gegen die Elastica interna zunehmend, dichtere kollagene und auch elastische Fasern bekommt. Die Lamina elastica interna ist meist intakt und nur bei älteren Patienten oder bei Pyelonephritisfällen aufgesplittert oder herdförmig zerstört. Quellungsnekrosen, Schaumzellen oder Verkalkungen wie bei einer Atherosklerose sind niemals gefunden worden. Die ersten Veränderungen der Intima, wie sie nach kurzer Dialyse erkennbar werden, sind ein basophiles Ödem und besonders eine fibroblastenreiche Intima mit Endothelproliferation, wodurch eine hochgradige Lichtungseinengung entstehen kann (Abb. 3).

Die Intimafibrose gibt es natürlich auch in Nieren von Patienten ohne Dialysebehandlung, wenngleich sie dort geringer erscheint. Das Ödem und die Endothelproliferation kommen dagegen nur bei Patienten nach kurzer Dialysebehandlung vor.

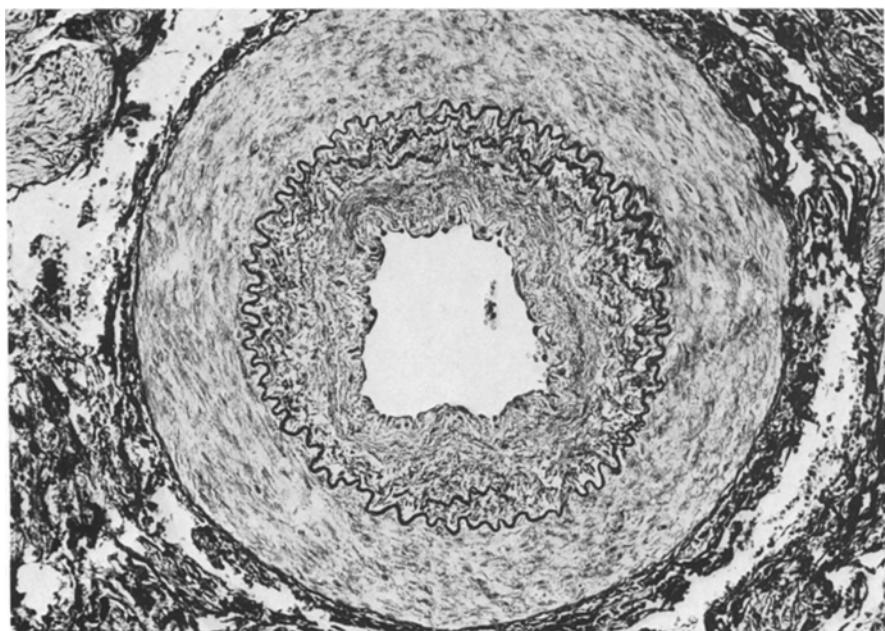


Abb. 1. Mittelschwere Intimafibrose einer Arteria interlobaris in einer geschrumpften Niere bei einem Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ohne Hämodialysebehandlung.  
v. Gieson  $\times 144$

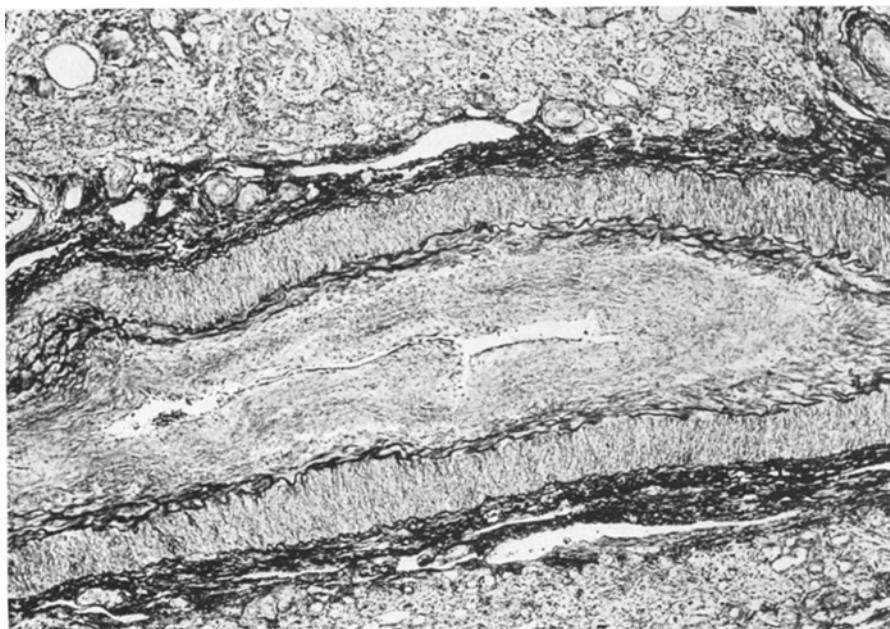


Abb. 2. Fortgeschrittene obliterative Intimafibrose einer Arteria interlobaris bei einem Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und langdauernder Hämodialysebehandlung.  
v. Gieson  $\times 58$

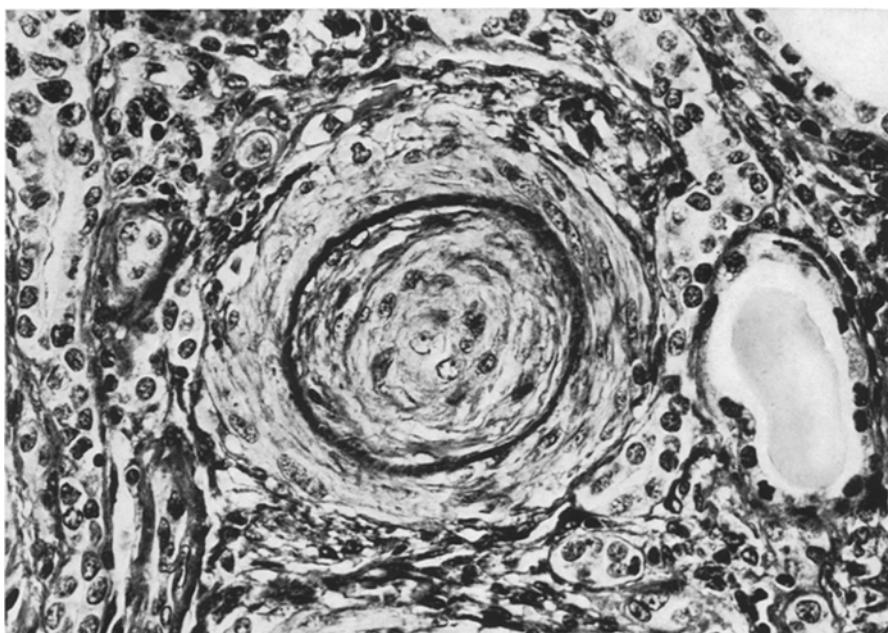


Abb. 3. Frühveränderungen einer Intimafibrose in einer Arteria interlobularis nach 3-monatiger Hämodialysebehandlung: Fibroblastenreiche Intima mit Endothelproliferation und Obliteration des Lumens. v. Gieson  $\times 360$

Eine wichtige vergleichende Ergänzung sind die arteriellen Befunde außerhalb der Niere, die in den Organen der Obduktionsfälle untersucht und ebenfalls quantitativ ausgewertet worden sind. In diesen Organarterien wurden keine Fibrosen der Intima gefunden, die denen der Niere vergleichbar wären. Vor allem konnten keine quantitativen Unterschiede zwischen der Dialyse- und Kontrollgruppe durch die Ausmessungen festgestellt werden.

### *3. Morphometrische Histologie*

Nachdem sich beide Untersuchungsgruppen durch die Verteilung von Glomerulonephritis- und Pyelonephritis unterschieden, mußte zuerst abgeklärt werden, ob für die statistische Auswertung die Meßwerte der beiden miteinander vergleichbar waren. Mit Ausnahme geringer Abweichungen in den Hauptästen und Arteriae interlobares stimmten die Meßwerte gleicher Gefäßstrecken so gut überein, daß die gemeinsame Auswertung beider ätiologisch differenter Schrumpfnieren in einer Versuchsguppe berechtigt und sinnvoll erschien.

Es wurden zwei statistische Untersuchungen durchgeführt:

a) Zunächst wurden die Meßwerte entsprechender Gefäßstrecken bei dialysierten Patienten den Kontrollpatienten gegenübergestellt, wobei aus Gründen der Übersicht auf eine tabellarische Darstellung der Lichtungs- und Gesamtdurchmesser verzichtet und nur die wesentlichen Befunde an Intima und Media dargestellt werden. Die Intima der Nierenarterien war bei dialysierten

Tabelle 2. Morphometrische Werte der Intima und Media der Nierenarterien, der Wandstärke, der Arteriolen und Nierengewicht, bei Kontrollpatienten gegenüber der Gruppe der dialysierten Patienten

	Dialysierte Patienten (Gesamtgruppe)		Nicht dialysierte Patienten		<i>T</i> -Test
	$\bar{x}$	$s_x$	$\bar{x}$	$s_x$	
<i>Hauptäste der Art. renalis</i>					
Intima	<b>76,0</b>	55,6	<b>38,2</b>	24,7	
Media	<b>119,6</b>	28,0	<b>83,5</b>	13,2	$p < 0,01$
<i>Art. interlobares</i>					
Intima	<b>36,9</b>	18,6	<b>30,0</b>	16,1	
Media	<b>52,0</b>	10,9	<b>37,1</b>	6,8	$p < 0,001$
<i>Art. arcuatae</i>					
Intima	<b>22,6</b>	8,0	<b>18,0</b>	7,4	$p < 0,05$
Media	<b>21,9</b>	4,4	<b>16,8</b>	2,7	$p < 0,001$
<i>Art. interlobulares</i>					
Intima	<b>14,1</b>	4,6	<b>10,6</b>	4,1	$p < 0,01$
Media	<b>12,9</b>	2,0	<b>10,5</b>	1,5	$p < 0,001$
<i>Arteriolen</i>					
Wandstärke	<b>8,5</b>	1,1	<b>7,4</b>	0,9	$p < 0,05$
Nierengewicht	<b>68,2</b>	27,5	<b>90,0</b>	34,4	$p < 0,02$

Tabelle 3. Morphometrische Werte der Intima der Nierenarterien und Wandstärke der Arteriolen bei dialysierten Patienten gegenüber Kontrollpatienten mit gleich stark geschrumpften Nieren

	Dialysierte Patienten		Nicht dialysierte Patienten		<i>T</i> -Test
	$\bar{x}$	$s_x$	$\bar{x}$	$s_x$	
<i>Intima</i>					
Hauptäste der Art renalis	<b>69,1</b>	60,9	<b>41,2</b>	28,8	
Art. interlobares	<b>33,8</b>	14,7	<b>27,4</b>	16,0	
Art. arcuatae	<b>21,4</b>	7,0	<b>18,9</b>	8,7	
Art. interlobulares	<b>13,9</b>	3,9	<b>10,7</b>	4,1	$p < 0,025$
<i>Wandstärke</i>					
Arteriolen	<b>8,5</b>	1,2	<b>7,5</b>	1,0	
Nierengewicht (g)	<b>68,6</b>	23,9	<b>71,2</b>	22,5	

Patienten in allen Gefäßabschnitten, in den kleinen und mittelgroßen Gefäßstrecken auch signifikant breiter. Die Media war eindrucksvoller in allen Gefäßstrecken signifikant verbreitert (Tabelle 2). Ähnliche Ergebnisse brachte auch die Gegenüberstellung der Patienten mit chronischer Glomerulonephritis bzw. Pyelonephritis, so daß auf eine tabellarische Darstellung verzichtet werden kann. Auch in gleich stark geschrumpften Nieren war die Intima bei dialysierten Patienten deutlich und im Bereich der Arteriae interlobulares signifikant breiter (Tabelle 3).

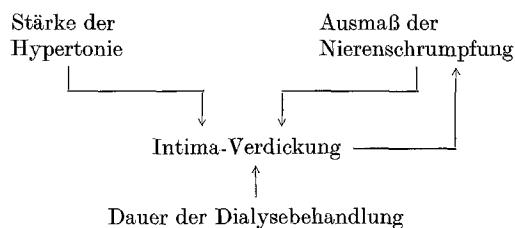


Abb. 4. Schematisierung der Faktoreinwirkung auf die Intima von Nierenarterien hämodialysebehandelter Patienten, entsprechend den aus der Korrelationsmatrix bestimmten signifikanten Korrelationen zwischen morphologischen und klinischen Befunden

b) Aus dem morphologischen und klinischen Befunden wurden im Computer für beide Patientengruppen folgende signifikante Korrelationen berechnet, die in Abb. 4 schematisch dargestellt sind:

In der Gruppe der dialysierten Patienten korrelierten die Dauer der Dialysebehandlung, die Höhe der Gefäßveränderungen und außerdem bestand eine Korrelation zwischen dem Grad der Intimaveränderungen und dem Ausmaß der Parenchymsschrumpfung (Organgewicht), während in der Kontrollgruppe nur die Höhe der Hypertonie mit den Gefäßveränderungen korrelierte. Die signifikanten Korrelationen bezogen sich fast ausschließlich auf die Intimaveränderungen, eine Korrelation der Media bestand nur zur Höhe der Hypertonie. Die Insuffizienz sowie das Alter hatten nach der statistischen Auswertung keinen Einfluß auf die Arterien von Schrumpfnieren.

### Diskussion

Die statistische Auswertung der morphometrisch festgestellten Veränderungen der Arterienwand hat gezeigt, daß nach Dialysebehandlung stärkere Veränderungen der Intima auftreten. Dies wurde auch in den signifikanten Korrelationen bei Einbeziehung der klinischen Befunde deutlich. Darüber hinaus konnten von uns aufgrund der Korrelationsmatrix signifikante Beziehungen zwischen der Stärke der Gefäßveränderungen und dem Ausmaß der Organschrumpfung einerseits sowie dem Grad der Hypertonie andererseits aufgezeigt werden.

Die stärkere Schrumpfung der Niere bei den Dialysepatienten kann nicht die entscheidende Ursache der eindrucksvollen Gefäßalterationen sein, denn bei gleichstark geschrumpften Nieren haben wieder dialysierte Patienten die schwereren Veränderungen. Durch vergleichende histologische Untersuchungen wurde auch ausgeschlossen, daß die meist einige Stunden später erfolgte Fixierung der Leichennieren gegenüber den nephrektomierten Nieren die Ursache der quantitativ unterschiedlichen Gefäßveränderungen war. Dies wird auch durch die Ergebnisse von Guski *et al.* (1971) gesichert, die bei zeitlich unterschiedlicher Fixierung durch Perfusion und Diffusion keine erkennbaren postmortalen Veränderungen an der Intima finden konnten und in der Media eher eine Dickenzunahme infolge postmortaler Kontraktion nach späterer Fixierung beschrieben haben.

Der Einfluß der Hypertonie auf die Nierenarterien und deren Veränderungen sind mehrfach beschrieben worden (Rotter, 1949; Holle, 1959; Heptinstall, 1966; Tolnai *et al.*, 1969). Nachdem der Grad der Hypertonie sowohl in der Dialyse als auch in der Kontrollgruppe ähnlich war und in beiden Fällen eine positive Korrelation zum Grad der Intimaveränderungen bestand, scheidet dies als Erklärung der stärkeren Gefäßveränderungen bei dialysierten Patienten aus. Tolnai *et al.* (1969) haben angenommen, daß durch die längere Überlebenszeit infolge der Hämodialyse sich die Gefäßveränderungen bei dialysierten Patienten stärker haben entwickeln können. Das wird aber durch unsere klinischen Auswertungen widerlegt, weil in unserem Patientengut die Krankheitsdauer der dialysierten Patienten durch die Nephrektomie im Gegenteil deutlich verkürzt worden ist. Eine wichtige Überlegung ist, ob die Dauer und Größe einer reduzierten Nierendurchblutung die Intimalfibrose beeinflußt. So haben Fladerer *et al.* (1973) eine deutliche Korrelation zwischen der Schwere der Durchblutungs-minderung der Niere und dem Grad der Intimalfibrose gefunden, während sie eine kausale Beziehung zwischen Dialysedauer und Ausmaß der Obliteration verneinen. Die Erklärung scheint uns aber für Dialyse-Fälle etwas komplizierter zu sein. Denn zunächst steht dem unser Befund entgegen, daß in gleich stark geschrumpften Nieren, deren Durchblutung doch ähnlich eingeschränkt sein dürfte, wieder bei dialysierten Patienten die Gefäßveränderungen stärker ausgeprägt sind. Zum anderen — und das ist wohl entscheidend — zeigt unsere statistische Auswertung eine signifikante Korrelation zwischen Dauer bzw. Zahl der Dialysen und Ausprägung der Intimalfibrose. Für den *Versuch einer Deutung unserer Befunde* ist zu überlegen, daß während der Dialyse starke Schwankungen des Blutdruckes und zwar neben Druckanstiegen (Hampers and Schupak, 1967; Dittrich *et al.*, 1969) häufig auch ein Absinken des mittleren Druckes bis zur Hypotension beschrieben worden ist (Frohlich *et al.*, 1971; Gallegos *et al.*, 1970; Hampers and Schupak, 1967; Kersh *et al.*, 1974; Kim *et al.*, 1970).

Gerade solche *Abfälle des Blutdruckes* fanden sich in unseren Protokollen vor allem im letzten Drittel der Hämodialyse; das könnte durch starke Ultrafiltration und durch Verminderung des NACL-Gehaltes in der Spülösung bedingt sein (Dittrich *et al.*, 1969). Weiter ist für unsere Überlegungen von Bedeutung, daß während der Hämodialyse die Nierendurchblutung abnimmt (Kawamura *et al.*, 1971; Siemensen *et al.*, 1970).

Bekanntlich können sich ein Ödem und eine Proliferation der Intima auch dann entwickeln, wenn in einem Gefäß eine starke Abnahme des Blutstromes erfolgt (Rodbard, 1956; Schoop und Weissleder, 1961). Besonders wurde das beim physiologischen Verschluß des Ductus Botalli (Harms, 1966; Mato *et al.*, 1970; Wilcox *et al.*, 1972), distal von Verengungen und Verschlüssen von Gefäßen wie Arterenthrombosen (Kincaid-Smith, 1955; Rotter, 1949; Zollinger, 1966) und experimentell in doppelt ligierten Arterien (Williams, 1956; Zollinger, 1967) beschrieben. Auch die Quellungsnekrose der Intimaplaques in den Coronararterien besonders jüngerer Patienten soll Folge eines Blutdruckabfalles sein (Müller, 1955; 1970). Vergleichbare Intimaveränderungen wurden von uns beobachtet, wenn nur kurzfristig für Wochen oder wenige Monate dialysiert und dann nephrektomiert wurde. Deshalb könnte man sich die eindrucksvollen Veränderungen der Intima wohl am besten als Folge reduzierter Perfusionssgrößen

während der Hämodialyse erklären, die gerade in geschrumpften Organen besonders stark ist. Insoweit stimmen wir den Vorstellungen von Fladerer *et al.* (1973) zu, daß die reduzierte Durchströmung die Fibrose der Intima verursacht. Diese Vorstellung wurde durch die Beobachtung bestätigt, daß in Pankreasarterien bei chronischer Pankreatitis ganz ähnliche Veränderungen auftreten, die ebenfalls Folge einer vermindernden Durchströmung des geschrumpften Organs sein sollen (Kaiser u. Hommel, 1975).

Die Breitenzunahme der Media der Arterien ist der zweite eindrucksvolle Befund unserer Auswertung. Übrigens gilt diese Feststellung für beide Erkrankungsformen, den zwischen Fällen mit Glomerulonephritis besteht kein Unterschied. Auch von Tolnai *et al.* (1969) wurden diese Veränderungen der Media erwähnt. Wieder gibt es ein physiologisches Beispiel für die Mediaverdickung beim Verschluß des Ductus Botalli (Harms, 1966 Mato; *et al.*, 1970).

Vielleicht reagieren die Arterien in geschrumpften Nieren auf eine Minderung ihrer Durchströmung mit einer Kontraktion, deren fortlaufende Wiederholung zu einer Hypertrophie führen könnte (Holle, 1959).

Man mag einwenden, daß derartige Gefäßveränderungen für ohnehin Dialysebedürftige Patienten unerheblich seien. Immerhin wird aber ein Teil der Parenchymausfälle bei chronischer Pyelonephritis oder interstitieller Nephritis einer ischämischen Schädigung durch die starken Gefäßveränderungen zugeschrieben. (Anderson, 1968; Holle, 1959; Kincaid-Smith, 1955). Daraus folgt die Überlegung, daß die stärkere Organschrumpfung bei dialysierten Patienten auch Folge der stärkeren Gefäßveränderungen sein kann, wofür die Korrelation zwischen Dauer der Dialysebehandlung und Grad der Nierenparenchymsschrumpfung sprechen würde. Vielleicht werden die manchmal beobachteten Manifestationen oder Accelerationen einer Hypertonie nach Dialysebehandlung (Simeensen *et al.*, 1970) durch eine corticale Ischämie bei starker Einengung durch die Intimaproliferation verursacht.

### Literatur

- Anderson, L. J.: Arterial disease in canine interstitial nephritis. *J. Path. Bact.* **95**, 47 (1968)  
 Dittrich, P., Gurland, H. J., Kessel, M., Massini, M.-A., Wetzel, E.: Komplikationen und Nebenwirkungen der Dialysetherapie. In: *Hämodialyse und Peritonealdialyse*, herausg. von E. Wetzel. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969  
 Fladerer, H., Holzer, H., Poglitsch, H.: Die zu Obliteration führende adaptive Intima-fibrose der Nierenarterien bei hämodialysierten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. *Z. Urol.* **66**, 671 (1973)  
 Frohlich, G. D., Ghatia, S., Matter, B. J., Pederson, J. A.: Mechanism of acute arterial pressure changes during hemodialysis. *J. Lab. clin. Med.* **78**, 1014 (1971)  
 Gallegos, A. G. G., Bander, M. L., Canamar, G. T., Perez, L. E. T.: Comolicaciones de las hemodialysis. *Rev. Invest. Clin.* **22**, 233 (1970)  
 Guski, H., Schmidt, R., Eckert, H., Golosubow, A.: Histometrische Befunde nach Diffusions- und nach Perfusionsfixierung von Aorta und Organarterien bei Kaninchen. *Exp. Path.* **5**, 154 (1971)  
 Hampers, C. L., Schupak, E.: Long term hemodialysis; the management of the patient with chronic failure. New York: Grune and Stratton 1967  
 Harms, D.: Über den Bau und Verschluß des Ductus arteriosus Botalli des Rindes. *Z. Zellforsch.* **72**, 344 (1966)  
 Heptinstall, R. H.: *Pathology of the kidney*. London: J. u. A. Churchill Ltd. 1966  
 Holle, G.: Die Bedeutung der Nierengefäße für den Ablauf der chronischen Pyelonephritis und Steinpyonephrose. *Virchows Arch. path. Anat.* **332**, 494 (1959)

- Kaiser, G., Hommel, G.: Morphometrisch-statistische Analyse der Pankreasarterien bei chronischer Pankreatitis. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **365**, 103 (1975)
- Kawamura, J., Okabe, T., Yamashita, A., Sawaniski, K., Kato, T.: Study of renal function in renal insufficiency. Part I. Renal function of the patients under chronic hemodialysis. *Acta urol. (Kyoto)* **17**, 157 (1971)
- Kersh, E. S., Kronfield, S. J., Unger, A., Popper, R. W., Cantor, S., Cohn, K.: Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *New Engl. J. Med.* **290**, 650 (1974)
- Kim, K. E., Neff, M., Cohen, B., Somerstein, M., Chinitz, J., Onesti, G., Swartz, Ch.: Blood volume changes and hypotension during hemodialysis. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs* **16**, 507 (1970)
- Kincaid-Smith, P.: Vascular obstruction in chronic pyelonephritis kidneys and its relation of hypertension. *Lancet* **17**, 1263 (1955)
- Mato, M., Aikawa, E., Uschiyama, Y.: Radioautographic study on the obliteration of the ductus arteriosus Botalli. *Virchow Arch. Abt. A Path. Anat.* **349**, 10 (1970)
- Müller, E.: Pathologische Anatomie der Coronarthrombose unter besonderer Berücksichtigung der Coronarsklerose und Atheromatose. *Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch.* **1** (1955)
- Müller, E.: Allgemeine Pathologie der Organe des Kreislaufs. Hrsg. W. Doerr, In *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, B. III, Teil 4, S. 384 u. 385. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970
- Rodbard, S.: Physical forces and the vascular lining. *Ann. Intern. Med.* **50**, 1339 (1956)
- Rotter, W.: Über die Bedeutung der Ernährungsstörung, insbesondere des Sauerstoffmangels für die Pathogenese der Gefäßveränderungen mit besonderer Berücksichtigung der „Endarteriitis obliterans“ und der „Arteriosklerose“. Zugleich ein Beitrag zum Entzündungsproblem. *Beitr. path. Anat.* **110**, 46 (1949)
- Schoop, W., Weissleder, H.: Die Bedeutung der Gefäßblumenabnahme proximal und distal einer arteriellen Obliteratio. *Z. Kreisl.-Forsch.* **50**, 1221 (1961)
- Siemensen, H. C., Augustin, H. J., Bauditz, W.: Verhalten der Plasma-Renin-Aktivität unter Hämodialyse und Orthostase bei chronischer Nephropathie. *Klin. Wschr.* **48**, 1380 (1970)
- Tolnai, G., Sarkar, K., Jaworski, Z. F., Irvine, A. K.: Obliterative intimal fibrosis in kidneys of dialyzed patients. *Canad. med. Ass. J.* **100**, 1 (1969)
- Wilcox, B. R., Roberts, W. C., Carney, F. K.: The effect of reduced atmospheric oxygen concentration on closure of the ductus arteriosus in the dog. *J. surg. Res.* **2**, 312 (1962)
- Williams, G.: Experimental studies in arterial ligation. *J. Path. Bact.* **72**, 569 (1956)
- Zollinger, H. U.: Niere und ableitende Harnwege In: Doerr-Uehlinger, Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 3. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966
- Zollinger, H. U.: Adaptive Intimafibrose der Arterien. *Virchows Arch. path. Anat.* **342**, 154 (1967)

PD Dr. med. Hartmut Zobl  
Pathologisches Institut  
der Medizinischen Hochschule  
D-3000 Hannover  
Karl-Wiechert Allee 9  
Bundesrepublik Deutschland