Prof.Dr.T.Kerényi
15. 02. 2016

Ableitende Harnwege

Nierenbecken, Uretern, Harnblase, Urethra

Kongenitale Anomalien

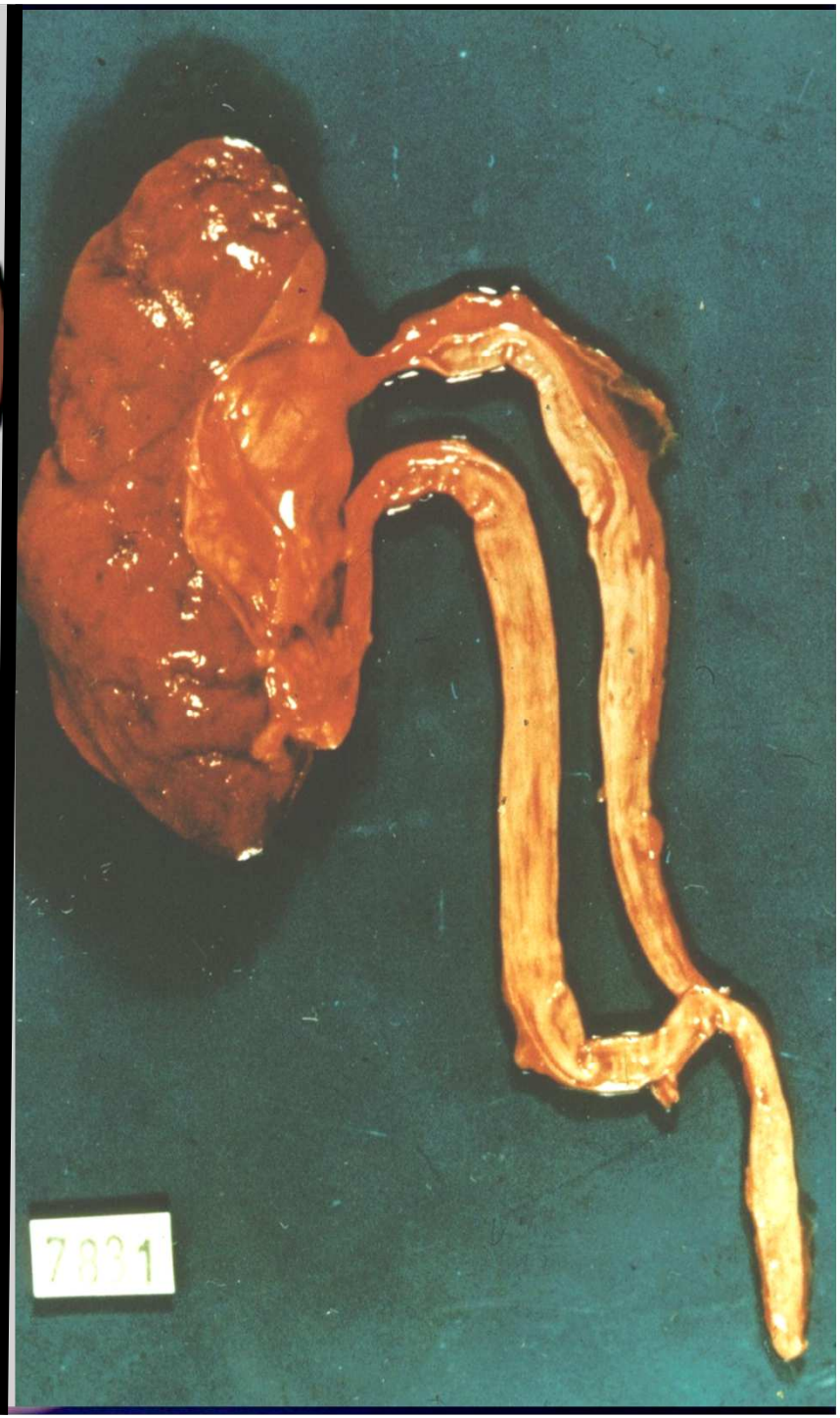
1. Kelchdivertikel (Kalyxzysten)

urothel Auskleidung
schmaler Gang
Folgen: Infekte, oft rezidivierende Entzündungen

2. Numerische Ureteranomalien

ureter duplex (Doppelureter)
zwei Nierenbecken
zwei Ureterostien
ureter fissus (Spaltureter)
zwei Nierenbecken
ein Ureterostium
ureter bifurcatus
eine Sprosse endet blind
Infektionen, Steinbildung

ureter fissus



Hufeisenniere - Ren arcuatus

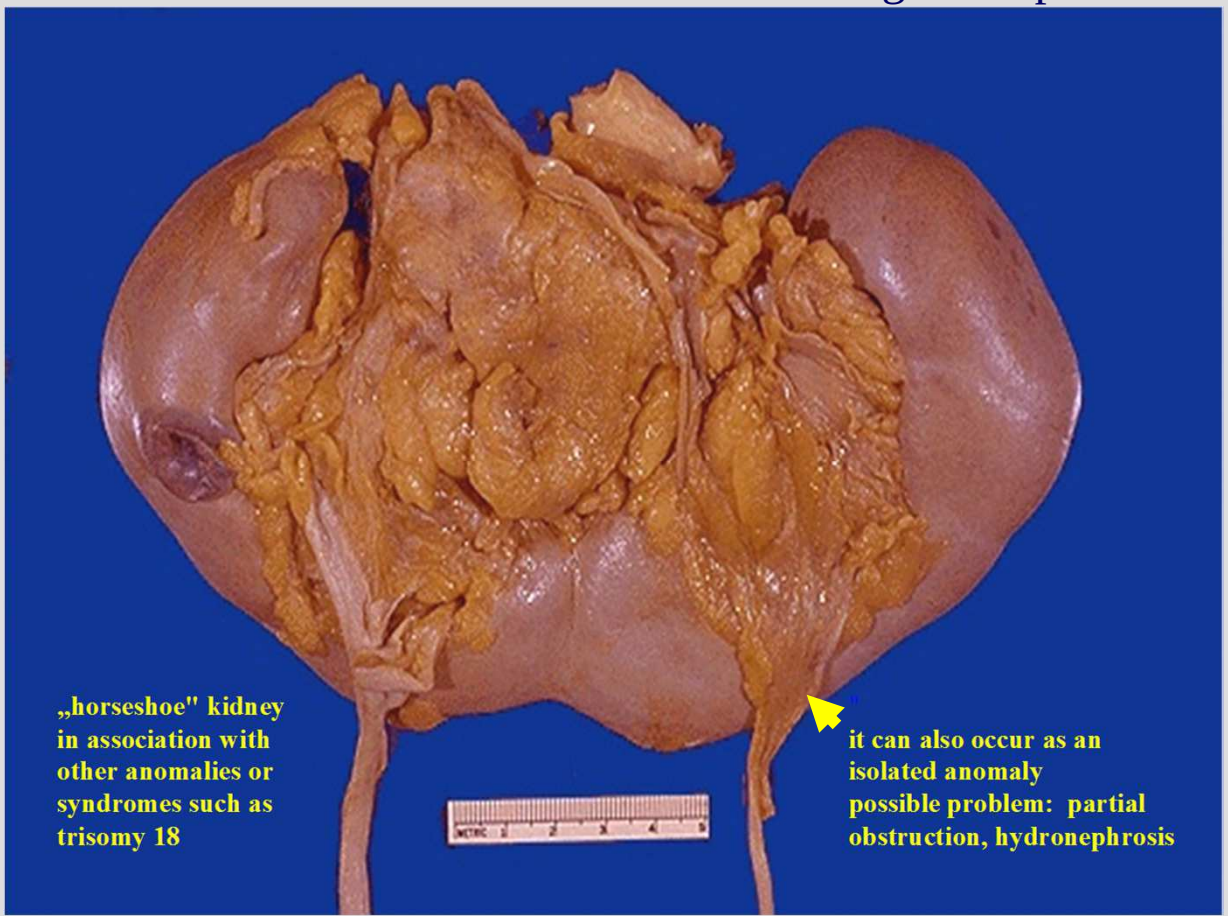
beckenwärts verlagerte, U-förmige Verschmelzungsniere bindegewebige oder parenchymatöse Gewebsbrücke unter den Harnleitern

oft auch akzessorische Gefäße

symptomlos oder mit Abflußstörung

Steinbildung

Beschwerden infolge Kompression der großen Bauchgefäße



Ureterabgangsstenose

Harnleiterstenose

angeboren

durch Vas aberrans.

Erworben

infolge Tumors

Folge narbiger Verziehungen

Ormond Syndrom

Nierendystopie

angeborene gefäßfixierte Lageanomalie

oft dysplastisch: klein, deformiert

Persistenz frühfetaler Gefäßversorgung

meist als **lumbosakrale** Niere

sakroiliakale Niere.

Beckenniere - *pelvine Nierendystopie*

Lage der Niere im Becken

die Niere ist evtl. fehlgebildet

Einzel- = Solitärniere

mit atypischer Gefäßversorgung

meist eine ausreichende Funktion

evtl. bestehen zusätzlich Genitalanomalien

Folgen: Neigung zu Stein- und Zystenbildung

Hydronephrose

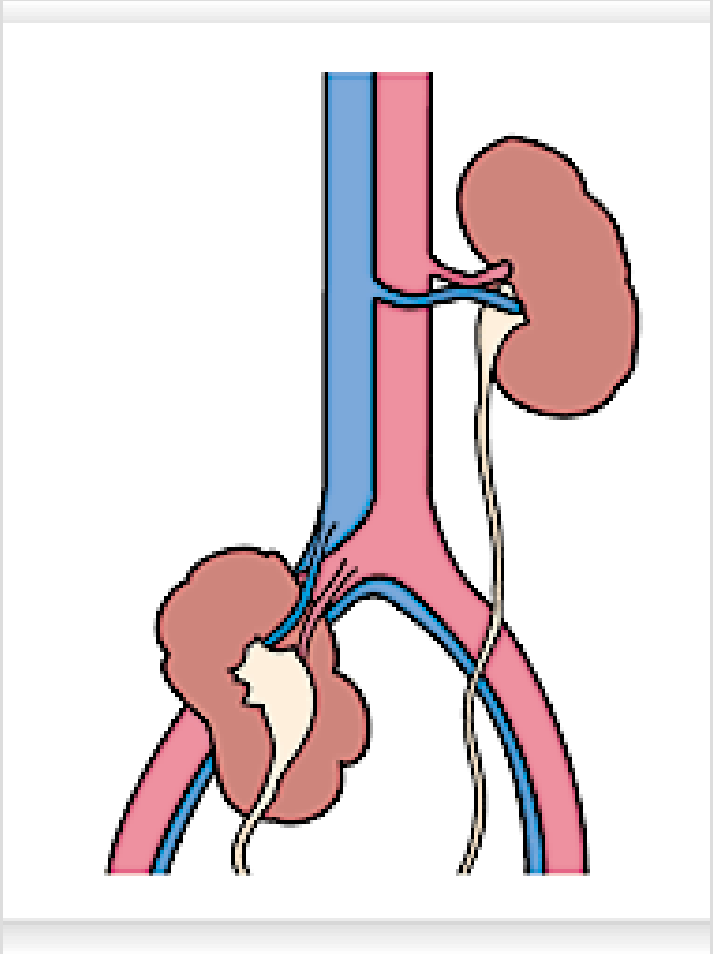
Entzündungen

Stellt evtl. ein Geburtshindernis dar !!!

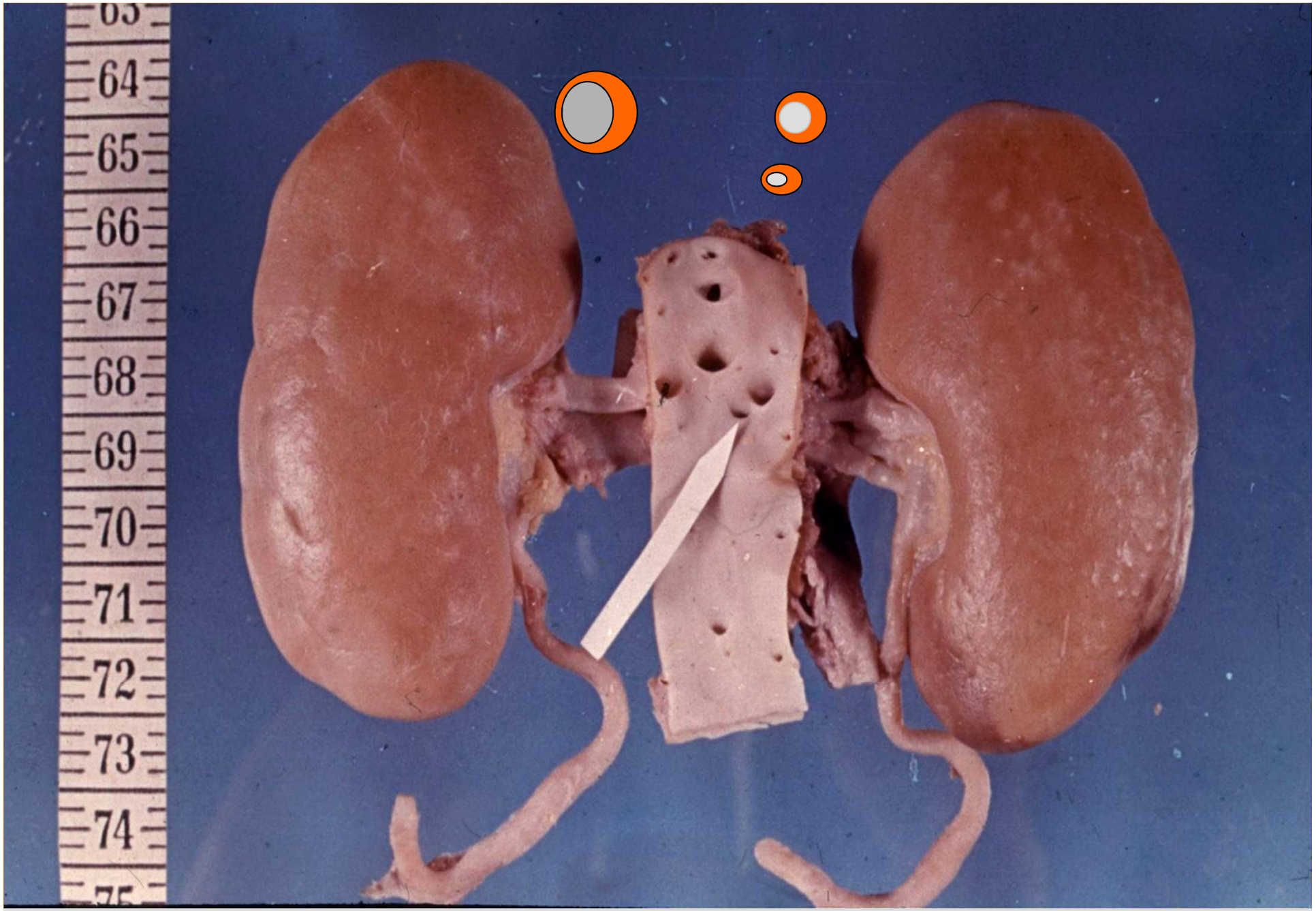
Nephroptose - *Ren mobilis*

abnorme Beweglichkeit der Niere in kaudaler Richtung

v.a. bei allgemeiner Enteroptose



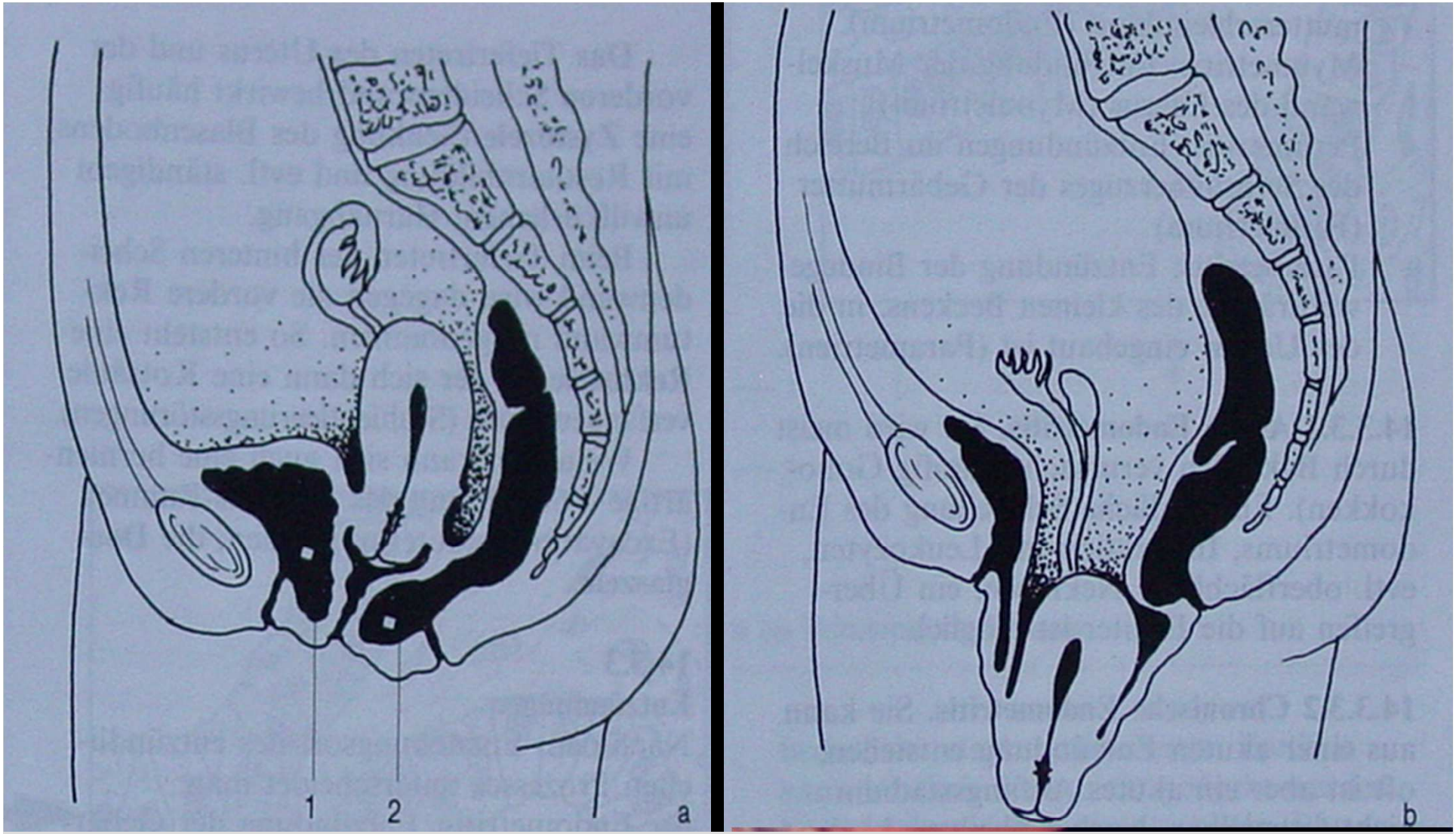
Beckenniere: schematische Darstellung der Organlage



arteria renalis duplex l. s.

3. Ureterlageanomalien

- heterotope Uretermündungen
  - trigonum vesicae, pars prostatica urethrae
  - ductus ejaculatorius
  - Gartner-Gang (funktionsloser Gang des Epoophorons im Ligamentum latum uteri; ein Urnierenrest)
  - Vagina, Urethra
    - Frauen: Harninkontinenz
    - Männer: Dys- und Pyurie
      - Dysur(es)ie: schmerzhafter Harndrang mit Erschwernis des Wasserlassens (Miktion)
- Retrokavaler Ureter - Anomalie des Hohlvenensystems



a) Extraperitoneale Lageveränderungen des Uterus

b) descensus vaginae mit Zystozele

Totalprolaps von Uterus und Vagina

4. Ureterformanomalien

Megaureter wegen Peristaltikstörung und vesikoureteralen Reflux
Schlägelung, Schleimhautfalten
Ureterabgangsfalten: Schleimhaut Überschuß
Verklemmung durch Polgefäße

5. Agenesia, Aplasie der Harnblase

meist mit anderen schweren Entwicklungssörungen kombiniert

6. Sanduhrblase

unvollständige transversale Septierung der Blase

7. Kongenitale Harnblasenhypertrophie

hypertrophie und Dilatation ohne Abflußhindernis
überwiegend bei Männer

8. Urachusfistel - vesikoumbilikale Fistel

Auskleidung Zylinder- oder Übergangsepithelien
Urachuszysten aus Epithelresten

9. Spaltharnblase (Extrophia/ectopia vesicae urinariae)

häufigste Harnblasenfehlbildung der vorderen Kloakenmembran
Inzidenz 1:10.000, weib:mänl = 8:1
ventrale Bauchwand und Blasenwand fehlen
Blasenboden mit Uretermündungen unterhalb des Nabels
komplette Epispadie, glans penis fehlt, Symphyse offen
Scrotum bifidum, Maldescensus tesis
Kompl: Metaplasie (schleimbildendes Zylinderepithel, Plattenepithel)
Pyelonephritis, niedrigere Lebenserwartung
50% sterben vor dem 10. Lebensjahr
Harnblasenkarzinomen (Adenokarzinom, Plattenepithel ca)

10. Kongenitale Harnblasendivertikel

angeborene Wandschwäche oft multipel echte Divertikel
mit Beteiligung aller Wandschichten
meist in Höhe der Ureterostien
Kompl: Urozystitis, Steinbildungen, Perforationsgefahr

Reflux

Pelvirenaler - *pyelorenaler* - Reflux

Harn- bzw. Kontrastmittelübertritt aus dem Nierenbecken in angrenzende Nierenbereiche

pyelointerstitieller Reflux von den Kelchenden in das Interstitium und
zwischen den Pyramiden rindenwärts

pyelokapsulärer Reflux bis zur fibrösen Kapsel
v.a. bei Harnstauung, nach Kathetertrauma

pyelolymphatischer Reflux d.h. durch die Schleimhaut in die Lymphbahnen
als Überdruckeffekt bei retrograder Pyelographie
auch bei Filariasis

pyelotubulärer Reflux durch die Papillenöffnungen in die Tubuli
Röntgenbild: büschelförmige Schatten
v.a. bei akuter Rückstauung
akuter Pyelonephritis

vesikoureteraler Reflux

Harnrückfluss aus der Blase in den Harnleiter
evtl. sogar in das Nierenbecken = **vesikorenaler Reflux**
ist darstellbar durch Refluxpyelogramm nach Einbringen von Kontrastmittel
in die Blase

kommt vor bei Schrumpfblase
Fehlbildung
nach Ureterozystoneostomie

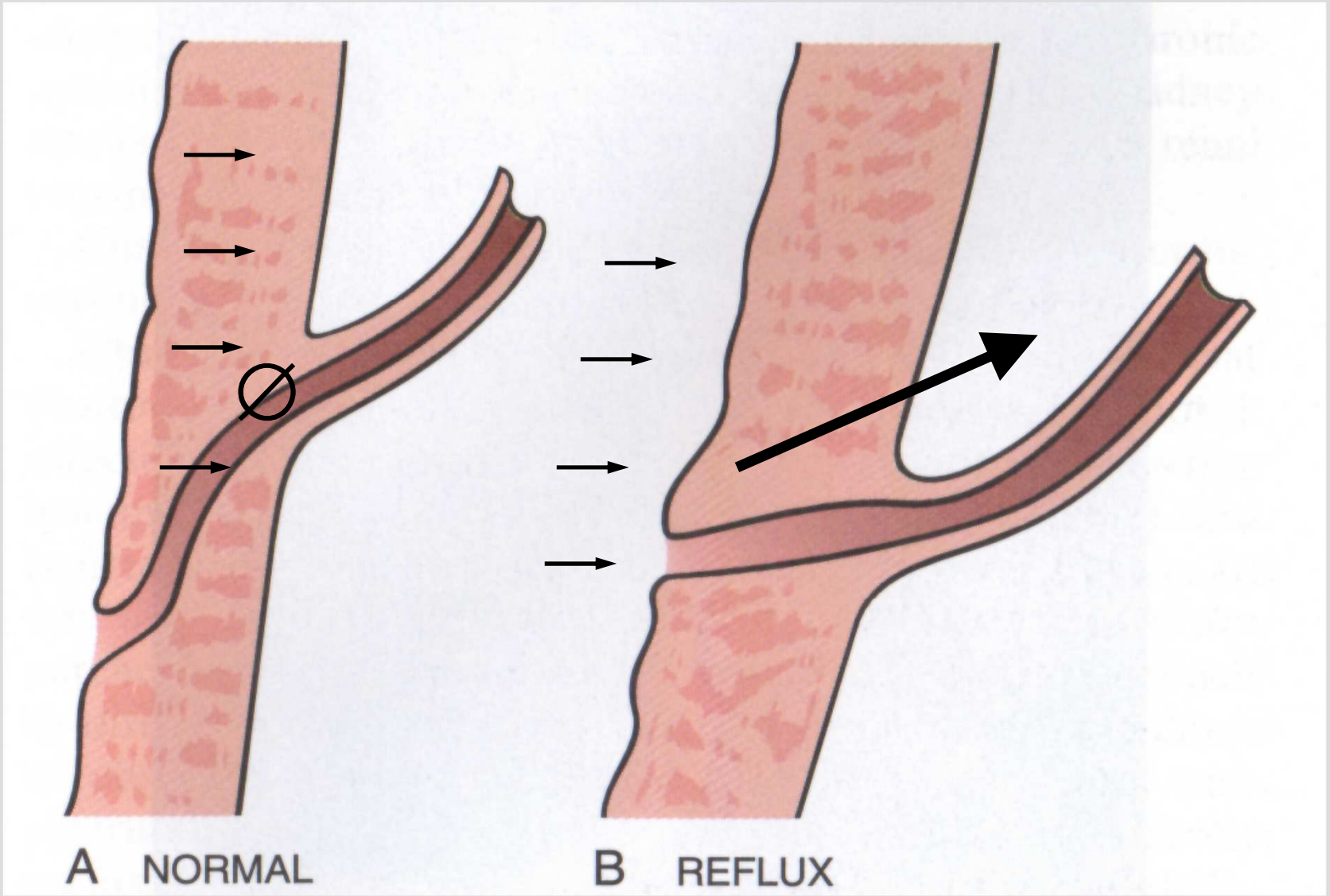
Th: Antirefuxplastik

vesikoureteraler Reflux VUR

Harnrückfluß aus der Blase in den Harnleiter

evtl. sogar in das Nierenbecken = vesikorenaler Reflux

kommt vor u.a. bei Schrumpfblase, Fehlbildung Th.: Antirefluxplastik.

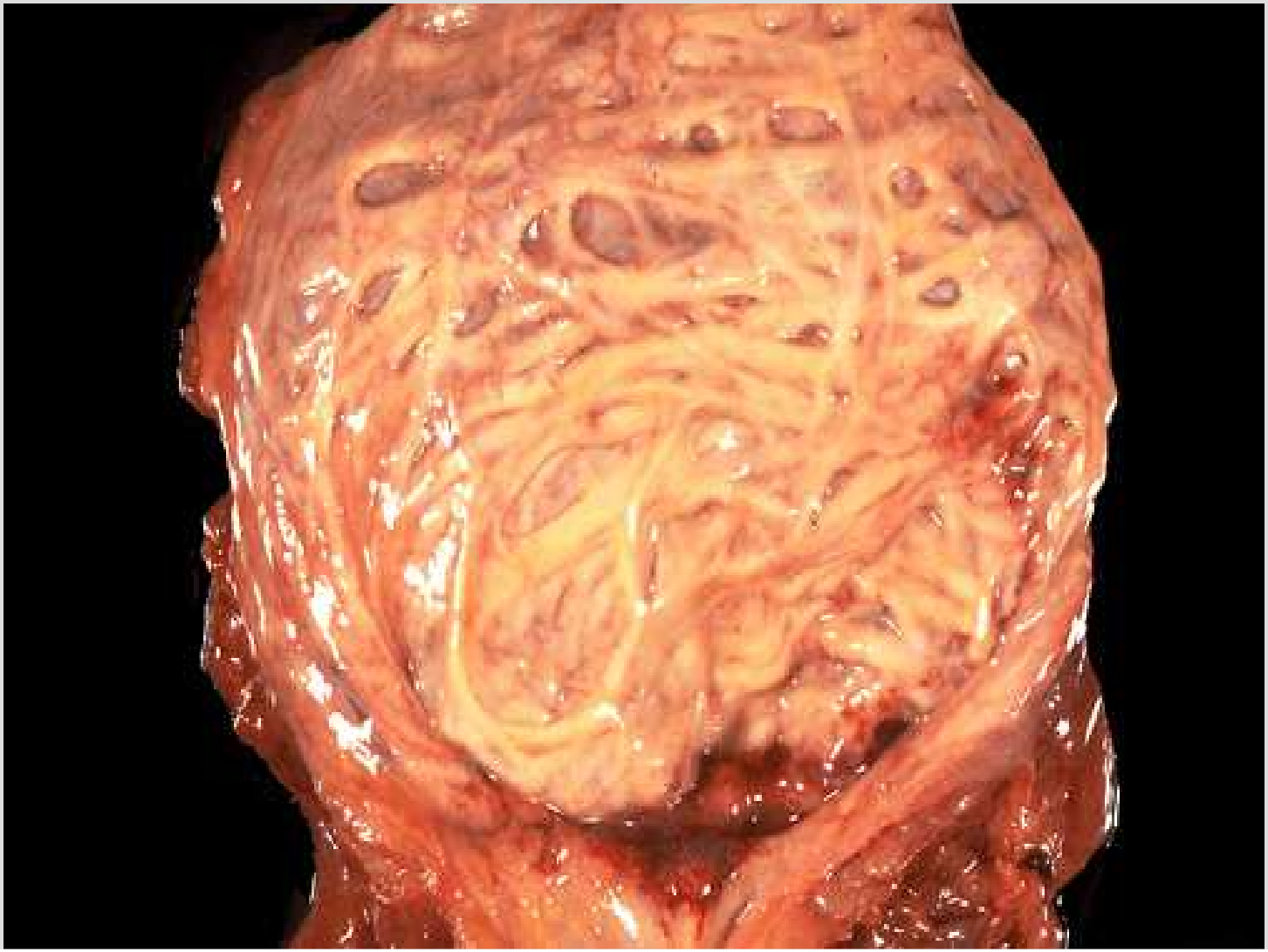


Balkenblase

Harnblase mit in das Blasenlumen vorspringenden hypertrophierten Bündeln der Blasenwandmuskulatur (Detrusor)

dazwischen Pseudodivertikeln

Ursachen: chronische mechanische oder nerval bedingte Harnabflußstörung z.B. bei benigner Prostatahyperplasie, Tabes dorsalis

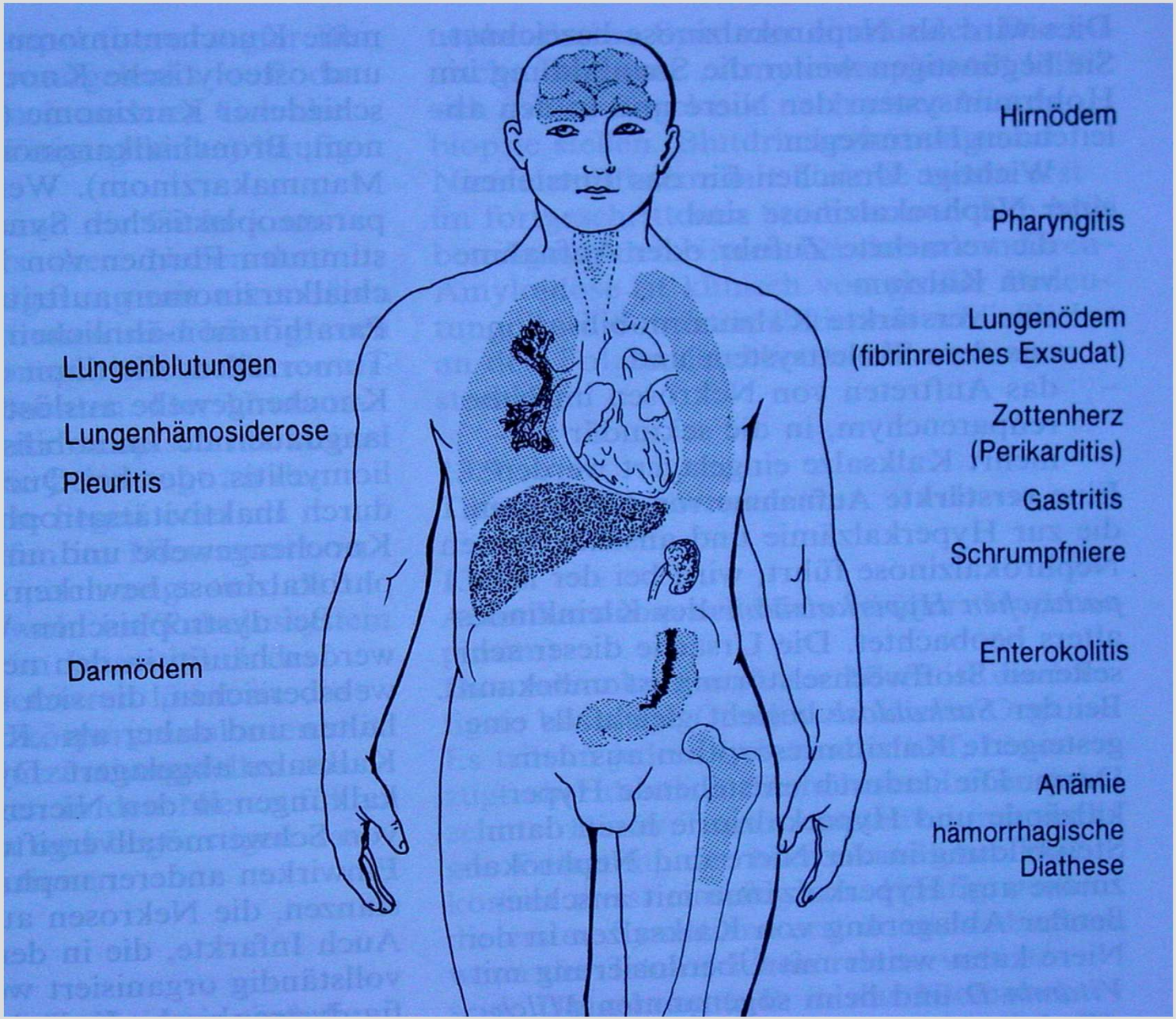


11. Hydronephrosen

Ausweitung des Nierenbeckens
Druckatrophie des Nierengewebes
Kompl: Sackniere
- hydronephros inflammata ⇒ Pyonephrose
- Entstehung von Harnsteinen
- Urämie (falls doppelseitig)

Pathogenese: Abflußbehinderung
kongenital: Urethra-Atresie
- vas aberrans zum unteren Nierenpol
- Klappenbildung in Ureter/Urethra
- Nephroptose
- vesikouretaler Reflux

erworben : Nierenbecken- oder Ureterstein
- sequestrierte Papillennekrose
- Tumoren (Niere, Urether, Portio)
- Prostatitis, Prostatatumoren
- Ureteritis, Urethritis
- postinflammatorische Narbenstrikturen
- retroperitoneale Fibrose - Ormond Syndrom
- Strahlenfibrose, Ureterstenose
- Harnblasenlähmung
- Schwangerschaft (reversibler Harnstau)
- Uterusprolaps

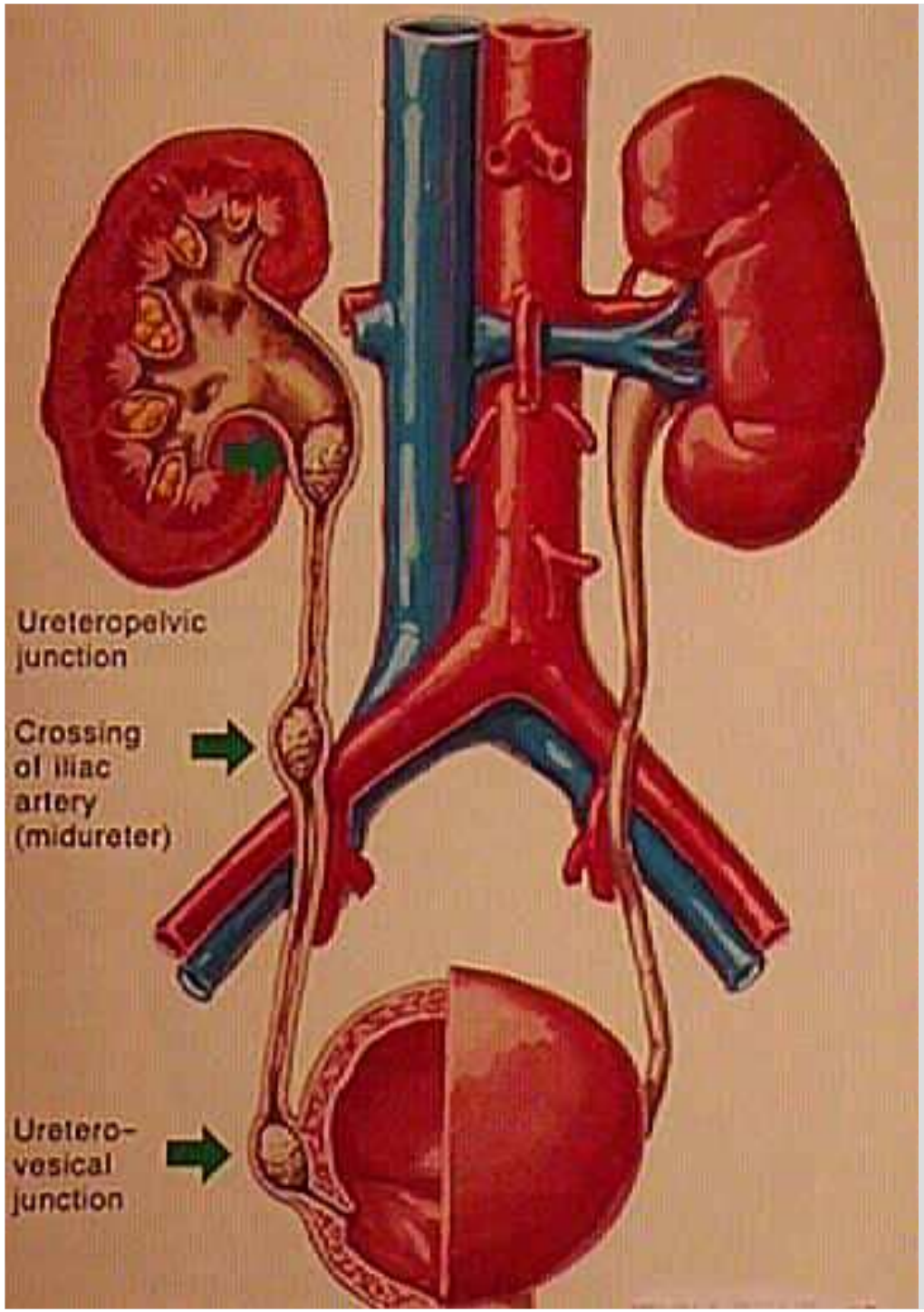


Morphologische Veränderungen bei Urämie

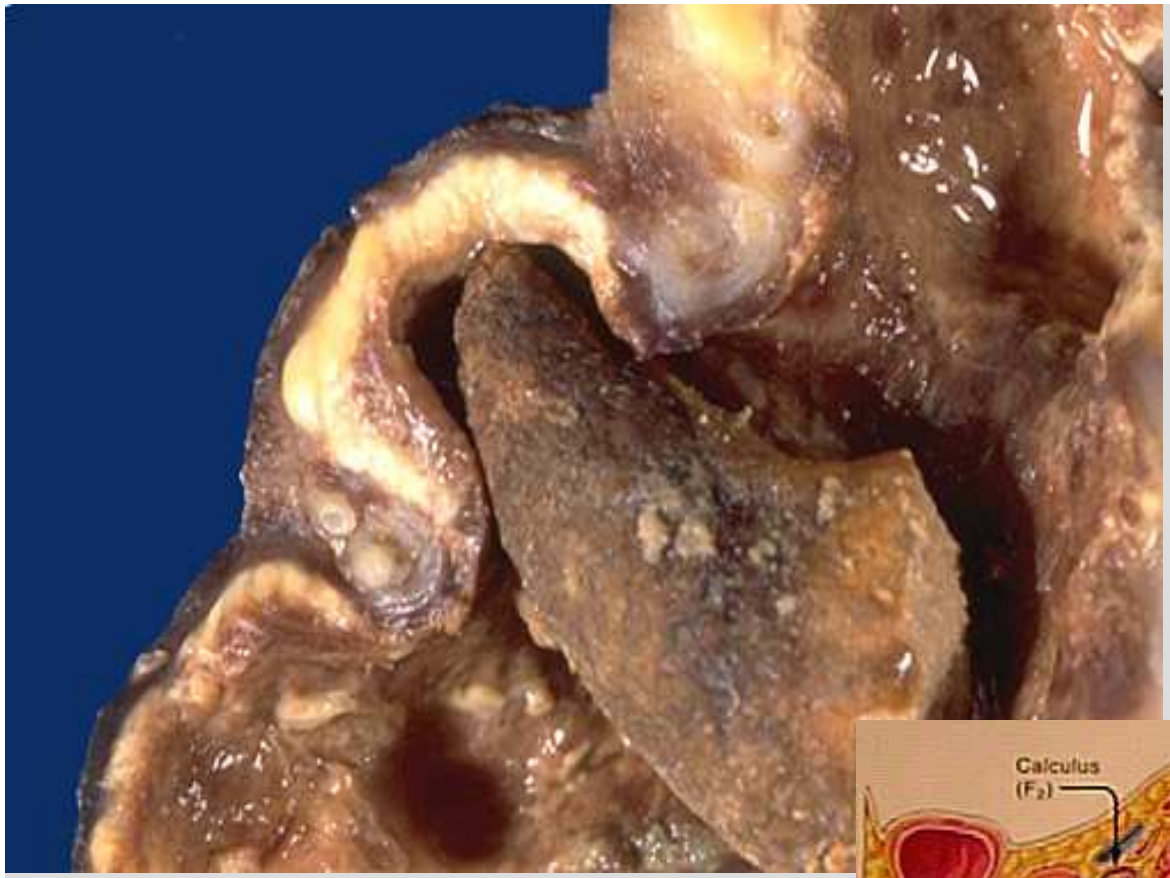
Metabolische Läsionen

Urolithiasis

Konkrementbildung aus Harnbestandteilen
5 % der Bevölkerung in Deutschland (Frauen > Männer)
bei Schwarzen selten
Häufung in heißen, trockenen Regionen
Pathogenese: Konzentration der im Urin gelösten Salze
Hypercalkämie, Hyperurikämie
Mangel an Komplexbildnern
Urin pH Wert
Mangel an Steinbildungsinhibitoren
Kristalnukleatoren
Vitamin A Mangel
Lokalisation: Kelchen > Harnblase
Größe: Nierensand ⇔ Nierenbeckenausgußstein
Korallen-, Hirschgeweich-steine
Symptomen: Hämaturie, Nierenkolik
Hydronephrose, Infektion bes. bei Ventilsteine
Phosphatsteine 20% Ausgußsteine
Kalziumoxalat Steine 13-33%
Uratsteine 6-14%

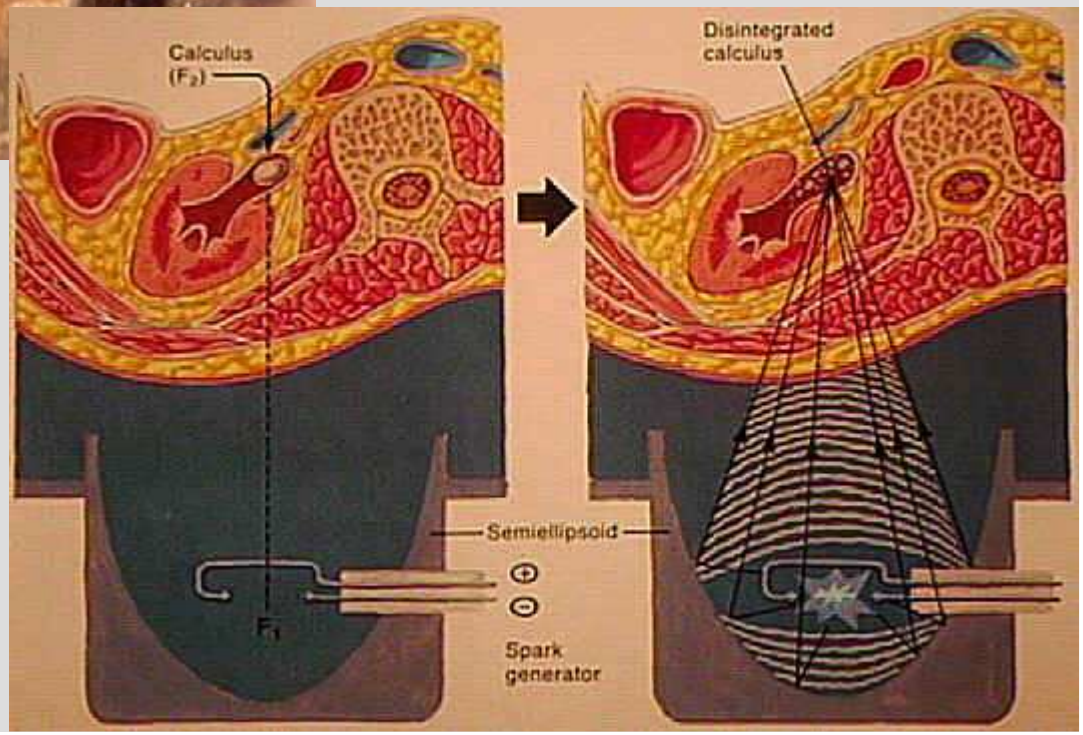


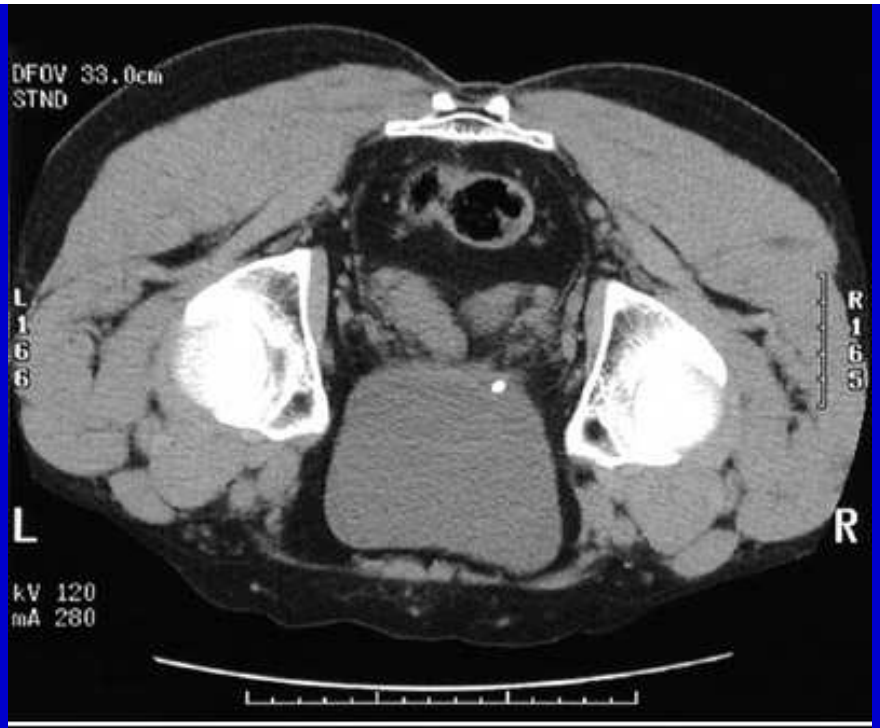
Urolithiase in dem Ureter



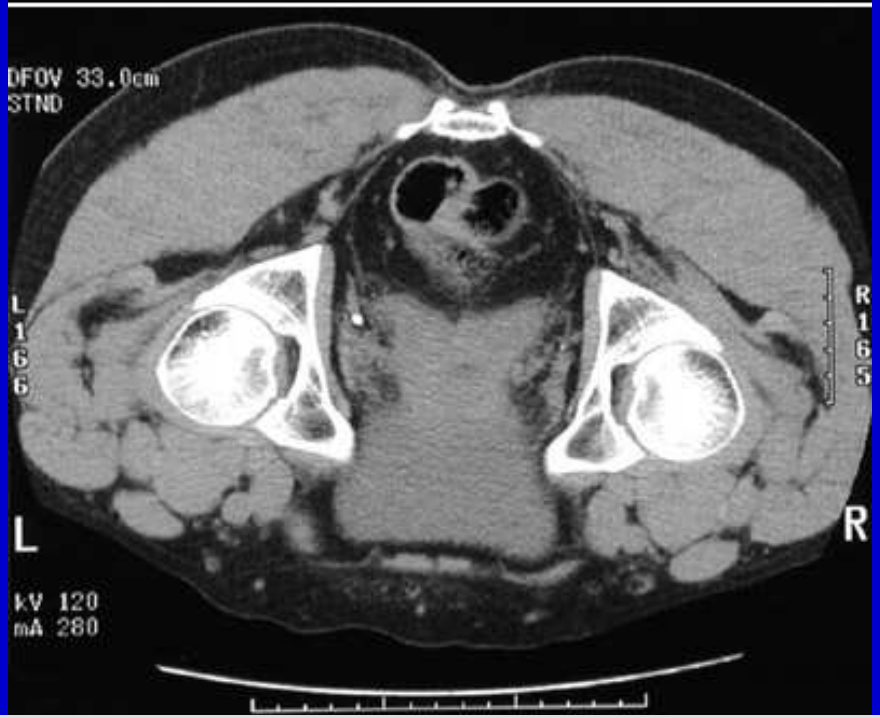
Korallenstein

korallenförmig gestalteter Ausgußstein des Nierenhohlsystems; v.a. als Kelchstein

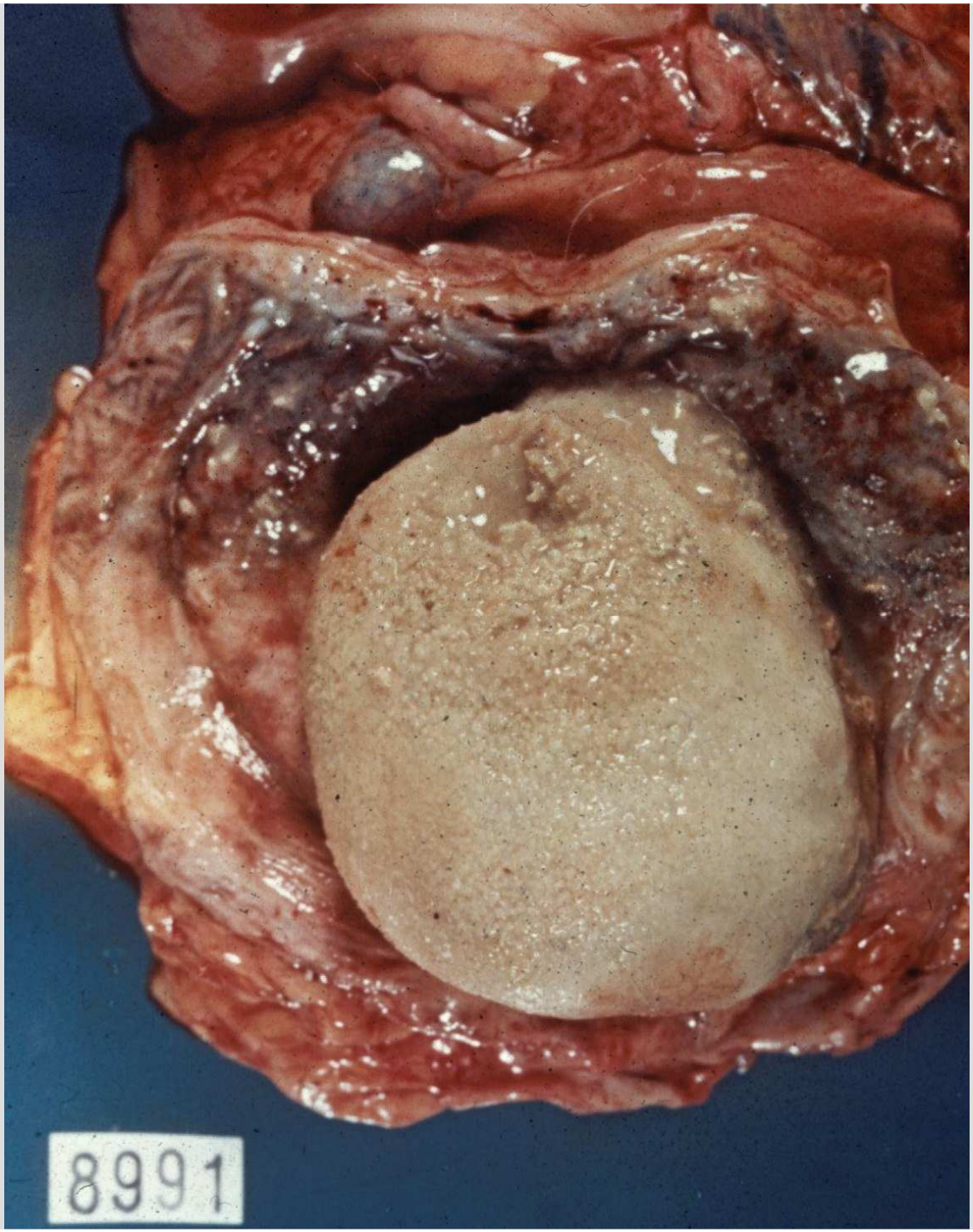




ureteral calculus - vesicoureteral junction



phlebolith - in soft tissue



Blasenstein

Entzündliche Läsionen

Pathogenese: kurze weibliche Urethra -> 10x häufigere Infektionen
Stase, Reflux
Urothel-Läsion (Dauerkatheter)
Keime (E.coli, Neisseria gonorrhoeae)
fehlende P_1-Blutgruppe verschont

1. Akute bakterielle Urozystitis

Pathogenese: Erregerquartett E.coli, Enterokokken,
Proteus, Staphylokokken
aszendierend, deszendierend
lymphogen, hämatogen
"steril": Clamydien, Trichomonas, Herpes simplex, Tbk
Nichtinfektiöse Ursachen
Diabetes mellitus,
Schwangerschaft, große Myomen
Harnabflußstörungen (Prostata Hyperplasie, Ca)
Fehlbildungen, Harnsteine, Kateterismus
Blasenlehmung, Analgetikaabusus
Schwermetal Verbindungen, Konkremente, Fremdkörper

Begünstigende Faktoren:

kongenitale Anomalien

Entzündungen der benachbarten Organe

Harnstauung und Harnretention

“**wo Retention, dort Infection**”

Traumen, chemische oder mechanische Irritationen

Allgemeinerkrankungen mit Resistenzverminderung

Makr.: hyperämische Rötung, Schwellung

Mikr.: seröse, hämorrhagische, eitrige

pseudomembranös-nekrotisierende

Symptomen: Entleerungsreiz

häufiger Harndrang (Pollakisurie)

Endschmerz, Urin trüb, Pyurie, Hämaturie

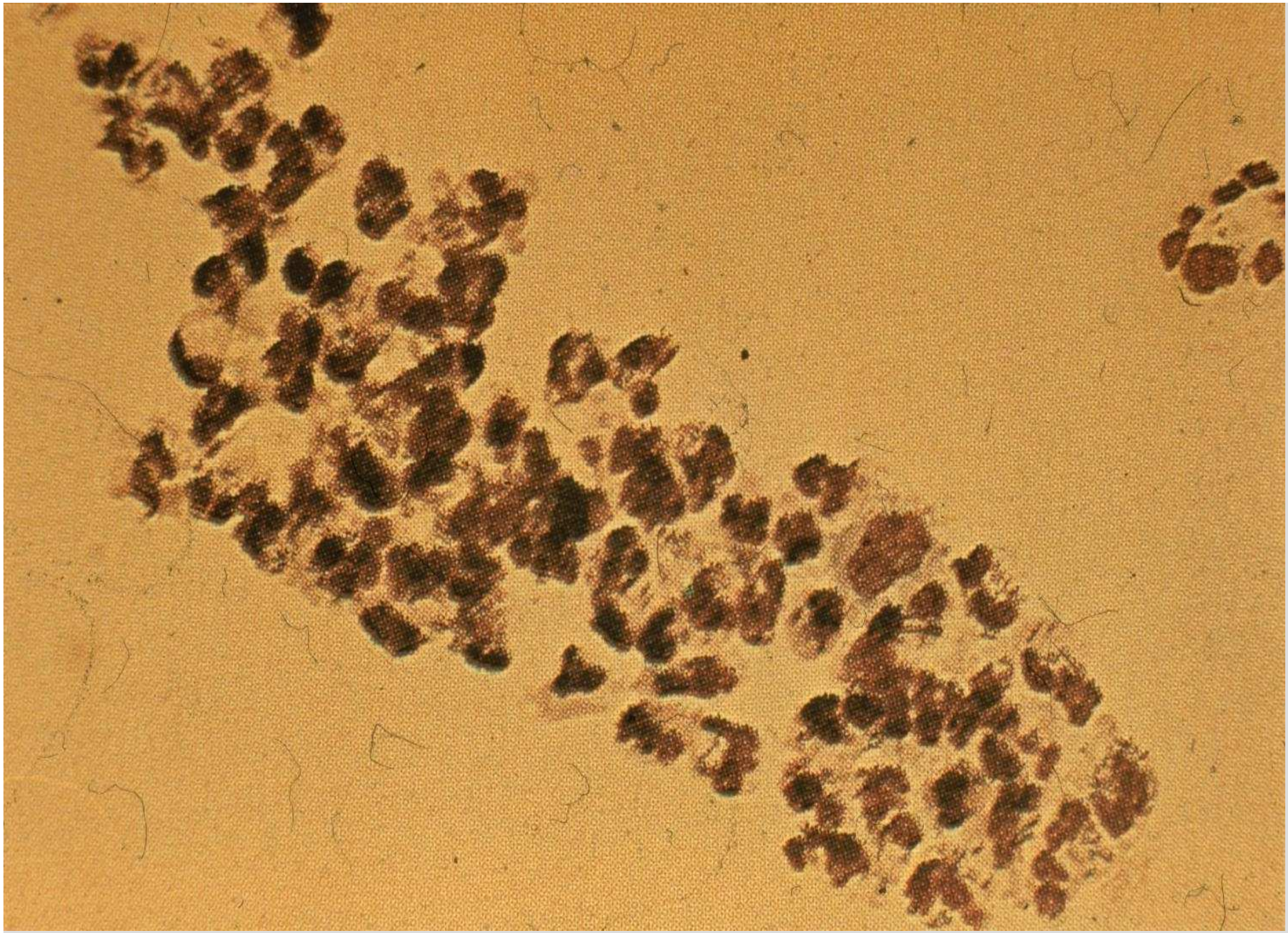
Komplikation: alkalische Harnreaktion

Bildung von Phosphatsteine

Trichomonas vaginalis im Urin

E.coli im Harn

Pilzfäden im Urin: Schwangerschaft, Diabetes, Tumor



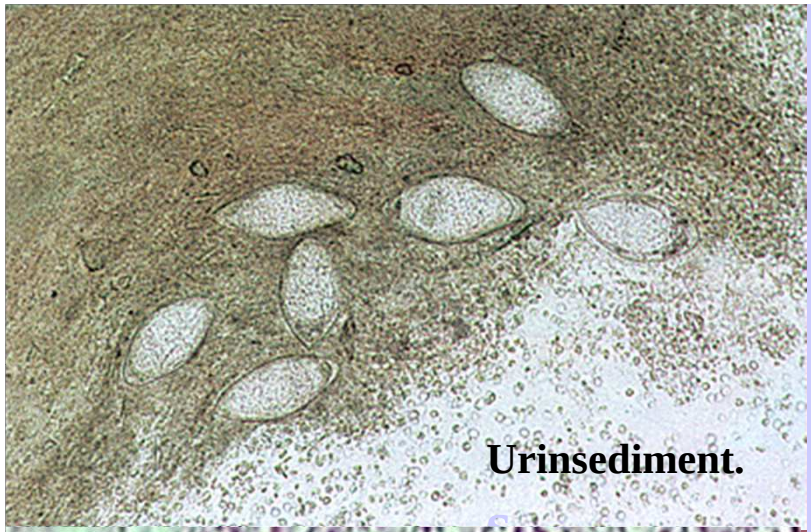
Leukozyten Zylinder -- Kernstrukturen meist nicht erhalten - Pyelonephritis

2. Chronisch-unspezifische Urozystitis

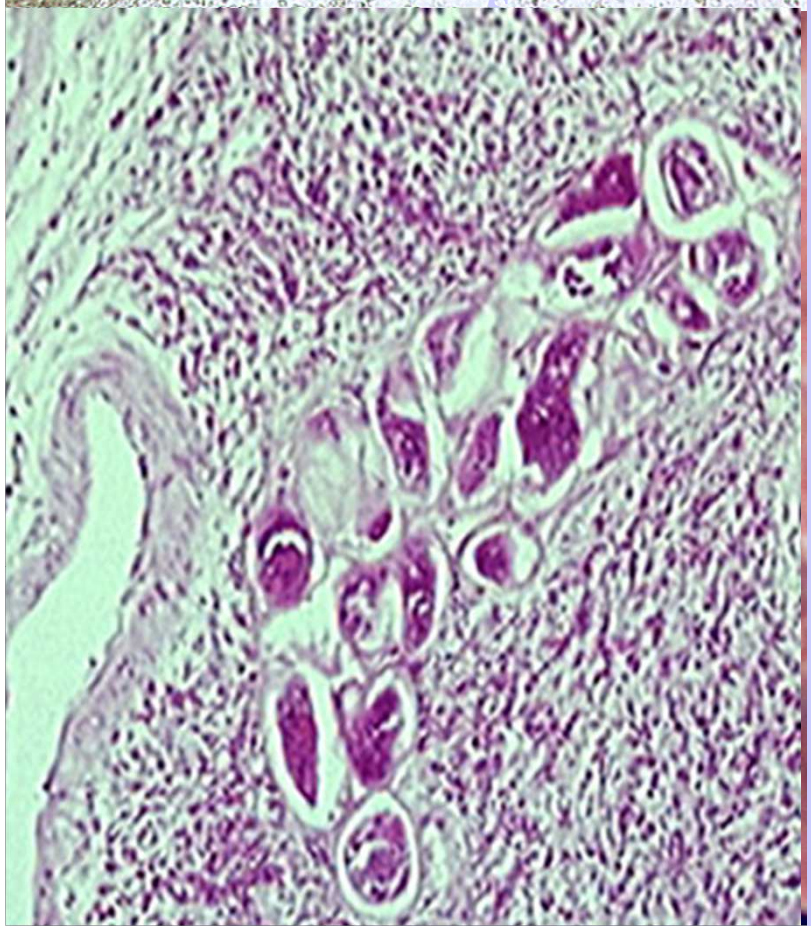
aus nicht ausgeheilten oder rezidiven akuten Entzündungen
Makr.: graurot
Mikr.: Granulation, Fibrose
chronische Entzündung
Epithelregenerate

3. Chronisch-granulomatöse Urozystitis

Urozystitis tuberculosa
kanalikulär-deszendierend, lymphogen aus Nierentuberkulose
durch Verkäsung ulzeriert
Bilharziosis urogenitalis (Schistosomiasis)
Makr.: polypoid-granuläre Schleimhaut
Mikr.: tuberkuloide Granulomen
im Zentrum Schistosomeneier
Schleimhaut Hyperplasie, Metaplasie,
Plattenepithelkarzinomen
Komplikationen: Ureterstenosen
Hydronephrose
Pyelonephritis



Urinsediment.



Schistosomiasis urogenitalis

Blasenbilharziose

im Nilgebiet als „Ägyptische Hämaturie“.

Infektionskrankheit in Tropen und Subtropen
Inzidenz nimmt weltweit zu aufgrund von
Bewässerungsprojekten
Dammbauten
derzeit ca. 300 millionen Infizierte

Schistosoma haematobium Infektion
führt zu chronischer Zystitis
granulomatös und polypös
Symptomen: Tenesmen
Hämaturie
Steinbildung
Harnleitererweiterung und
Hydronephrose
gelegentlich entwickelt sich
Blasenkrebs

Sonderformen der Urozystitis

- Urocystitis follicularis
  - follikelartige Lymphozyteninfiltrate
- Urozystitis cystica
  - Bildung von Epithelzapfen (Brunnsche Epithelneste)
  - sekundäre Zystenbildung
- Papilläre Urozystitis
- Cystitis calcarea
  - Infekt mit harnstoffspaltenden Bakterien
  - Bildung von NH_3, alkalisches Milieu
- Chronisch-interstitielle Urozystitis
- Malakoplakie
  - granulomatöse Entzündung mit Riesenzellen
  - Michaelis-Gutmann Körperchen (Kalk und Hämosiderin)
  - Ätiologie unbekannt, häufiger bei Frauen

ureteritis cystica

zystische subepitheliale Hohlräume die von einem mehrschichtigen Epithel augekleidet werden

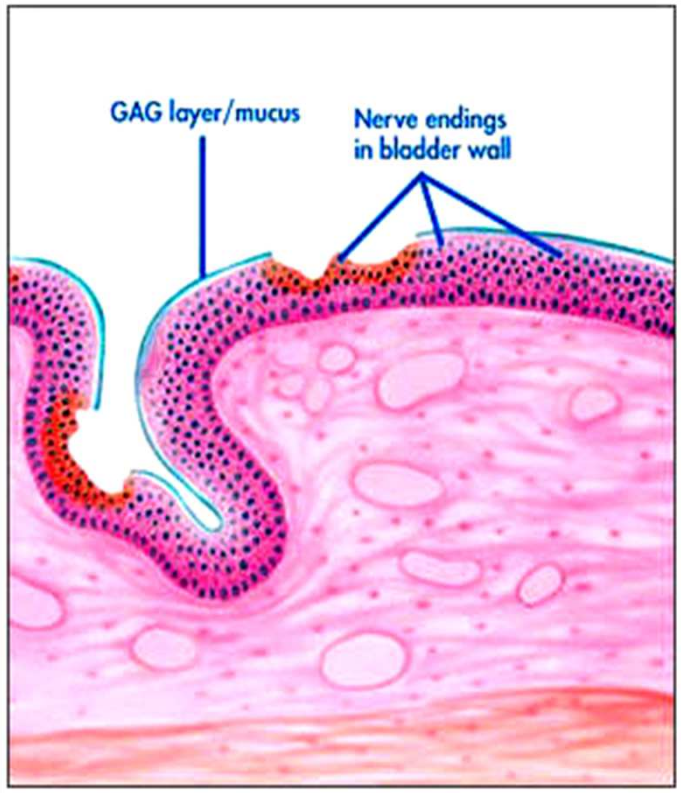
aus Brunn-Epithelnester

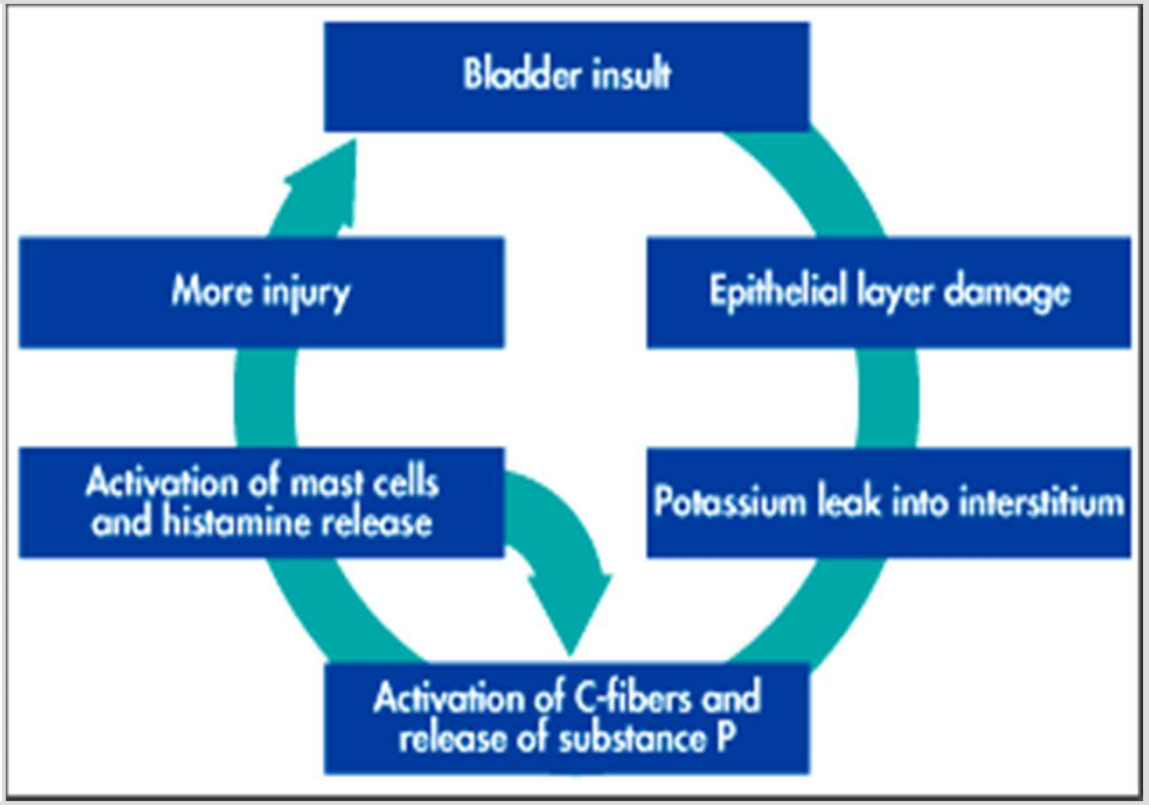
luminal normales Urothel

interstitiale Zystitis IC ein Syndrom mit

1.) neuralen, 2.)immunologischen und 3.) endokrinen Komponenten

Pathophysiologie :





Blasenverletzungen

Perforation bei penetrierenden Verletzungen

Rupturen bei stumpfen Traumen, besonders bei gefüllter Blase

Spontanruptur bei schweren Entzündungen

Neoplasien

Blasenlähmung

Zentralnervöse Ursachen = paralytische Blase

- Hirn- und Rückenmark Tumoren
- degenerative Erkrankungen (Tabes, multiple Sklerose...)

Periphär nervöse Ursachen

- Spina bifida, Neuritis (alcoholica), Bleivergiftung

Tumorartige Läsionen

1. Urethralkarbunkel

reaktive Entzündung von meatus externus älterer Frauen
Makr.:tumorartige blutende Schleimhautveränderungen
Mikr.: Granulationsgewebe, Plattenepithel Metaplasie

2. Condyloma accuminatum

HPV-6-induzierte Plattenepithel-Papillome im anogenitalen Bereich
Makr.: multiple warzenartige Tumoren
Mikr.: Hyperkeratose, Dyskeratose, Koilozyten
Kompl.: Riesenkondylom -> Plattenepithelkarzinome

Präkanzerosen

- Einfache Hyperplasie
  - mehr als 7 Zellreihen (basalzellähnliche Zellen)
- Urothelpapillom -papilläres Urothelkarzinom Grad 0
  - maximal siebenreihiger Urothel - Umbrellazellen
  - invertiertes Urothelpapillom
- Atypische Hyperplasie
  - gerötete Schleimhaut, Kernanaplasie, Mitosen = Dysplasie
- Carcinoma in situ
  - gerötete Schleimhaut, keine reichenartige Anordnung
    - polymorph-atypische Zellformen
    - suburothelial Angioneogenese

Neoplastische Läsionen

Urothelneoplasien

Ursachen: Benzidin, 2-Naphthylamin, 4-Aminodiphenyl
durch Sulfatierung, Glukuronisierung harngängig
durch Uringlucuronidase kanzerogen
Latenzzeit wenigstens 20 Jahre

Kokarzinogenesefaktoren: Zigarettenrauchen
Phenacetinabusus
chr.Entzündung: Dauerkatheter
Bilharziose

Balkan - Nephropathie (epidemische, chronische, nicht-destruierende interstitielle Nephritis)

abnormaler Tryptophanmetabolismus und gestörte zellvermittelte Immunität

Immunsuppression mit Cyclophosphamid

Molekularpathologie:

Allelverlust auf dem Chromosom 9q (Tumorsuppressorgen?)
17p (p53-Tumorsuppressorgen)

Allelamplifikation Chromosom 11q Bildung von FGF, Cyclin D

Allelverlust auf dem Chromosom 18q (DCC-Gen)
Zelladhesion aufhört

Urothelkarzinome - Transitionalzellkarzinome - Männer: Frauen = 4:1

- Papilläres Urothelkarzinom
  - papilläre Struktur
  - Anaplasie, invasives Wachstum
  - Grad I. 70% aller Harnblasenkarzinome
    - mehr als sieben Zellreihen
    - Verlust von Umbrellazellen
    - leichte Kernatypie
  - GradII. zunehmender Reihungsverlust
    - mäßige Zellatypie
  - GradIII Verlust der Epithelreihung
    - invasives Wachstum
    - intensive mitotische Aktivität
    - mehrkernige Tumorriesenzellen
- Solides Urothelkarzinom
  - pilzartiger, häufig exulzrierter, infiltrativer Tumor
  - zytologisch wie Grad II und III.
  - Leitsymptom: schmerzlose Hämaturie

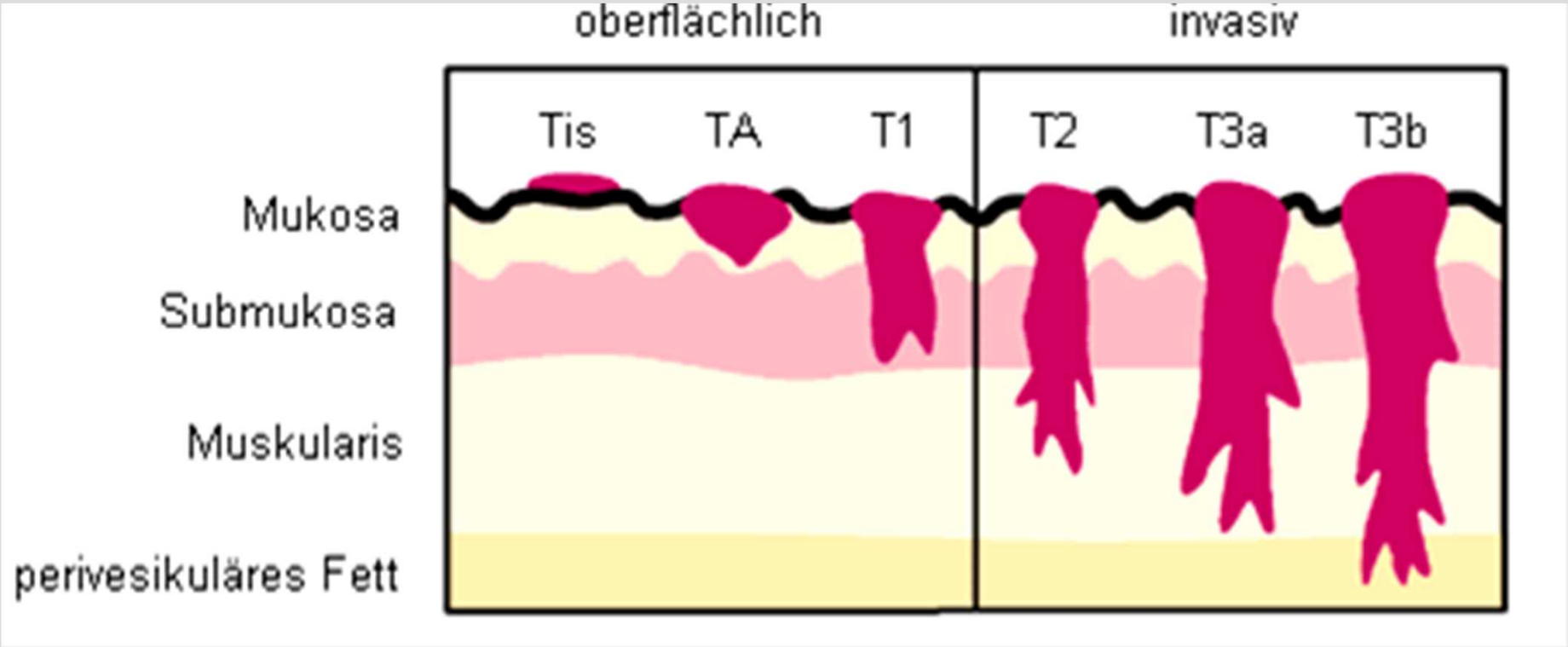
Komplikation: Harnstau

Metastasen

Molekulare Klassifikation der Transitionalzellkarzinomen

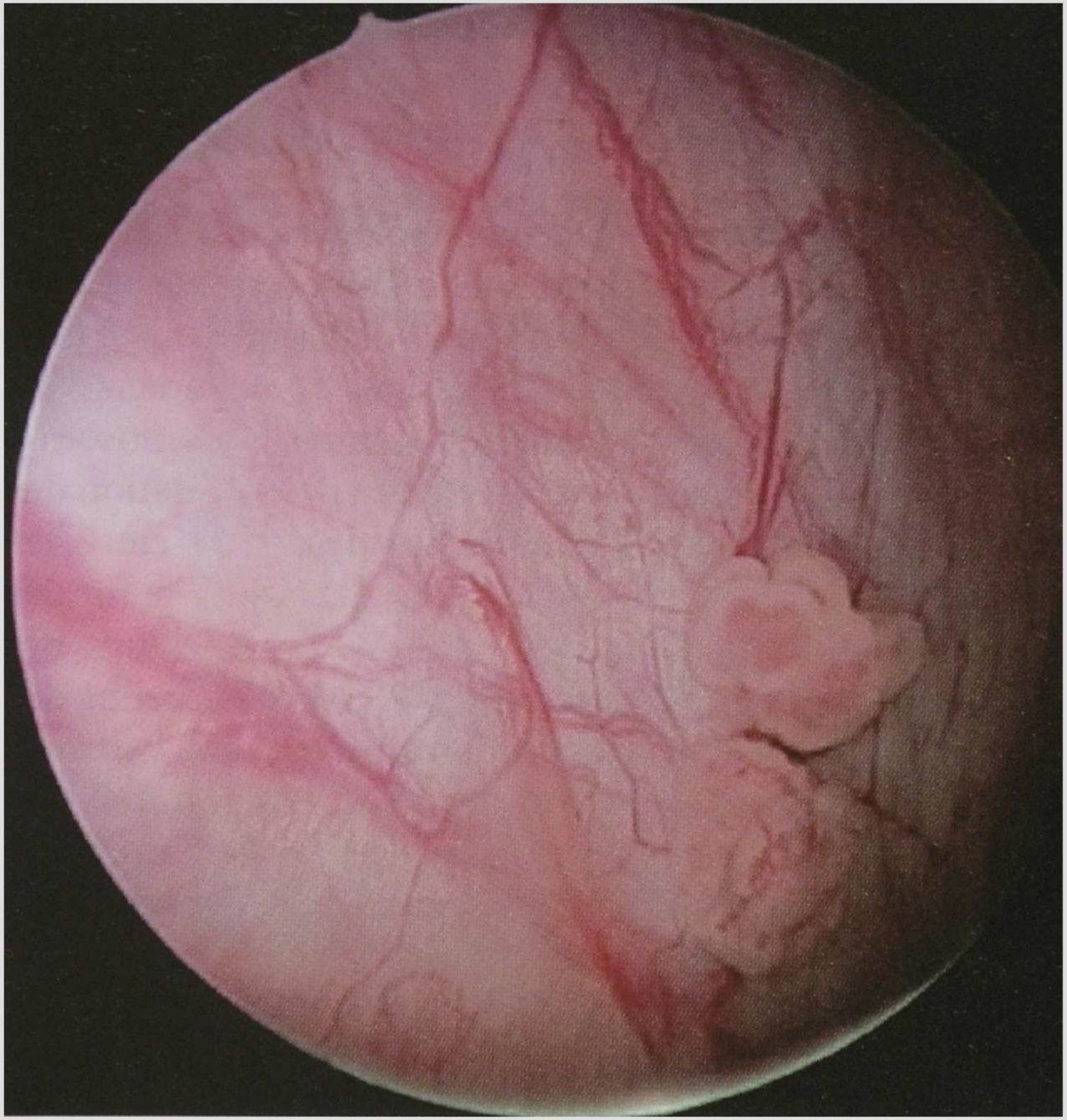
	Etiologie	
	Zigarettenrauchen	HPV Infektion
nicht infiltrierend Onkogenfehler	FGR3 (30%) HRAS PI3CA-Mutationen	
Muskulatur-infiltrierend	PTEN-, p16 RB1-Mutationen	p53/MDM2-Mutationen

FGFR3= fibroblast growth factor receptor
HRAS = Harvey Rat Sarcoma Viral Oncogene
PI3CA= PI3 kinase
PTEN = Phosphatase and tensin homolog
p16 = cyclin-dependent kinase inhibitor
RB1= retinoblastoma gene
p53 = tumorsuppressor gene
MDM2 = Mouse double minute 2 homolog = negative regulator of the p23



In der nicht-infiltrierenden Karzinomen sind haufig die Mutationen der „driver” Onkogene: FGFR3, PI3CA, und die HRAS Mutationen

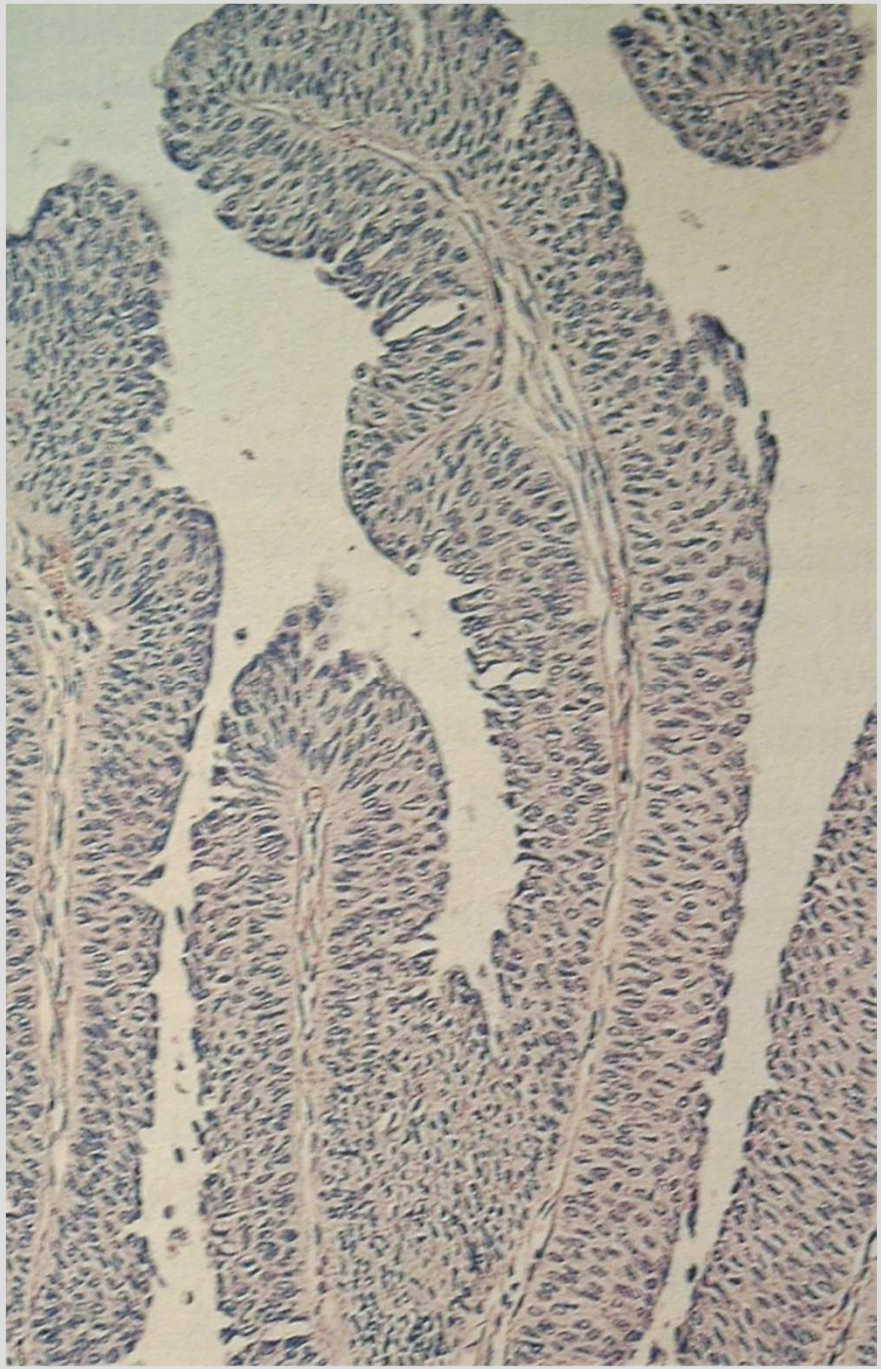
In der infiltrierenden Karzinomen dominieren die defekte von onkosuppressor Gene: PTEN, RB1 und die p16



zystoskopischer Blick in die Harnblase

zwei papilläre Tumoren sind in der ödematösen Harblasenwand

Dr.Zaak, München

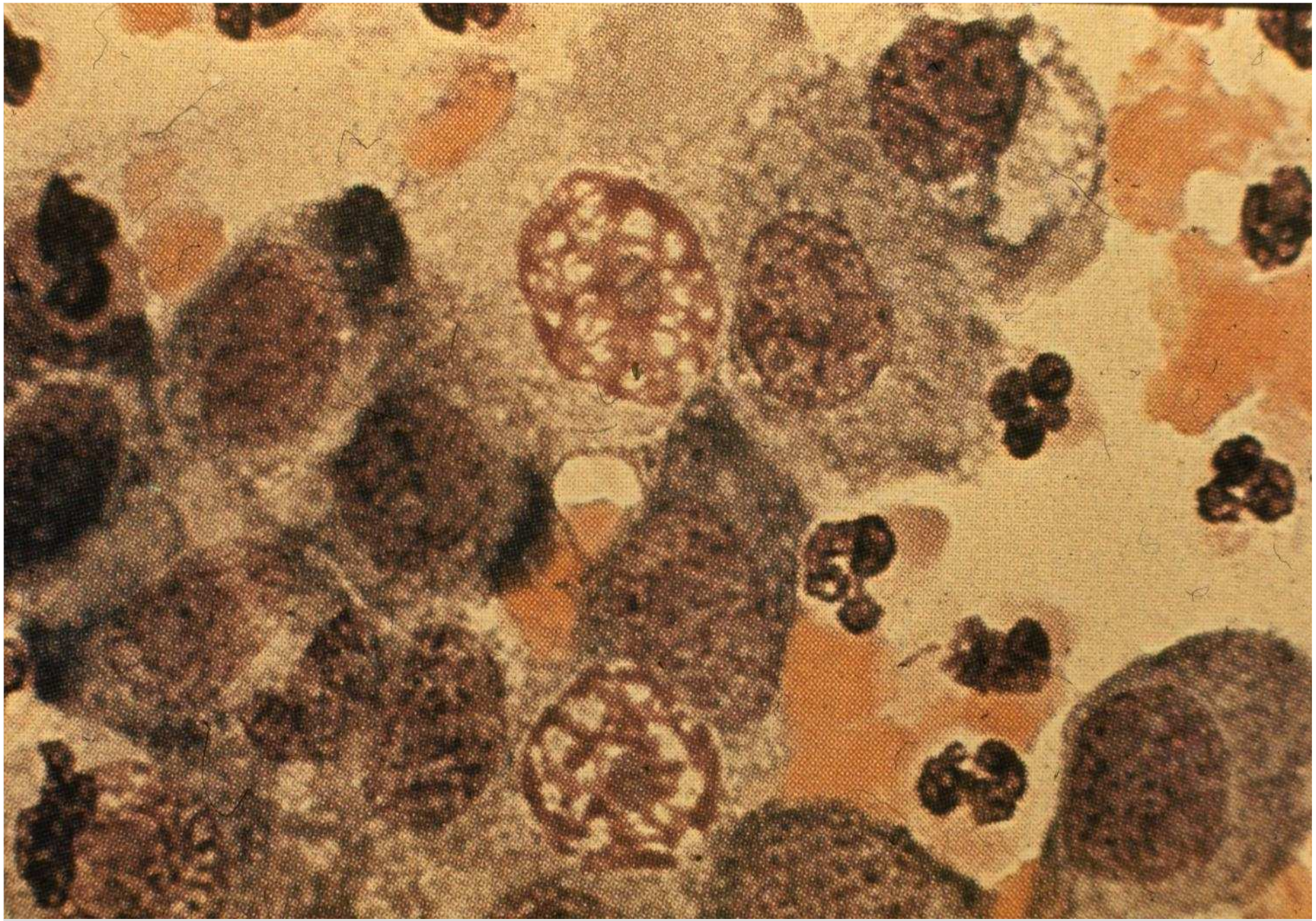


papilläres Urothelkarzinom Grad I.

schmale Stromenpapillen

mehr als siebenschichtiges Urothel mit geringen Atypien

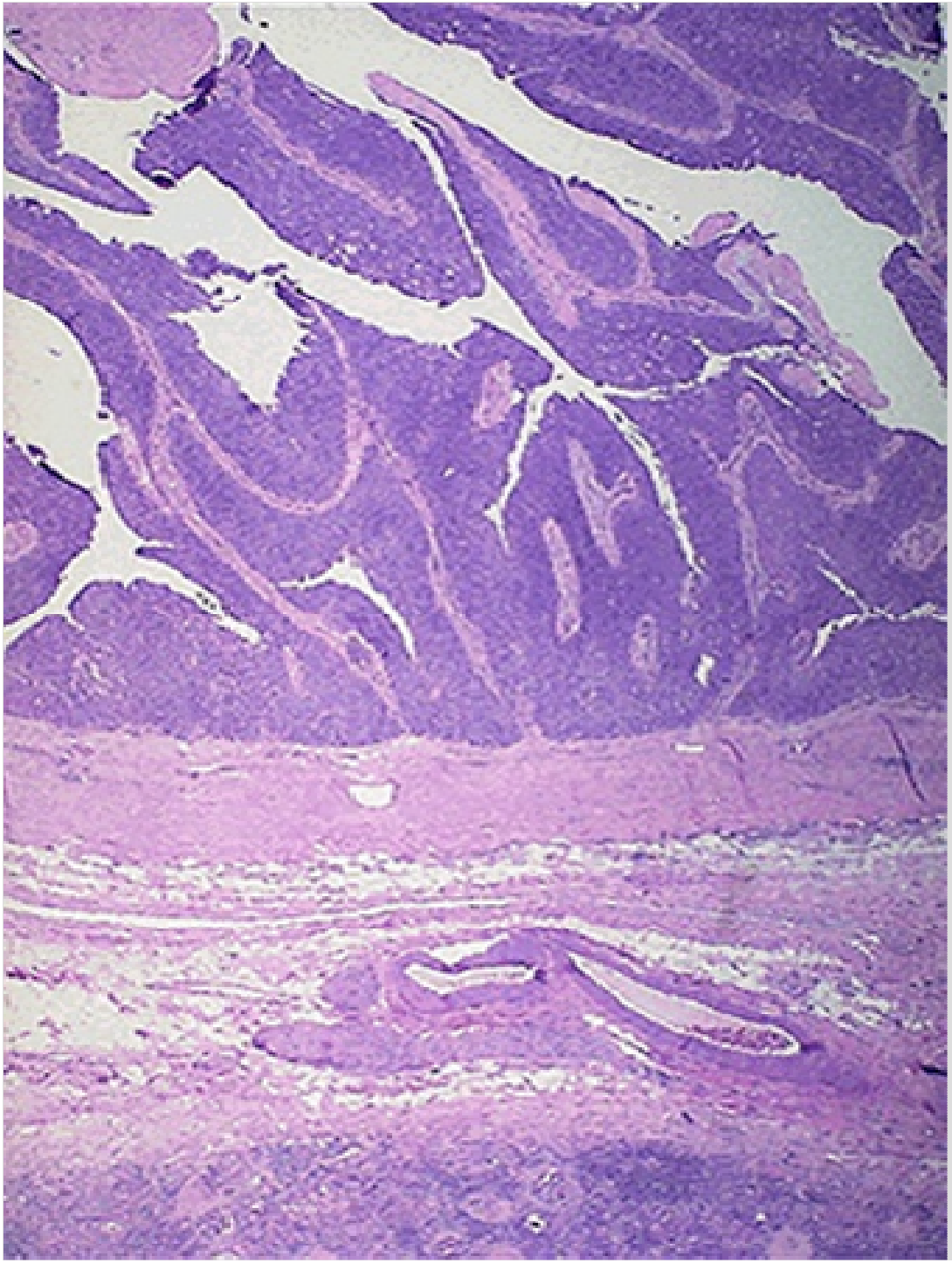
Tumorzellen im Urin

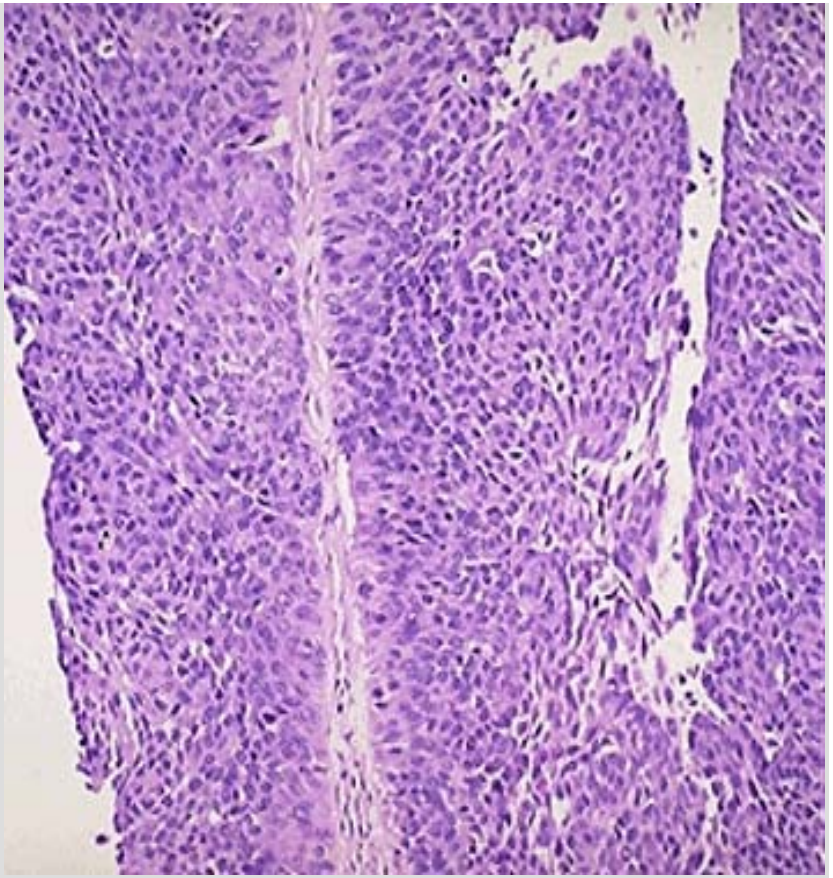


Tumorzellen im Harn

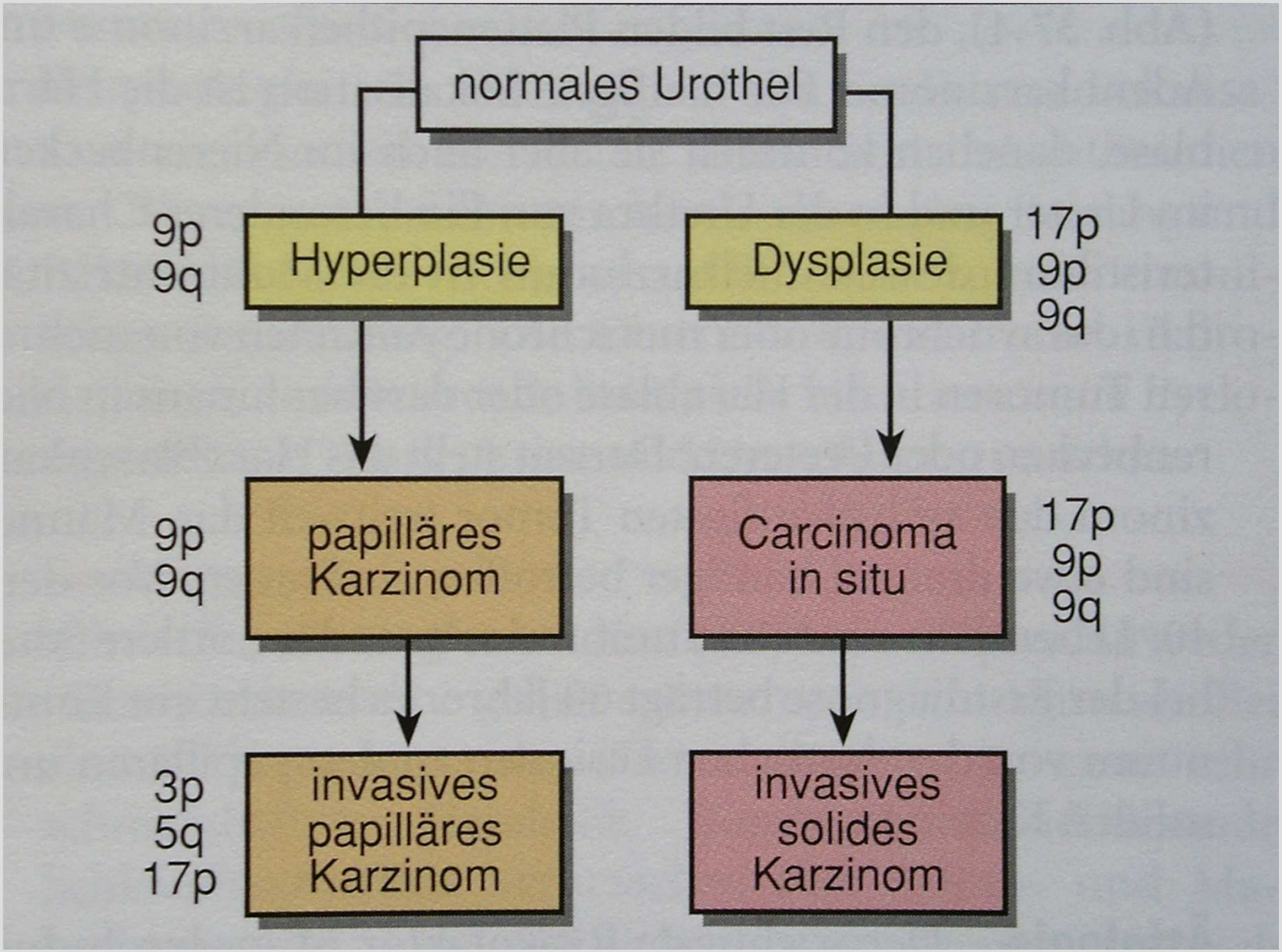
nach mehrjährigen Rauchen ein

transitionalzelliges Karzinom

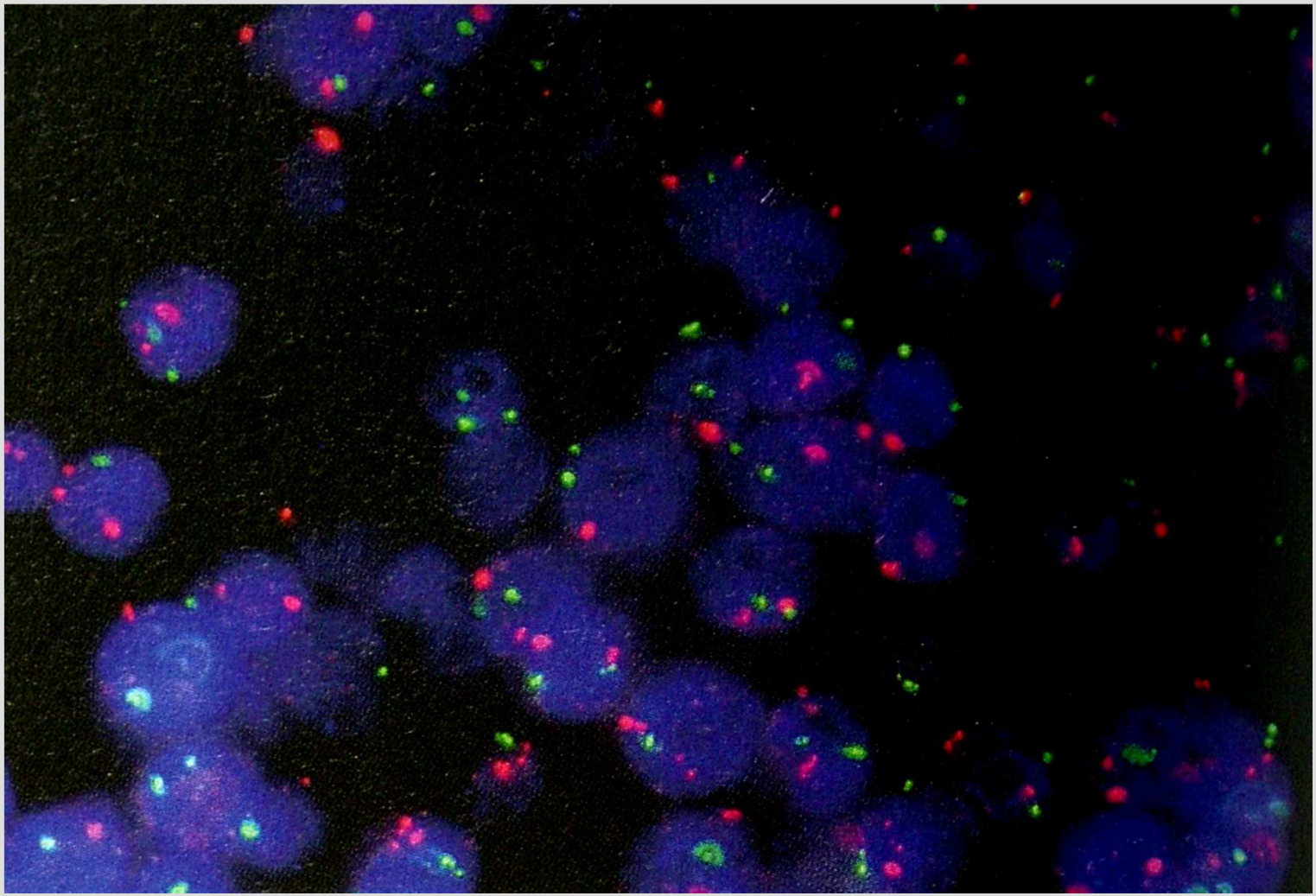




papilläres
Urothelkarzinom



schematische Darstellung der beiden möglichen Wege der Entwicklung des Urothelkarzinoms

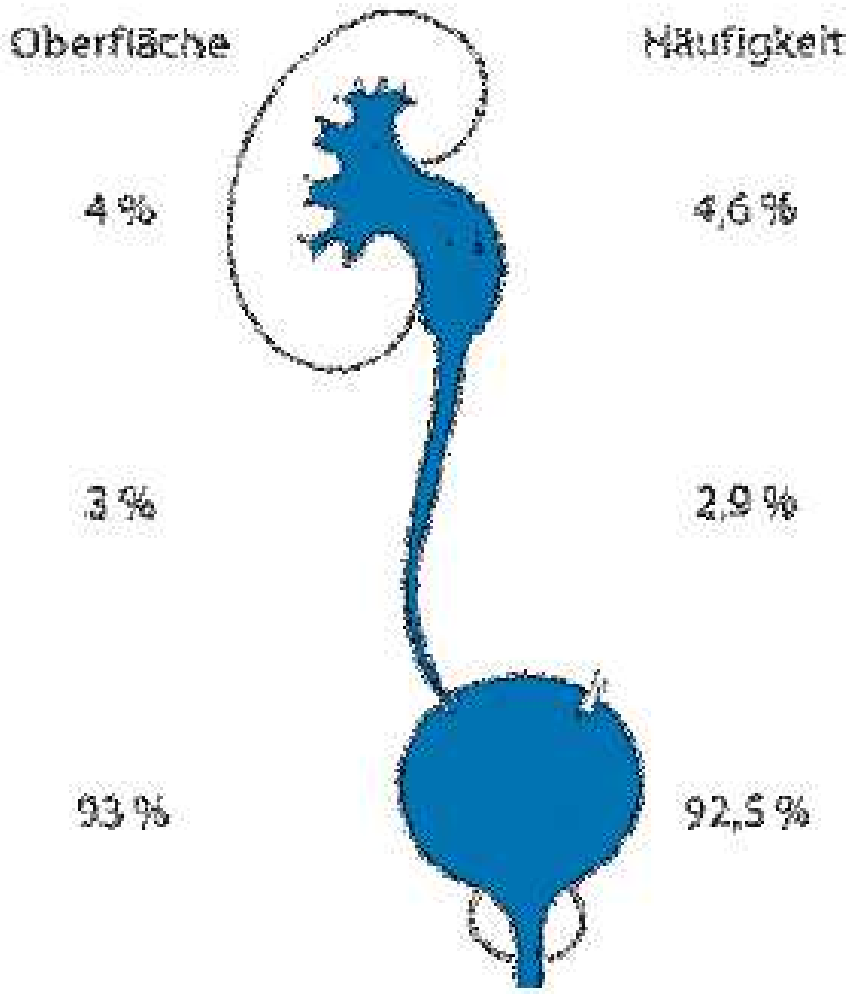


Zweifarben-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung an Interphasekernen einer Harnblasenspülflüssigkeit mit zwei Zentromerproben für Chromosom 9 (rot) und Chromosom 17 (grün)

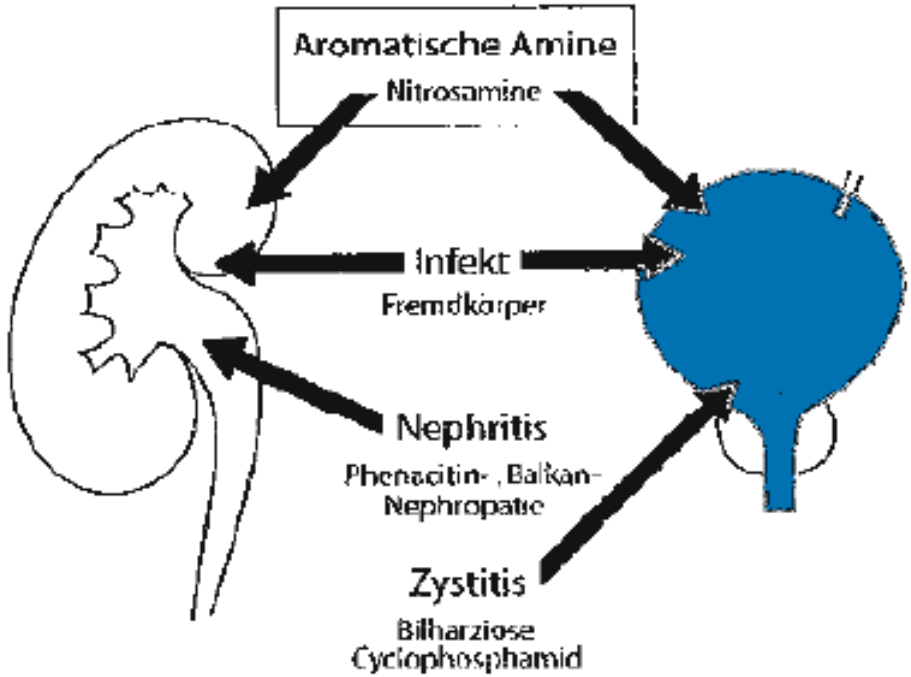
überwiegend 3 Signalen pro Zellkern als Zeichen einer Triploidie

Harnblasenkarzinom, geschätztes Erkrankungsrisiko in verschiedenen Berufsgruppen

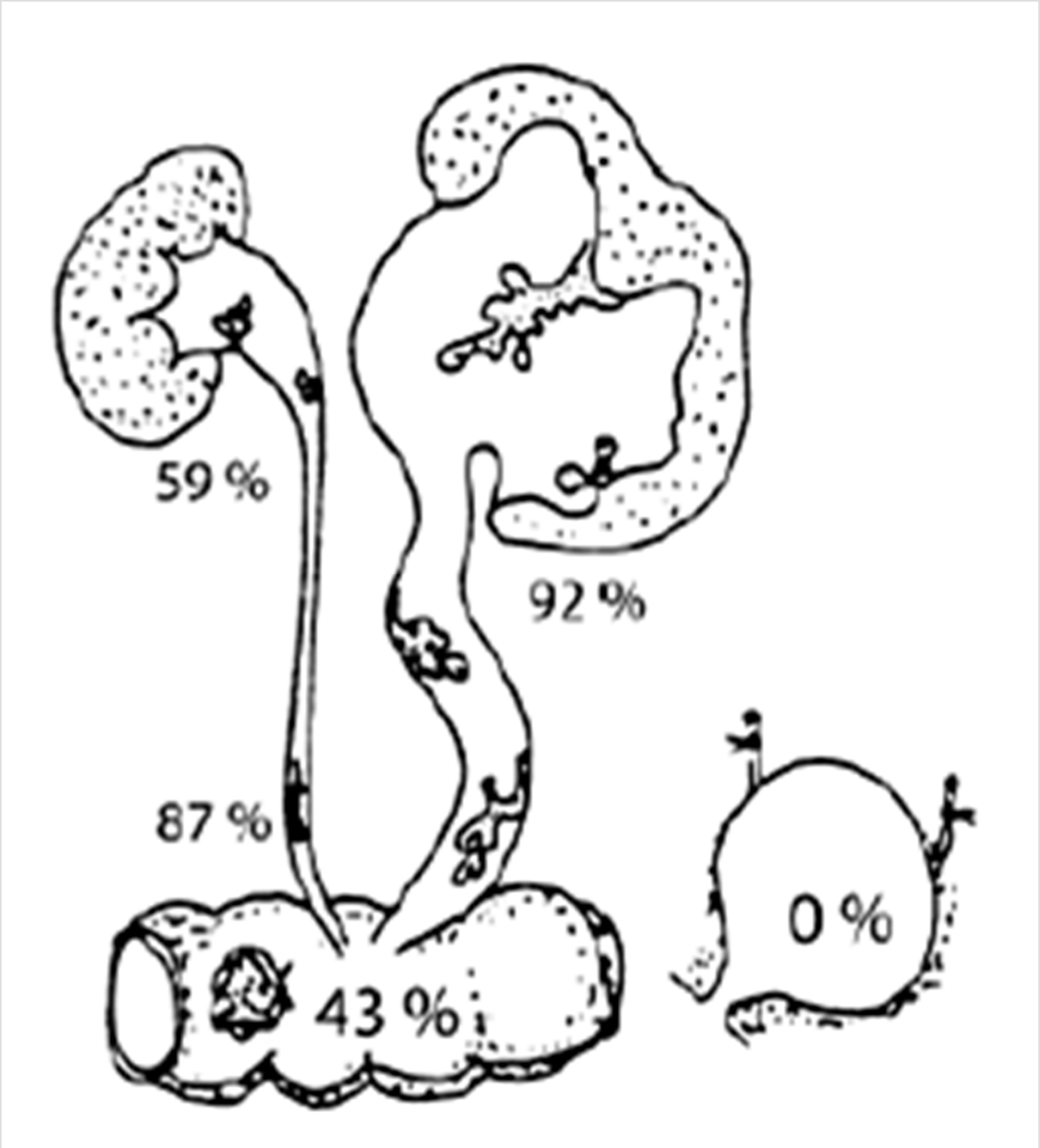
Beruf	Karzinogene	geschätztes maximales Risiko
Arbeiter in der Farbindustrie	β-Naphthylamin	12–50 ×
	Benzidin	12–50 ×
	4-Aminodiphenyl	12–50 ×
Textilweber	Farbstoffe?	6,5 ×
Arbeiter i. d. Gummi- u. Kabelindustrie	Antioxidantien	5 ×
Arbeiter i. d. Petroleumindustrie	Aromatische Rückstände	4,0 ×
Friseure	Farbstoffe?	4,9 ×
Arbeiter i. d. Lederindustrie	Farbstoffe?	2,6 ×
Maler (Farbspray)	Farbstoffe?	2,0 ×



Häufigkeit der urothelkarzinome in korrelation zur urothelialen Oberfläche



zusätzlicher Einfluss lokal wirksamer Noxen auf die durch aromatische Amine oder Nitrosamine bedingte Karzinogenese



Einfluss der Harnstauung auf die Häufigkeitsverteilung der Urothelkarzinome im Harnkontakt und Nachweis der fehlenden „Urospezifizität”

- 2-Naphthylamin
- Benzidin
- 4-Aminobiphenyl
- Dichlorbenzidin
- Orthodianisidin
- Phenacetin
- Chlornaphazin
- Cyclophosphamid

Medikamente

- 44-Methylen-2-chloranilin
- Auramin
- Magenta
- polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe

Blasenkarzinogene für den Menschen aus der Gruppe der aromatischen Amine

- Farbindustrie,
- gummiverarbeitende Industrie (Kabel u. a.),
- Gasproduktion in der Kohleindustrie,
- Kammerjäger,
- Laboratoriumsangestellte,
- Aluminiumindustrie,
- Textilfärbung, Textilindustrie,
- Druckindustrie,
- Kimonomaler,
- Friseure,
- Strahlenindustrie,
- Kunststoffindustrie.

Industriebereichen und Berufen wo die Beschäftigte besonders gefährdet sind

---

+ Zigarettenkonsum, chronische Entzündung, Steinleiden, Fremdkörper, Bilharziose, Balkannephropathie, chronisch interstitielle Nephritis (Phenazetinniere), Bestrahlung

---

Kaffe und künstliche Süßstoffe (Saccharin, Cyclamat) harmlos **Bierkonsum**, falls die Produktion nicht dem deutschen Reinheitsgebot unterliegt. **Trinkwasser** mit Chlor, Arsen, Nitrat: **15% Harnblasenkarzinomen, 7% Harnblasenkarzinomtoten**

Sonderformen

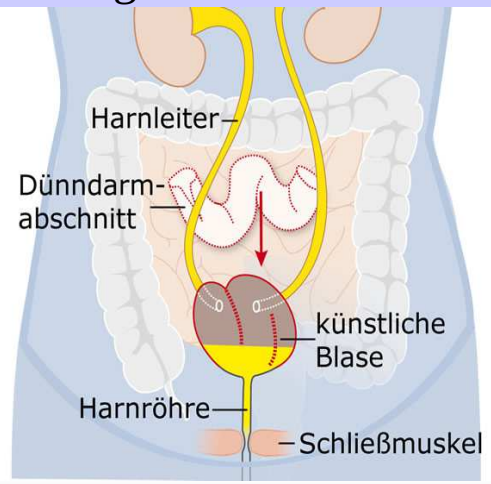
- Plattenepithelkarzinom - bei Bilharziosekranken
- Adenokarzinom - Urachuskarzinom
  - DDg: Prostata Adenokarzinom
- Rhabdomyosarkom - Botryoid Sarkom
  - traubenförmig polypoid

Komplikationen fortgeschrittener Blasenkarzinome T3/4

- Blutung/Blasentamponade
- Einschränkung der Blasenfunktion mit
  - Pollakisurie infolge Kapazitätsverlust
  - Algurie
  - Inkontinenz
- Infiltration benachbarter Organe
  - Harnröhre
  - Prostata
  - Nervenplexus
  - Darm

Ersatzblase

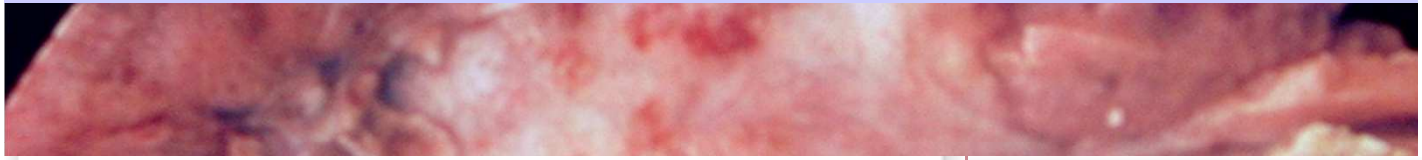
fals wegen Blasenkrebs oder Prostatakrebs die Harnblase vollständig entfernt ist
die Kontinenz wird durch die erhaltene Funktion des Blasenschließmuskels erreicht
der Patient soll jünger als 70 Jahre sein, weil sonst das Risiko der Inkontinenz groß ist

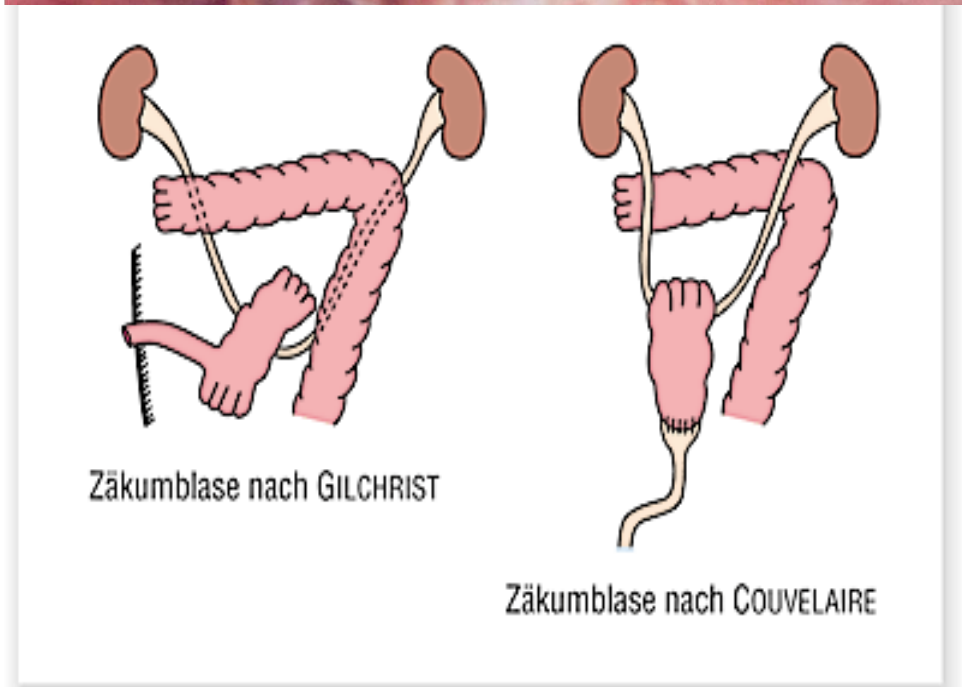


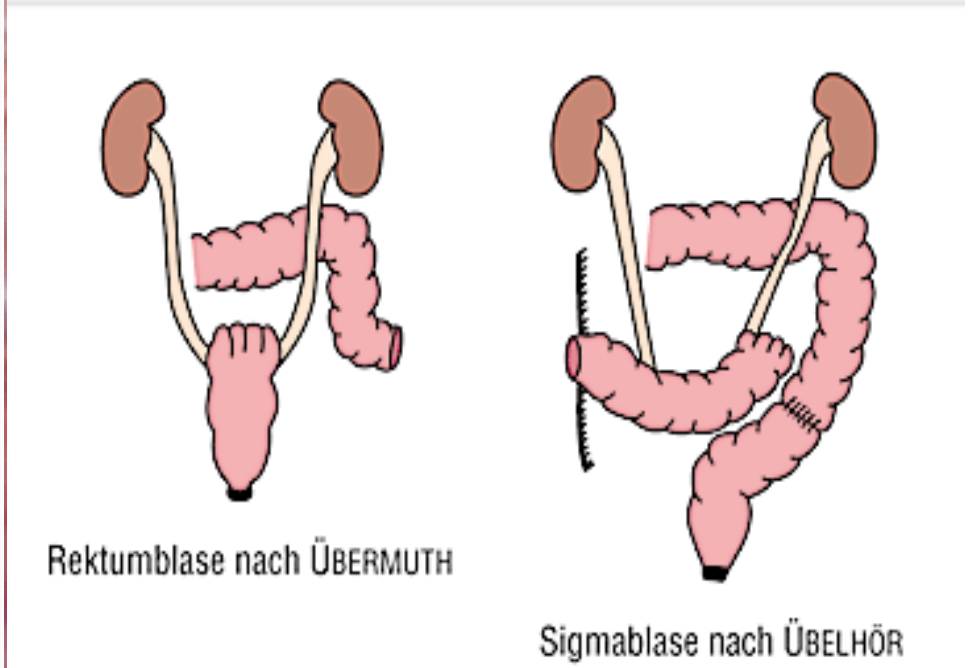
Dünndarmblase

Ersatzblase - ein aus der Darmkontinuität ausgeschalteter Dünndarmteil
gestieltes Transplantat zwischen die Harnleiter und die Harnröhre

Dickdarmblase







Ersatzblasen sind ein Pouch, ein Beutel
entweder aus Dick- oder Dünndarm
die Funktion ist die Zwischenlagerung von Urin

Neoblase

wird an der Stelle eingebaut, wo die ursprüngliche Blase war
und an die Harnröhre angeschlossen

Pouch

ist eine Neoblase mit Bauchdeckenanschluss

Urostoma

die Harnleiter werden in ein Stückchen Darm genäht
und durch die Bauchdecke nach außen geführt
diese Öffnung nennt man Stoma
der Patient ist inkontinent, d.h. läuft ständig Urin aus der Öffnung
Urin ist in einem Plastikbeutel gesammelt
ein Urostoma ist die einzige mögliche Harnableitung,
wenn noch Bestrahlungen erforderlich sind

Nebenwirkungen bei Pouch und Neoblase

metabolische Azidose, d.h. die Blase resorbiert aus dem Urin Stoffe, die von der Niere zur Ausscheidung vorgesehen sind
Ausgang verstopfung durch Schleimbildung
Harnsteine, aszendierende Infektion, Reflux
das Stoma des Pouch verändert sich mit der Zeit
die Öffnungen müssen neu angepasst werden
beim Nabelstoma des Pouch kann es zu Verengungen kommen
bösartige Neubildungen