

Der Hypophysenvorderlappen bei Nierenkrankheiten.
Bemerkungen zu Skubiszewskis Arbeit: Die Mikrophysiologie der
Hypophysis cerebri im 256. Bande dieses Archivs.

Von

Prof. Dr. W. Berblinger, Jena.

(Eingegangen am 27. Juni 1925.)

Meine 1920 mitgeteilten Befunde einer Zunahme der basophilen Hypophysenepithelien bei Nierenerkrankungen finden in der genannten Arbeit *Skubiszewskis* eine Bestätigung. Zu den Ausführungen von *Skubiszewski* muß ich aber doch einiges bemerken.

Ich berufe mich zum Teil auf die Fälle, die den Untersuchungen meines früheren Mitarbeiters *Hoeppli* zugrunde gelegt waren, wie auf neue 50 Beobachtungen von Nephrodystrophien, Nephritiden und Schrumpfnieren verschiedener Genese.

Auf Grund meiner immerhin nicht geringen Erfahrung auf dem Gebiete der Hypophysenpathologie darf ich auch zu den allgemeinen Beobachtungen *Skubiszewskis* Stellung nehmen, denen ich nicht in allem beipflichten kann.

Wenn man von der Pars tuberalis (*Biedl*) absieht, besteht die Hypophyse wesentlich aus zwei Teilen, der Neurohypophyse und der Prä- oder Adenohypophyse. Wie ich mehrfach dargelegt habe, kommt der Neurohypophyse keine *selbständige* Funktion zu, und was von manchen Autoren auf Grund entwicklungsgeschichtlicher und histologischer Feststellungen als Pars intermedia unterschieden wird, kann nicht als Stoffwechseldrüse mit besonderer funktioneller Eigenschaft der Adenohypophyse oder Wachstumsdrüse gegenübergestellt werden. An anderen Orten habe ich mich bemüht, zu zeigen, daß die Krankheitsbilder, welche als hypophyseogene gelten dürfen, mit aufgehobener, verminderter oder erhöhter Leistung des eigentlichen Vorderlappens erklärt werden können.

Darauf will ich jetzt nicht zurückkommen. Die sog. Pars intermedia umschließt auch, was ich immer wieder betont habe, die typischen chromophilen Elemente des Vorderlappens, und dieser enthält die bekannten Hauptzellen, die acidophil und basophil granulierten Epithelien.

Die Befunde von eosinophilen Adenomen oder Hyperplasien dieser Zellen zusammen mit Akromegalie ließen mit ausreichender Berechtigung

einen Zusammenhang zwischen diesem pathologischen Wachstum und einer gesteigerten Tätigkeit der Eosinophilen annehmen.

Das Auftreten hypertrophischer Hauptzellen bei der Gravidität, wie bei strukturellen Besonderheiten der basophilen Epithelien machen eine besondere, biologische Bedeutung dieser Bestandteile wahrscheinlich.

Bei den Erörterungen über die Pathogenese der Dystrophia adiposogenitalis hatte ich diese Vermutung schon ausgesprochen und deshalb bei den verschiedensten Krankheitsprozessen verfolgt. So kam ich auch zu der genannten Feststellung einer Basophilenvermehrung bei bestimmten Nierenleiden. Offenbar hat sich *Skubiszewski* (S. 403) meinen Überlegungen angeschlossen. So ausführlich das Literaturverzeichnis seiner Arbeit ist, so wenig wird von *Skubiszewski* im Text auf die Literatur eingegangen. Berücksichtigt ist hauptsächlich nur eine fremdsprachliche Veröffentlichung von *Gliniski* aus dem Jahre 1913, die aber gegenüber den grundlegenden Untersuchungen von *Erdheim* und *Stumme* aus dem Jahre 1909 an Bedeutung zurücktritt.

Diese beiden Autoren haben zuerst die Entstehung der Eosinophilen aus Hauptzellen bewiesen, dafür Gründe angeführt, deren sich auch *Skubiszewski* bedient. Tatsächlich findet man in den Acidophilen des menschlichen Hirnanhanges keine Kernteilungsfiguren, wohl aber in den hypertrophischen Hauptzellen, die ich zuerst (1914) experimentell hervorgerufen habe, was wesentlich später durch einen Japaner *erneut* beschrieben worden ist. So bestätigt also *Skubiszewski* bereits Bekanntes. Wenn er aber unter Berufung auf sein Material (Gruppe 5a, S. 406) erklärt, die Hypophyse von Neugeborenen und Säuglingen (erste Lebensmonate) enthalte keine eosinophilen Zellen, man könne gerade hier die Entstehung eosinophil-granulierter Epithelien aus Hauptzellen beweisen, so ist dies zweifellos ein Irrtum. Bei 7—9 Monate alten Föten findet man schon Eosinophile im Vorderlappen, und das gleiche gilt für Neugeborene. An der Entstehung der Eosinophilen aus Hauptzellen wird dadurch nichts geändert. Auch die von *Skubiszewski* angeführte Ansicht *Gliniskis* muß ich für unrichtig erklären, daß in der Hypophyse von Erwachsenen wie Kindern mit den Schwangerschaftszellen übereinstimmende Zellformen physiologischerweise vorhanden wären. Freilich trifft man in jedem Hirnanhang im Vorderlappen neben äußerst plasmaarmen Hauptzellen — den sog. nackten Kernen — Zellen mit reichlicherem Plasma an. Aber sie unterscheiden sich auch dann von den Schwangerschaftszellen, die *Erdheim* in allen morphologischen Einzelheiten beschrieb. Dagegen treten unter pathologischen Bedingungen (Hypothyreosis, Athyreosis, Blastome) hypertrophische Hauptzellen auf (*Zuckermann, Berblinger*), die wir von den Schwangerschaftszellen nicht mehr unterscheiden können, und insofern allerdings sind die Elemente,

die regelmäßig während der Schwangerschaft entstehen, nichts absolut Spezifisches.

Was *Skubiszewski* von den basophilen Epithelien sagt, deckt sich mit den bisherigen Anschauungen. Auch die Basophilen entstehen aus Hauptzellen, und von der granulafreien Zelle zur basophil-gekörnten gibt es Übergangsstufen — die Übergangszellen von *Kraus*, den *Skubiszewski* freilich nicht nennt. Wenn ich mit *Skubiszewski* darin übereinstimme, daß bei bestimmten Nierenveränderungen die Basophilen relativ, aber auch absolut vermehrt sind, so bin ich über das Auftreten derselben Zellen im Hinterlappen doch abweichender Ansicht. Es sind in der Tat basophile Vorderlappenepithelien und nicht Elemente der Pars intermedia, welche in der Neurohypophyse liegen. Doch sieht man dies nicht nur zusammen mit einer Vermehrung der Basophilen im Vorderlappen, sondern recht regelmäßig auch bei Zuständen von Hirndruck. Die Anordnung und Ausbreitung der basophilen Elemente vom Vorderlappen zum Hinterlappen machen es unmöglich, in diesen Fällen das Vorkommen der Zellkomplexe auf Gewebsaberrationen (*Dieckmann*) zurückzuführen. Bei geeigneter Färbung erkennt man auch topische Beziehungen zwischen untergehenden Basophilen und gewissen Pigmenten der Neurohypophyse. Man wird daran denken, daß das Auftreten der Basophilen an diesen Orten auch Ausdruck verzögerten Zelluntergangs bei gleichzeitig gesteigerter Basophilenbildung sein kann. Damit verbinde ich die schon früher geäußerte Ansicht, daß das „Inkret“ der Basophilen wenigstens zum Teil über Bahnen der Neurohypophyse, wenn auch in chemisch veränderter Form, dem Zwischenhirn und dem Liquor zugeleitet wird, während wir für die Eosinophilen und Hauptzellen die Inkretabgabe unmittelbar ins Blut annehmen. Mit dem Vorgang der Sekretabgabe hat sich nun *Skubiszewski* besonders befaßt; er kommt zu Ergebnissen, die mich befremden, gerade wenn ich die zum Beweis dienenden Zeichnungen *Skubiszewski*s kritisch betrachte.

Daß die Granula in den Epithelien der morphologische Ausdruck einer sekretorischen Zelltätigkeit sind, wird man gerne einräumen, ebenso daß das Schwinden der Granula vorübergehenden oder endgültigen Stillstand der Sekretion bedeuten kann. Aber wohin werden die Granula ausgestoßen? *Skubiszewski* beschreibt den Austritt kugelartiger Gebilde zwischen Zelle und Capillarwand und findet die gleichen Gebilde im Capillarlumen. Die Abb. 3 und 4 der Arbeit *Skubiszewski*s zeigen eine Anhäufung der Granula in dem Zellabschnitt, welcher der Capillare zugekehrt ist, in der Abb. 3 sieht man aber auch ein Auseinanderrücken der Epithelien, das Artefakt sein muß. Die Lagerung von Plasmagranula in pericapillären Räumen ist mir wohl bekannt, mit der notwendigen Zurückhaltung habe ich schon 1913 darauf hin-

gewiesen. Entspricht dies aber dem Prozeß der physiologischen Sekretion, haben wir hier nicht eine Verlagerung der Granula infolge von Pressung der Hypophyse vor uns, die schwer vermeidbar ist, wie immer man auch das Organ aus der Sella entfernt? Für meine Befunde kann ich eine Zellschädigung mit kolloider Entartung nicht ganz ausschließen.

Ich bestreite nicht, daß das Sekret (Inkret) der Eosinophilen in die Vorderlappencapillaren gelangt, jedoch *Skubiszewski's* morphologische Analyse des Sekretionsvorganges kann mich nicht voll überzeugen, auch widerstrebt mir die Deutung, daß die feinsten Granula die Anfänge der Sekretbildung, die größeren Körnchen das fertige Sekret darstellen, welches, wie sich *Skubiszewski* ausdrückt, sich in die „Capillare hineindrängt“. Das Sekretionsprodukt der Eosinophilen bezeichnet *Skubiszewski* als kolloidähnlich.

Schwer verständlich sind *Skubiszewski's* Ausführungen über den Sekretionsvorgang in den basophilen Zellen. Es ist hier von „Nucleolen“ die Rede, welche sich nach der Kernmitte verschieben, schließlich den ganzen Zellenleib einnehmen. Die „Nucleolen“ sollen zusammenfließen und sich am Rande der Zellen „festsetzen“. Nach den zugehörigen Figuren scheinen sich diese Gebilde nicht wie chromatische Kernbestandteile zu färben, erinnern sie an Vakuolen, wie sie in den Basophilen nach Extraktion von Fettkörpereinschlüssen im Plasma zurückbleiben.

Das Sekret der Basophilen ist nach *Skubiszewski* flüssig. Es tritt wahrscheinlich in diesem Aggregatzustande über in die Blutbahn, soll sich unter Umständen auch, stark färbbar mit Hämatoxylin, zwischen den Epithelien finden.

Wie andere hält auch *Skubiszewski* die Basophilen für eine von den Eosinophilen funktionell verschiedene Zellart. Die Pars intermedia soll außer dem Kolloid auch faserige, zwischen den Basophilen gelegene Massen „produzieren“. Solche habe ich außer bei Mängeln der histologischen Technik nie gesehen. Menge des Kolloids und Epithelgranulationen mit kolloider Umwandlung verhalten sich so, daß ich mit *Kraus* in dem Kolloid der Cysten ein „Exkretionsprodukt“ erblicke.

Darin pflichte ich *Skubiszewski* bei, daß die beiden Typen von Chromophilen etwas Verschiedenes darstellen, daß alle drei Zellformen des Vorderlappens auch in der sog. Pars intermedia vorkommen. Bei welcher Art von Nierenveränderungen konnte nun *Skubiszewski* die von mir festgestellte Basophilenzunahme bestätigen, und wie erklärt er diese?

Unter den 97 Fällen, die sich S. 406 zu Gruppen geordnet finden, kommen 9 auf „chronische parenchymatöse Nephritis“, 23 auf „Nephritis interstitialis genuina“. Es ist ein Mangel der Arbeit, daß für die Fälle keine Angaben über Alter, Geschlecht, Zustand der endokrinen Drüsen und Todesursache gemacht werden.

Unter Nephritis interstitialis genuina versteht *Skubiszewski* offenbar die Schrumpfnierenform, die man meist als Nephrocirrhosis arteriosklerotica (maligne Nierensklerose) bezeichnet, denn er spricht von „bedeutend verkleinerten und veränderten Nieren“, erwähnt linksseitige Herzhypertrophie, große Harnmengen bei niedrigem spezifischem Gewicht und bei geringer Eiweißausscheidung.

Die interstitielle Nephritis kann *Skubiszewski* nicht im Auge haben, da bei dieser die Störungen in der Nierentätigkeit meist geringfügig sind. Das Hervorgehen von Schrumpfnieren aus der genannten Form von Nierenentzündung ist auch noch unbewiesen.

Skubiszewski meint also die Form angiosklerotischer Schrumpfnieren, einen *primär sicher nicht entzündlichen* Prozeß, der an den Arteriole und Vasa afferentia beginnt, das ganze Organ befällt.

Bei anatomisch veränderten Nieren fand ich in 66,7% der Fälle eine deutliche, in 31,1% eine erhebliche Zunahme der basophilen Epithelien. *Hoeppli* hat die Nierenveränderungen genau analysiert, nach formalpathogenetischen Gesichtspunkten geordnet. Auch er bestätigt die Basophilenvermehrung, konnte aber keine gesetzmäßigen Beziehungen zwischen der Basophilenmenge und der Art der Nierenveränderung, der Blutdruckhöhe, dem Reststickstoff, der Herzhypertrophie, den urämischen Erscheinungen aufdecken. Auch bei jugendlichen Nierenkranken tritt die Basophilenvermehrung auf. Sie fehlt bei reinen Parenchymdegenerationen und akuten Stadien der Glomerulonephritis. Wenn *Hoeppli* bemerkt, daß bei chronischer Glomerulonephritis, bei entzündlicher Schrumpfniere, bei Amyloiddegeneration der Niere, bei Amyloidschrumpfniere die Basophilenvermehrung stärker hervortritt als bei angiosklerotischer Schrumpfniere, so finde ich dies durch neue Beobachtungen bestätigt. Eine Zusammenstellung der neuen Befunde will ich an dieser Stelle unterlassen. Die Erklärung für die Basophilenzunahme vermochten weder *Hoeppli* noch ich zu geben. An einem Zusammenhang zwischen Blutdrucksteigerung und erhöhter Inkretwirkung seitens der Hypophyse hatten wir anfänglich gedacht.

Die experimentelle Erzeugung von Schrumpfnieren gelang mir bei uranvergifteten Ratten nicht, vielleicht ist es möglich, nach *Emmerich* und *Domagks* Angaben Schrumpfnieren durch Röntgenbestrahlung hervorzurufen, und den Einfluß auf den Hypophysenvorderlappen zu verfolgen.

Man muß sich aber von vornherein darüber klar sein, daß die Basophilen der Kaninchenhypophyse von denen des Menschen abweichen. Vielleicht führt der Tierversuch nicht weiter.

Skubiszewski meint eine Deutung für die Basophilenvermehrung geben zu können. Er hebt die blutdrucksteigernde, die Nierengefäße erweiternde und harntreibende Wirkung der Hypophysenextrakte (*Mag-*

nus und Schaefer) hervor und erklärt die Polyurie als Folge der gesteigerten Tätigkeit der auch an Zahl vermehrten basophilen Epithelien. Auf diese bezogen wäre also eine „Überfunktion“ der Adenohypophyse anzunehmen.

Die Basophilenvermehrung steht außer Frage, weniger gesichert ist, ob damit eine erhöhte Tätigkeit unter allen Umständen verbunden sein muß, liegt aber im Bereich des Wahrscheinlichen.

Dem Erklärungsversuch *Skubiszewskis* steht jedoch entgegen, daß man auch ohne Polyurie oder Pollakisurie, auch bei schwerer Urämie mit Oligurie deutliche Basophilenvermehrung feststellen kann. Sie fehlt bei den Nephrodystrophien, den Nephrosen mit stark verminderter Harnausscheidung, was sich zugunsten der genannten Anschauung anführen läßt. Extrakte, aus der sog. Pars intermedia und dem Hinterlappen gewonnen, bewirken Herabsetzung der Wasserausscheidung und Erhöhung der Harnkonzentration. Bei der Herstellung solcher Extrakte müssen auch Vorderlappenanteile mit zur Verarbeitung gekommen sein. Wenn man sich also der Ansicht von *Skubiszewski* anschließen will, muß noch ergänzt werden, daß die gesteigerte Bildung von diuretisch wirksamen Stoffen durch die Basophilen die Wirkung der antidiuretischen Stoffe aufhebt, wenn nicht übertrifft. Diese soll übrigens ausbleiben, wenn eine *organisch* bedingte Konzentrationsstörung vorliegt (*Leschke*), oder nach Hemmung der Diurese durch Pituitrin folgt Steigerung mit Rückkehr zur Norm.

Skubiszewskis Deutung bedarf dieser von ihm übersehenen Hypothese, immerhin würde dann durch die Tatsache der Basophilenzunahme bei Nierenkrankheiten die Bedeutung der basophilen Epithelien etwas klarer geworden sein. *Skubiszewski* betitelt seinen Aufsatz: Die Mikrophysiologie der Hypophyse, er ist aber mit morphologischer Methode zu den Schlüssen über das pathologisch-physiologische Gesehen gelangt.

Literaturverzeichnis.

Berblinger, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1913, 1914, 1923; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1920; Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1920; Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1921; Zentralbl. f. Gynäkol. 1923; Med. Klinik 1924; La Medicina Germ. Hisp.-Americana. 1925. — *Dieckmann*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1924. — *Hoeppli*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 1921.