

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg.
Direktor: Prof. Dr. Fahr.)

Beitrag zur Histologie der ausgleichenden Nierenvergrößerung.

Von
Dr. Otto Süchting.

(Eingegangen am 26. Juli 1929.)

Solange sich Forscher mit der ausgleichenden Vergrößerung der Nieren beschäftigen, solange besteht auch ein Streit darüber, ob diese Vergrößerung nach dem Typus der Hyperplasie oder dem der Hypertrophie vor sich geht. Dabei wirkt verwickelnd, daß die beiden Begriffe der Hyperplasie und der Hypertrophie insofern nicht scharf umrisse sind, als einige Forscher sie nur auf das Verhalten der größeren Bestandteile, im Fall der Niere also der Glomeruli und Tubuli, anwenden, andere auch auf das Verhalten der einzelnen Zellen, aus denen diese Teile bestehen.

Was nun das Verhalten der Glomeruli und Tubuli in der ausgleichend sich vergrößernden Niere betrifft, so gewinnt in neuerer Zeit die Annahme einer bloßen Größenzunahme, also einer Hypertrophie, mehr und mehr an Boden. So findet sich die Angabe, daß — wenigstens nach Beendigung der Wachstumszeit — keine Vermehrung der Nephren bei der kompensatorischen Hypertrophie stattfindet, in den Arbeiten von *Ribbert, Eckardt, Grawitz* und *Israel, Debenedetti, Wolff, Thorel, Aschoff, Tilp, Goldzieher* und *Mackai*; auch *Lubarsch* entscheidet sich bei den Fällen jenseits des Säuglingsalters für das Vorliegen reiner Hypertrophie. Man kann zwar im Tierversuch (verschiedene Tiere) Bilder deutlicher und sogar überwiegender Hyperplasie erhalten, wenn die ausgleichende Nierenvergrößerung in die physiologische Wachstumszeit fällt, und *Ribbert, Eckard, Galeotti* und *Villa-Santa* sprechen in solchen Fällen von hyperplastischer Vergrößerung. Es dürfte jedoch schwierig sein, hierbei die kompensatorische Vergrößerung von jener Größenzunahme zu trennen, die, wie *Leichtenstein* und neuerdings *Arataki* feststellten, auf der physiologischen Vermehrung der Nephren in der Säuglings- und Wachstumsperiode beruht.

Im Sinne einer Hypertrophie bewerteten *Galeotti* und *Villa-Santa* eine Verlängerung der Kanälchen, deren Vorkommen auch *Jores* mit

Sicherheit behauptet, während *Lubarsch* diesen Befunden Zweifel entgegenbringt.

Im Gegensatz zu allen genannten *Forschern* setzen sich *di Paoli* und *Kümmell* für das Vorliegen einer Hyperplasie, auch bei Erwachsenen ein. Im gleichen Sinne bewertet *Jores* die Beobachtung von Aussprossungen an Harnkanälchen, denen er auch eine funktionelle Bedeutung zuschreibt.

Erst gegen Ende meiner Untersuchungen stieß ich auf eine neuere Arbeit von *Arataki* aus dem Wistar Institute of Anatomy and Biology. *Arataki* hat wie ich (s. u.) an weißen Ratten experimentiert und kommt auf Grund von ausgedehnten Untersuchungen zu sehr ähnlichen Ergebnissen wie ich. Er findet gleichfalls die Nephren nicht vermehrt, dagegen die Durchmesser von Glomeruli und Tubuli vergrößert. Wertvoll für die Brauchbarkeit meiner Untersuchungen sind seine Angaben über Zahl und Größe der einzelnen Nierenbestandteile in verschiedenen Lebensaltern. Danach besteht während des geschlechtsreifen Alters keine unbedingte, aber doch eine solche Konstanz dieser Größen, daß sie uns bei unseren Untersuchungen berechtigt, eine Niere mit der 6 Wochen früher entnommenen anderen desselben Tieres in Vergleich zu setzen.

Gegenüber den zahlreichen Beobachtungen an Glomeruli und Tubuli finden sich nur sehr spärliche Angaben über das Verhalten der einzelnen Parenchymzellen bei der kompensatorischen Nierenvergrößerung. *Ribbert* glaubte eine Vergrößerung der Tubulus- und Kapsel-epithelien feststellen zu können, *Wolff* fand in den Kanälchen eine erhebliche Zellvergrößerung und vielleicht eine ganz geringfügige Zellvermehrung.

Im folgenden habe ich versucht, auf Grund exakter Zählungen und Messungen unter anderem auch in der Frage zu Aufschlüssen zu gelangen, wie sich die einzelne Parenchymzelle zur Größe des Gesamtorgans verhält.

Ausgleichend vergrößerte Nieren lassen sich an weißen Ratten leicht und rasch durch Entfernung der einen Niere erzeugen.

Um eine Niere herauszunehmen, schnitt ich an der lateralen Kante der Lumbalmuskulatur ein, eröffnete das Bauchfell in etwa $1\frac{1}{2}$ cm Länge und entnahm die Niere nach einmaliger Unterbindung des gesamten Hilusstranges; das Bauchfell wurde dann mit Seide genäht und Haut und Muskulatur mittels 2—3 Klammern aneinandergebracht. Die Operation wurde in Äthernarkose vorgenommen und von sämtlichen Tieren ohne merkliche Störungen überstanden. Nach einigen Tagen waren die Ratten vollständig erholt. 11 Ratten wurden operiert. Die Tiere, Männchen und Weibchen, befanden sich sämtlich in geschlechtsreifem Alter.

Nach 1—2 Monaten wurden die Tiere durch Äther getötet. In allen Fällen fand sich eine beträchtliche Vergrößerung der verbliebenen Niere gegenüber der herausgenommenen, zuweilen auf das Doppelte, in einem Falle auf mehr als das Doppelte (dieses Tier war trächtig). Die Nieren

wurden gewogen, nachdem sie eine Woche in Formalin gelegen hatten und das Kapselfett sorgfältig entfernt war. Die Gewichte sind also nicht absolut, sondern nur als Vergleichszahlen zu verstehen und zu verwerten.

Übersicht.

Nierenpaar	XI	nicht gewogen	1040	60	Tage post operat.
	I	desgl.	1150	52	„ „ „
	II	„	1050	52	„ „ „
	III	„	1105	52	„ „ „
	VI	455	825	30	„ „ „
	VIII	545	775	30	„ „ „
	X	492	870	30	„ „ „
	IV	717	1010	43	„ „ „
(trächtig)	V	670	1375	43	„ „ „
	VII	535	845	43	„ „ „
	IX	420	730	43	„ „ „

Allgemein sah man ohne weiteres makroskopisch, daß die vergrößerte Niere die zugehörige normale in jedem Ausmaß, nach Länge, Breite und Dicke übertraf; auf dem Schnitt war eine Verbreiterung sowohl der Rinde wie des Markes deutlich. Nimmt man an, daß die vergrößerte Niere in ihren sämtlichen Verhältnissen der normalen entspreche, d. h. ihr in stereometrischem Sinne „ähnlich“ sei (der makroskopische Eindruck rechtfertigte durchaus diese Vermutung), dann ist mit dem Verhältnis der Volumina der kleineren und der größeren Gesamtniere auch das Verhältnis einzelner einander entsprechender Teile gegeben. Diese Überlegung gab die Richtung an für die histologische Bestimmung der hier in Betracht kommenden Größen.

Um dünne Gewebsschnitte zu erhalten, erwies sich die übliche Paraffineinbettung doch als notwendig, obwohl *Eckardt* ausdrücklich auf die Fehlerquellen aufmerksam macht, die derartigen Untersuchungen aus dem Schrumpfen der Organe bei der Bearbeitung entstehen. Bei einiger Vorsicht lassen sich solche aber fast ganz vermeiden, wie die Messung der Organe vor und nach dem Einbetten ergab. Um auf alle Fälle die zu vergleichenden Nieren ganz gleich zu behandeln, goß ich sie, je zwei zusammengehörige, in einen Block und hatte damit auch die Gewähr genau gleicher Schnittdicke. Schnitte von $5\text{ }\mu$ erwiesen sich als dünn genug, um Verwechslungen zwischen über- und nebeneinanderliegenden Zellen, z. B. an Kanälchenlängsschnitten, vorzubeugen und auch die Zellmembranen mit wünschenswerter Schärfe erkennen zu lassen. Für Zählungen, z. B. von Glomeruli, empfand ich die gewöhnliche Hämatoxilin-Eosinfärbung angenehmer, für Messungen eine bloße Hämatoxilinfärbung, welche die Membrana propria und die Zellgrenzen sehr zart und bestimmt hervortreten läßt.

Beim Betrachten der gefärbten Präparate mit bloßem Auge fiel an jedem Nierenpaar sofort eine deutliche Blässe der größeren Niere auf. Der Gedanke lag nahe, daß daran die Verteilung der Zellkerne auf einen größeren Raum, mithin ein Auseinanderrücken der Zellkerne durch Vergrößerung der Zellen schuld sei, und führte so schon jetzt zu der Vermutung, daß eine Hypertrophie ohne bedeutende Zellvermehrung vorliege. Mit dem Mikroskop suchte ich dann nacheinander über Zahl, Größe und Kernzahl der Glomeruli, Durchmesser der Kanälchen und endlich die Größe der einzelnen Kanälchenepithelzellen Aufschluß zu erhalten.

1. Die Glomeruli liegen in der Ratteniere, wenn die Kapseln eng sind, oft recht wenig augenfällig in dem umgebenden Parenchym.

Eine genaue Auszählung wurde daher erst möglich, nachdem ich ein schmales Rechteck aus dünnem Draht als Zählkammer ins Okular des Mikroskopes gebracht hatte. Durch dieses aufs Präparat projizierte Rechteck, welches bei der angewandten Okular-Objektiv-Kombination der Breite der Rinde entsprach, konnte man nun die Rinde abschnittsweise hindurchführen und dabei die Glomeruli genau auszählen. Um kleinere Zahlen zu erhalten, benutzte ich Nierenquerschnitte (Vergleiche an Längsschnitten hatten das gleiche Ergebnis). Bei der Zählung erwies sich die Zahl der Glomeruli im Schnitt der normalen und im Schnitt der vergrößerten Niere praktisch als gleich.

Beispiel (Nierenpaar VI): Zahl der Glomeruli auf einem Querschnitt (hier wie auf allen folgenden Tabellen ist die normale Niere mit a, die zugehörige kompensatorisch vergrößerte mit b bezeichnet):

Niere a	Niere b
171	168
167	170

Die Zahl der Kanälchen läßt sich naturgemäß schwierig oder gar nicht direkt ablesen. Im groben Bau und Verlauf der Kanälchen hatte sich jedenfalls nichts geändert, Aussprossungen waren nirgends festzustellen, und so darf man wohl annehmen, daß mit der Anzahl der Glomeruli auch die Anzahl der zugehörigen Kanälchen während der Vergrößerung die gleiche geblieben ist.

2. Sollten nun die Glomeruli trotz Gleichbleibens ihrer Zahl an der Vergrößerung der Niere teilhaben, so mußten sie gewachsen sein. Mit einer Zeißschen Meßskala im Okular ließen sich bei starkem Objektiv die Glomerulusdurchmesser hinreichend genau ausmessen. Verwertet wurden dafür nur die größten Glomeruli, von denen anzunehmen war, daß ihr Mittelpunkt im Schnitt liege, und unter diesen wieder möglichst runde. Größter und kleinster Durchmesser dieser Glomeruli wurden einzeln gemessen. Die Zahlen beziehen sich auf Teilstriche der Skala.

Da es sich überall nur um gegenseitige Verhältnisse handelt, habe ich darauf verzichtet, absolute Angaben in Millimetern zu machen.

Beispiel aus Nierenpaar I:

a	großer	kleiner	Durchmesser	b	großer	kleiner	Durchmesser
	22	19			31	22	
	25	15			34	18	
	24	19			27	19	
	19	17			29	23	
	24	21			22	22	
	18	14			34	19	
	21	16			29	21	
	23	18			25	19	
	22	16			32	21	
	27	24			32	20	
	27	23			25	23	
	27	12			28	20	
	28	12			32	22	
	23	20			26	22	
	23	15			26	22	
	30	15			27	22	
	31	17			29	28	
	22	16			23	17	
	22	18			29	22	
	24	14			27	24	
	482	341			567	426	

Durchschnitt: 24,1 17,05 28,35 21,3

Die Tabelle, in der die Maße von je 20 Glomeruli des Nierenpaars I gegenübergestellt sind, zeigt deutlich die größeren Werte in der vergrößerten Niere.

Ähnlich verhalten sich die Durchmesser der Glomeruluskapseln:

Beispiel aus Nierenpaar VII:

a	großer	kleiner	Durchmesser	b	großer	kleiner	Durchmesser
	30	19			30	23	
	29	20			31	25	
	33	20			29	24	
	27	26			28	26	
	27	24			29	27	
	31	25			31	28	
	30	23			30	23	
	29	26			29	27	
	25	20			34	27	
	28	23			39	25	
	28	25			31	27	
	29	24			34	28	
	27	23			33	25	
	26	25			34	25	
	29	19			33	22	
	27	22			34	22	
	27	22			32	19	
	27	22			31	20	
	28	19			30	23	
	537	427			602	466	

Durchschnitt: 26,85 21,35 30,1 23,3

3. Um weiter die Frage: Hypertrophie oder Hyperplasie? auch innerhalb des einzelnen Glomerulus zu entscheiden, habe ich versucht, die Kerne im Glomerulus auszuzählen. Die Technik ist nicht immer einfach, da man leicht einzelne Kerne übersieht oder auch zweimal zählt; überdies sind viele Kerne nur leicht tangential getroffen, und endlich verschieben die in den Schlingen liegenden Leukocyten das Ergebnis, indem naturgemäß in dem vergrößerten Glomerulus-system auch mehr Leukocyten liegen. Die einzelnen gewonnenen Zahlen sind deshalb nicht unbedingt genau, doch glaube ich, daß die Summen aus je 19 Zahlen wohl miteinander vergleichbar sind.

Beispiel aus Nierenpaar VII:

a	b
46	43
55	49
55	72
44	52
48	49
37	53
44	48
45	50
40	54
55	40
44	37
39	60
47	53
48	39
50	41
33	40
57	50
31	46
38	49
856	925

Während also die Fläche des Glomerulusquerschnittes in Nierenpaar VII um etwa 17% zunimmt, wächst die Zellzahl in dem gleichen Querschnitt hiernach nur um etwa 8%, und diese 8% müssen nach den eben angestellten Überlegungen wohl auf Rechnung der Leukocyten gesetzt werden. Wir haben uns also das Wachstum des einzelnen Glomerulus ebenfalls dem Typus der Hypertrophie entsprechend vorzustellen.

4. Die Hauptmasse der Niere machen die Harnkanälchen aus, und es kommt deshalb der Bestimmung ihrer Vergrößerung beim Gesamt-wachstum besondere Bedeutung zu.

a) Ihr Durchmesser ist Messungen direkt zugänglich, nur hat man sich dabei auf die Weitenmessung wirklich genau quergetroffener oder auch auf die Messung der kleinsten Weite schräg getroffener Kanälchen

zu beschränken. Ich bestimmte die Verhältnisse nur im Bereich der gewundenen Kanälchen und maß jedesmal von Membrana propria zu Membrana propria.

Beispiel aus Nierenpaar VI:

a	b
7,0	9,8
8,0	9,0
8,0	8,0
7,0	8,0
7,5	10,0
7,8	9,0
7,5	9,2
8,0	8,8
7,0	10,0
6,3	10,0
7,2	10,1
6,6	9,0
7,3	9,9
7,0	8,8
6,0	9,0
7,3	10,0
7,6	8,2
7,0	8,0
8,0	9,0
7,3	9,5
<hr/> 145,4	<hr/> 183,3
Durchschnitt: 72,7	91,7

Wie die Tabelle zeigt, sind die Kanälchendurchmesser mit der allgemeinen Nierenvergrößerung um etwa 26% weiter geworden.

Beispiel aus Nierenpaar VII:

a	b
23	33
25	32
29	34
32	33
27	34
27	35
25	36
27	30
28	30
30	32
30	36
28	32
26	35
25	36
27	36
27	36
27	35
<hr/> 463	<hr/> 575
Durchschnitt: 27,2	33,8

b) Schwieriger ist es dagegen, Aufschluß über Grad und Art des Kanälchenlängenwachstums zu bekommen. Es bleibt hier nur der Ausweg, auf die einzelne Epithelzelle zurückzugehen und von hier aus Schlüsse auf die Längenverhältnisse des Kanälchens als ganzen zu ziehen. Ich bestimmte deshalb vorerst an Kanälchenlängsschnitten die durchschnittliche Strecke, welche je 10 nebeneinanderliegende Kanälchenepithelzellen auf ihrer Membrana propria einnehmen.

Beispiel aus Nierenpaar I:

a	b
30	33
26	34
27	32
26	33
27	33
27	33
26	33
27	34
26	35
27	32
<hr/> 269	<hr/> 332
Durchschnitt: 26,9	33,2

Die Endzahlen beider Beispiele (Nierenpaar VII und I) sagen aus, daß jede Epithelzelle sich durchschnittlich um 24% verbreitert hat (von ihrer Höhe und Dicke ganz abgesehen). Daraus darf geschlossen werden, daß auch die ganzen Kanälchen dementsprechend länger geworden sind, denn daß zugunsten der breiter gewordenen Epithelzellen ein anderer Teil von ihnen ausgefallen sein sollte, ist nicht anzunehmen. Auch sieht man nirgends zusammengedrückte oder degenerierte Zellen.

Damit bestätigt sich, was die Kanälchen anlangt, die anfänglich ausgesprochene Vermutung, daß der obenerwähnten Blässe des Schnittes aus der vergrößerten Niere ein Auseinanderrücken der Kerne zugrunde liegt.

Wenn man nun die gemessene Erweiterung der Kanälchen (26%) und die Verlängerung des von 10 Epithelzellen besetzten Kanälchenabschnittes (24%) zugrunde legt, so ergibt sich daraus rechnerisch bereits eine Vergrößerung des entsprechenden zylindrischen Raumes auf beinahe das Doppelte. Dadurch wird schon im Verein mit dem Glomeruluswachstum eine Vergrößerung des ganzen Organs bewirkt, wie sie den anfangs gegebenen Daten entspricht. Es ist deshalb nicht anzunehmen, daß außer der gefundenen Epithelhypertrophie noch eine wesentliche Epithelhyperplasie besteht. Vielmehr ist gerade in der Vergrößerung der Kanälchenepithelzelle und der dadurch bedingten Erweiterung und Streckung der Kanälchen der maßgebende Umstand für die Gesamtvergrößerung zu erblicken.

Zusammenfassung.

Bei 11 Ratten wird die eine Niere operativ entfernt, die andere 3—6 Wochen später. Die Wägung und Messung der Nieren als ganzer Organe und ihrer histologischen Bausteine ergibt:

1. Die zurückbleibende Niere ist kompensatorisch vergrößert;
2. die Nephren sind nicht vermehrt;
3. das Zwischengewebe zeigt bei beiden Nieren keine greifbaren Unterschiede, es ist bei beiden Nieren äußerst zart und kann nicht Träger der Größenunterschiede sein.
4. die Glomeruli sind vergrößert, die Zahl ihrer fixen Zellen jedoch nicht vermehrt;
5. die Kanälchen sind erweitert, ihre Epithelzellen vergrößert, eine bestimmte Zahl von Epithelzellen besetzt bei der vergrößerten Niere einen um etwa den vierten Teil längeren Kanälchenabschnitt als bei der normalen.

Danach besteht die ausgleichende Vergrößerung der Niere bei weißen Ratten in einer reinen Hypertrophie sowohl, was die Nephren, als auch, was die einzelnen Zellen anlangt. Den maßgebenden Anteil an der Vergrößerung haben die Kanälchen, einen vergleichsweise geringeren die Glomeruli.

Schrifttum.

Arataki, Amer. J. Anat. **36** (1926). — *Aschoff*, Lehrbuch 1928. — *Debenedetti*, Arch. Sci. med. **1911**, Nr 4. — *Di Paoli*, Delle regenerazione del rene. Studio spermat. Perugia **1891**. — *Eckhardt*, Virchows Arch. **114** (1888). — *Gravitz* und *Israel*, Virchows Arch. **77** (1879). — *Galeotti* und *Villa-Santa*, Beitr. path. Anat. **31** (1902). — *Goldzieher* und *Makai*, Erg. Path. **16**. — *Jores*, Virchows Arch. **221**. — *Kümmell*, Verh. Ges. dtsch. Naturforsch. **1890**, 282. — *Lubarsch*, Henke-Lubarsch **6**, 1. — *Ribbert*, Virchows Arch. **88** (1882). — *Thorel*, Zbl. Path. **18**. — *Tilp*, Über die Regenerationsvorgänge in den Nieren der Menschen. Jena 1912. — *Wolff*, Virchows Arch. **161**.