

(Aus dem Histologisch-embryologischen Institut der Universität in Wien  
[Vorstand: F. Patzelt].)

## Embryologische Beiträge zur Kasuistik und Genese der Nierendystopien.

Von  
Peter Grünwald.

Mit 3 Abbildungen im Text.

Bei der Durchsicht einer für das Histologisch-embryologische Institut angefertigten Schnittserie wurde eine Anomalie gefunden, die hier kurz beschrieben werden soll. Von einem vollkommen normal aussehenden 16 mm langen menschlichen Embryo („He“) wurde eine Frontalschnittserie hergestellt, welche zeigte, daß bei diesem Embryo eine *Hufeisenniere* vorhanden ist. Entsprechend der großen Häufigkeit dieser Fehlbildung beim Menschen kennt man auch bereits einige Fälle bei jungen Embryonen. Ihre Zahl ist aber so gering, daß die Beschreibung weiterer Fälle von Interesse ist, schon deshalb, weil ja die einzelnen Fälle von Hufeisenniere bei Embryonen, ebenso wie bei Erwachsenen, beträchtliche Unterschiede aufweisen, deren Kenntnis für die Erforschung ihrer Genese von Bedeutung sein kann. Auch *Gruber* (1927, S. 248) hebt die Notwendigkeit der Serienuntersuchung fehlgebildeter Embryonen hervor.

Die Hufeisenniere stellt, wie wohl mit Recht allgemein angenommen wird, eine besondere Form innerhalb der großen Gruppe der Nierendystopien dar. Die formale Genese dieser Fehlbildungen ist bis heute durchaus nicht klargestellt, was zum großen Teil eine Folge der Lückenhaftigkeit unserer Kenntnisse von der Entwicklungsmechanik der Nieren ist: denn was wir heute über diesen Teil der Entwicklungsgeschichte wissen oder vermuten, ist zumeist durch das Studium von Fehlbildungen gewonnen (siehe *Fischel*, 1912) und kann daher der Teratologie nur wenige neue Impulse erteilen. Die meisten Untersucher haben eine ihnen am richtigsten erscheinende Erklärung für die Entstehung der Nierendystopien aus der Zahl der Möglichkeiten herausgegriffen, ohne die anderen zu berücksichtigen. Diesen Mangel hebt bereits *Gruber* (1927) hervor, indem er schreibt: „Wir dürfen in der Erklärung der Nierendystopie und Nierenverschmelzung uns nicht auf *eine* Möglichkeit festlegen . . .“ (l. c. S. 248). Deshalb sollen hier im Anschluß an die Besprechung unseres Falles die verschiedenen Möglichkeiten aufgezeigt und an Hand unserer heutigen entwicklungsgeschichtlichen Kenntnisse auf ihre Richtigkeit geprüft werden. Dabei wollen wir von Anfang an gar nicht danach streben, eine dieser Möglichkeiten als sicher richtig vor den anderen hervorzuheben, schon deshalb nicht, weil es ja durchaus

nicht erwiesen ist, daß alle Nierendystopien oder auch nur alle Hufeisennieren in gleicher Weise entstehen.

Der zu beschreibende Embryo von 16 mm größter Länge (Zirkelmaß) sah nicht nur äußerlich vollkommen normal aus (er wurde vor dem Einbetten photographiert), auch die Schnitte zeigen, abgesehen von der Fehlbildung der Nieren, keine Anomalie. Die beiden Nieren sind nur in ihren caudalen Teilen miteinander verschmolzen<sup>1</sup>, so daß die typische Hufeisenniere kennzeichnende Form vorhanden ist. Die Verschmelzung erstreckt sich über etwas weniger als die Hälfte der Länge

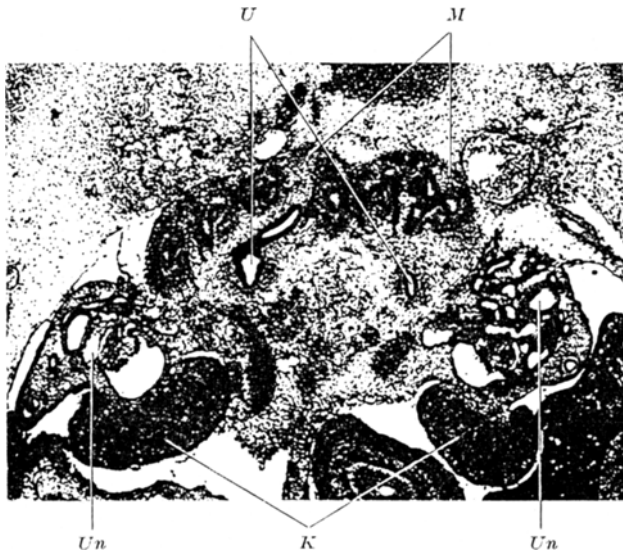


Abb. 1. Teil eines Schnittes durch den 16 mm langen menschlichen Embryo *He* mit einer Hufeisenniere. *K* Keindrüsen, *M* metanephrogenes Gewebe, *U* Ureteren, *Un* Nieren. Azanfärbung.

der Nieren; eine genaue Abgrenzung ihres Ausmaßes ist deshalb nicht möglich, weil in diesem jungen Stadium die Differenzierung des metanephrogenen Gewebes noch nicht so weit vorgeschritten ist, daß die Randpartien des Nierenparenchyms und die Nierenkapseln sichtbar wären. Die kraniale Verschiebung der Hufeisenniere hat in einem der normalen Lageänderung der Nieren entsprechenden Ausmaß stattgefunden: die miteinander verschmolzenen Caudalenden liegen etwa in der Höhe der Art. umbilicales (Art. ilicae communes). An dem in der Abb. 1 wiedergegebenen Schnitt ist die Verschmelzung der Nieren und ihre Lage zu den Arterien sichtbar. Man erkennt auch die Stellung der

<sup>1</sup> Wenn bei dieser Beschreibung vorerst von „Verschmelzung“ gesprochen wird, so soll damit nichts darüber ausgesagt werden, in welcher Weise sich der vorgefundene Zustand entwickelt hat. Darüber soll später gesprochen werden.

beiden Hilusgegenden; sie liegen ventral und ein wenig medial in den Nieren, die am Schnitt einen stumpfen, ventralwärts offenen Winkel bilden. Das metanephrogene Gewebe umgibt die Verzweigungen der Nachnierenknospen mit einem dichten Zellmantel. Beide Anteile zeigen zahlreiche Mitosen. Die Ureteren (*U*) kreuzen bei ihrem weiteren Verlauf den durch Verschmelzung entstandenen Mittelteil ventral. Es muß besonders hervorgehoben werden, daß mit den anderen Organen auch die Venen vollkommen normal entwickelt sind; das ist deshalb von Interesse, weil die bedeutendsten Veränderungen des retroperitonealen Venensystems in unmittelbarer Nähe der Nieren vor sich gehen und weil zwischen Fehlbildungen der Nieren und der Gefäße immer wieder kausale Zusammenhänge angenommen wurden (siehe *Gruber* 1927, S. 238 und 242). — Lage und Größe der Bauch- und Beckenorgane zeigen nichts Abnormes und bieten keinen Anhaltspunkt für die Annahme eines räumlichen Mißverhältnisses der Umgebung als Entstehungsursache der Nierenfehlbildung.

*Boyd* hat im Jahre 1931 4 Fälle von Hufeisenniere bei jungen menschlichen Embryonen aus der Literatur zusammengestellt und im folgenden Jahre selbst einen weiteren, allerdings atypischen Fall beschrieben, der uns hier noch beschäftigen wird. Das Vorkommen dieser Fehlbildung bei älteren Embryonen ist nicht von Interesse und verdient keine ausführliche Besprechung. Ein Fall dieser Art, und zwar ein Embryo von 18 cm Scheitelferslänge, befindet sich auch als Musealpräparat in der Sammlung des Histologisch-embryologischen Institutes; er weist, soweit das durch Präparation festgestellt werden konnte, außer einer zum größeren Teil rechts von der Mittellinie liegenden Hufeisenniere keine Abweichung von der Norm auf. — Abgesehen von dem erwähnten atypischen Fall von *Boyd* (1932), einem 10 mm langen Embryo, ist der jüngste mir bekannte Fall der von *Keibel* (1896) bei einem 14 mm langen Embryo. Er wurde zwar vom Autor selbst nicht als Hufeisenniere erkannt, ich glaube aber *Boyd* zustimmen zu dürfen, wenn er auf Grund der veröffentlichten Schnittbilder das Vorhandensein dieser Fehlbildung bei dem Embryo annimmt. Die Schnittbilder sind denen des hier beschriebenen Falles sehr ähnlich. Der nächste zu erwähnende Embryo ist bereits älter als unserer, und zwar ist das der von *Bonnet* (1911) und *Bonnet-Peter* (1929) beschriebene 19 mm lange Embryo, der wohl mit dem von *Budde* (1913) aus *Bonnets* Institut beschriebenen Fall identisch sein dürfte. Dieser Embryo weicht, abgesehen von der ein wenig weiter vorgeschrittenen Differenzierung seiner Organe, dadurch von dem hier beschriebenen ab, daß die Nierenhilus nicht ventromedial, sondern ventrolateral gerichtet sind. Die beiden Nieren bilden im Bereiche der Verschmelzung einen dorsalwärts offenen Winkel und dadurch wird der Anschein erweckt, als wäre die Hufeisenniere über die Aorta wie über einen festen Stab gebogen (womit nichts über die mutmaßliche Genese ausgesagt sein soll). — Zwei weitere Fälle wurden von *Felix* (1911, S. 844) und *Jazuka* (1924) an Embryonen von 30 bzw. 35 mm Länge beschrieben.

Wie schon die Gegenüberstellung des Falles von *Bonnet* und *Budde* mit unserem und dem *Keibelschen* Embryo zeigt, lassen sich bereits in diesen jungen Stadien, bevor noch die Nieren ihre endgültige Lage einzunehmen hätten, beträchtliche Unterschiede zwischen den einzelnen Fällen feststellen, wodurch ein weiterer Grund für die schon von *Gruber*

geforderte Untersuchung einer möglichst großen Zahl fehlgebildeter Embryonen gegeben ist.

Wie bereits erwähnt wurde, haben wir bei der Besprechung der Genese der Nierendystopien im allgemeinen und der Hufeisenniere im besonderen zahlreiche Möglichkeiten zu berücksichtigen. Vor allem müssen wir an zwei Arten von Entstehungsursachen denken, nämlich einerseits solche, die außerhalb der Nierenanlagen selbst liegen, wir wollen sie im folgenden kurz äußere Ursachen nennen, und andererseits solche, die in den Anlagen der Nieren selbst zu suchen sind und daher als innere Ursachen bezeichnet werden sollen. Von äußeren Ursachen sind Gefäßanomalien zu nennen; sie wurden schon vor langer Zeit in den Kreis der Betrachtungen gezogen, und zwar deshalb, weil sie sehr häufig mit Nierenanomalien kombiniert gefunden werden. Heute nehmen wir allerdings den kausalen Zusammenhang, wenn überhaupt, in umgekehrter Richtung an, nämlich so, daß eine Niere dann, wenn sie abnorm gelagert ist, auch ihre Gefäße von abnormen Stellen bezieht. Abgesehen davon, daß wir vielleicht in seltenen Einzelfällen eine mechanische Beeinflussung der Nierenlage durch abnorm gelagerte Gefäße (und zwar nicht die Nierengefäße selbst) werden annehmen müssen, ist also die alte Gefäßtheorie der Entstehung von Nierendystopien abzulehnen; diesbezüglich ist der Stellungnahme von *Gruber* (1927, S. 242) nichts hinzuzufügen. Eine andere Art äußerer Ursachen wird vielfach in Form abnormer Raumverhältnisse in der Gegend der jungen Nierenanlagen vermutet (*Budde* 1913, *Gruber* 1924, 1927, 1934; *Gruber* und *Kratzeisen* 1923). In den typischen Fällen von Nierendystopie werden sich Anhaltspunkte für diese Annahme in der Regel nicht finden lassen, wie z. B. in dem hier beschriebenen Falle. Das besagt natürlich noch nicht, daß sie als unrichtig abzulehnen ist. Wir müssen uns aber darüber klar sein, daß wir uns durch die Annahme abnormer Raumverhältnisse, selbst wenn sie in manchen Fällen beweisbar sein sollte, in der Regel nicht davon abhalten lassen dürfen, die Möglichkeit anderer Ursachen zu bedenken. Daß bei groben Lageanomalien der Beckenorgane auch Störungen der Nierenlage vorkommen können und müssen, ist selbstverständlich. So fand ich selbst (1936) bei einem in schwerster Weise fehlgebildeten 19 mm langen menschlichen Embryo (mit caudalen Defekten, Nabelstrangaplasie, Sympodie und grober Verlagerung von Wirbelsäule und Rückenmark) eine Verlagerung der rechten Niere an die linke Körperseite.

Ich glaube also, die Stellungnahme zur Frage nach der Bedeutung abnormer räumlicher Verhältnisse der Umgebung für die Entstehung von Nierendystopien in folgender Weise formulieren zu dürfen: In bestimmten Fällen, meist bei auch sonst schwer fehlgebildeten Individuen, ist eine Abhängigkeit der Nierendystopie von den räumlichen

Störungen der Umgebung als sicher anzunehmen. In der Mehrzahl der Fälle werden wir aber, selbst wenn wir diese Ursache nicht ausschließen können, auch an andere, innere Ursachen der Fehlbildung denken müssen. — Es ist selbstverständlich möglich, daß eine äußere Ursache nicht die ganze Niere, sondern nur eine ihrer Teilanlagen beeinflußt; dann wird sich die weitere Entwicklung nach den im folgenden zu erörternden Gesetzmäßigkeiten vollziehen.

Bevor wir zur Besprechung der inneren Entstehungsursachen der Nierendystopien übergehen, müssen wir kurz die normale Entwicklung der Nieren betrachten, wobei wir den entwicklungsmechanischen Beziehungen der einzelnen Teilanlagen zueinander besonderes Augenmerk zuwenden müssen. Jede Nachniere besteht bekanntlich aus zwei Teilanlagen, nämlich dem metanephrogenen Gewebe, das ist der caudale Teil des aus den Ursegmentstielen stammenden nephrogenen Gewebes und der Nachnierenknospe, das ist eine Ausstülpung des Wolffschen Ganges nahe seiner Mündung in die Kloake. Die Nachnierenknospe wächst in das bis dahin indifferente metanephrogene Gewebe hinein (Abb. 2) und verzweigt sich, indem ihre einzelnen Zweige das metanephrogene Gewebe vor sich herschieben und so an ihren freien Enden mit Kappen von diesem Gewebe versehen sind (Abb. 3). Gleichzeitig gehen auch Veränderungen im Charakter des metanephrogenen Gewebes vor sich, die

dazu führen, daß man bald nach dem Einwachsen der Nachnierenknospe eine aus sehr dicht gelagerten Zellen bestehende Innenschichte in der unmittelbaren Umgebung der Nachnierenknospe von einer lockerer gebauten Außenschichte unterscheiden kann (Abb. 2, 3). Die Verzweigungen der Nachnierenknospe bilden die harnableitenden Teile der Niere von den Sammelrohren bis zum Nierenbecken; aus dem metanephrogenen Gewebe entstehen sowohl die übrigen epithelialen, also die harnbereitenden Teile der Niere, als auch die bindegewebigen Anteile des Organs. Sofort nach der Vereinigung der beiden Teilanlagen beginnt die Verschiebung der Niere in kranialer Richtung (Abb. 3) und es hat den Anschein, als käme bei diesem Vorgang der Nachnierenknospe die führende Rolle zu, während das metanephrogene Gewebe von ihren Verzweigungen vorwärtsgeschoben wird, sich also bei dieser Lageänderung passiv verhält. Diesbezüglich liegen beweisende Ergebnisse nicht vor.

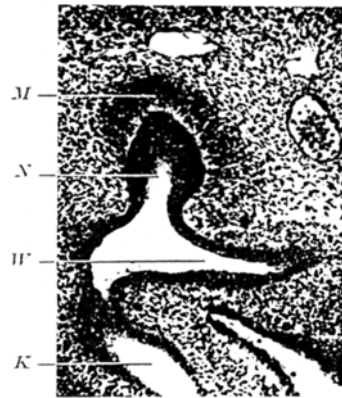


Abb. 2. Teil eines Sagittalschnittes durch einen normalen 7 mm langen menschlichen Embryo (Gt). Die noch sehr kurze Nachnierenknospe (N) ist bereits von der dichten Innenschichte des metanephrogenen Gewebes (M) umgeben. K Kloake, W Wolffscher Gang. Heidenhains Mämaloxylin-Eosinfärbung.

Wir müssen nun einige topographische Einzelheiten der Frühentwicklung der Nieren besonders hervorheben, die bei der Erörterung der Entstehungsmöglichkeiten von Nierendystopien berücksichtigt werden müssen. So ist es wichtig, festzustellen, daß die Nachnierenknospe bei ihrem Auswachsen aus dem *Wolffschen Gang* *sofort* in das metanephrogene Gewebe zu liegen kommt, also nicht erst ein Stück weit in bestimmter Richtung wachsen muß, um zu diesem Gewebe zu gelangen. Das zeigt die Abb. 2 an einem Schnitt durch eine Nierenanlage eines 7 mm langen menschlichen Embryo. Die Nachnierenknospe ist, wie man sieht, in

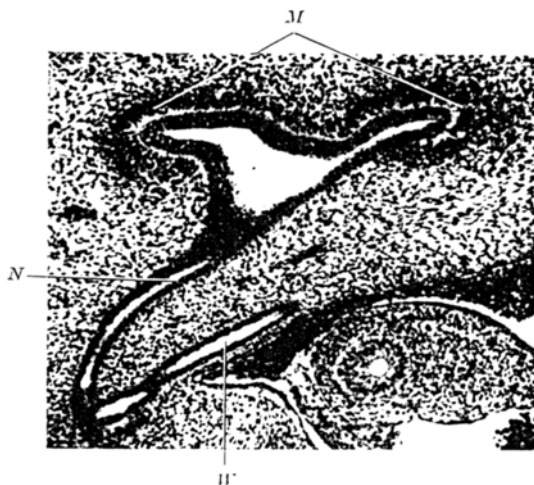


Abb. 3. Teil eines Sagittalschnittes durch einen normalen, 10 mm langen, menschlichen Embryo (*ab*). Die Nachnierenknospe (*N*) ist bereits verzweigt, die Enden der Zweige schieben das metanephrogene Gewebe (*M*) in Form von Kappen vor sich her. *W* *Wolffscher Gang*. *Heidenhains* Hämatoxylin-Eosinfärbung.

diesem Stadium kaum länger als breit und ist doch bereits von dem dichten metanephrogenen Gewebe umgeben. Selbst bei etwas jüngeren Embryonen kann man schon das gleiche Verhalten feststellen. Diese Erkenntnis ist nicht neu (siehe *Fischel* 1929, S. 596), sie wurde aber bisher bei der Untersuchung der Genese der Nierendystopien zu wenig berücksichtigt, obwohl sie, wie später gezeigt werden soll, dafür von großer Bedeutung ist. *Carleton* (1937) gibt an, daß die Nachnierenknospe dem metanephrogenen Gewebe an-

fänglich lateral anliegt und erst später von diesem umgeben wird. Ich konnte bei der Durchsicht zahlreicher Schnittserien der Sammlung des Histologisch-embryologischen Institutes keinen sicheren Anhaltspunkt für die Richtigkeit dieser Annahme gewinnen. Wenn sie überhaupt zu Recht besteht, so erstreckt sich die Periode, während welcher die Nachnierenknospe neben dem metanephrogenen Gewebe liegt, jedenfalls über eine sehr kurze Zeit, denn schon bei etwa 7—8 mm langen Embryonen läßt sich zeigen, daß die Nachnierenknospe auch lateral von metanephrogenem Gewebe umgeben ist.

Die zweite Feststellung betrifft die Lage der beiden Nierenanlagen zueinander. Zahlreiche Untersucher, so z. B. *Bonnet* (1911), *Budde* (1913) und *Boydlen* (1931) haben hervorgehoben, daß die beiden Nieren in jungen Stadien, besonders mit ihren caudalen Teilen, sehr nahe beisammen liegen und haben daraus geschlossen, daß nur geringe

Abweichungen von der normalen Lage notwendig sind, um eine Vereinigung dieser caudalen Teile, also die Bildung einer typischen Hufeisenniere, herbeizuführen. Die Richtigkeit dieser Tatsache und die Berechtigung der aus ihr abgeleiteten Folgerung sind über jeden Zweifel erhaben und wir dürfen sie daher nicht übersehen. Dazu kommt, worauf *Lewis* und *Papez* (1915) besonders hingewiesen haben, daß die beiden Nierenanlagen während ihrer Wanderung in kranialer Richtung eine Enge zwischen den beiden Nabelarterien passieren müssen und einander dabei besonders nahe kommen.

Schon vor langer Zeit hat man verschiedene kausale Beziehungen zwischen den an den beiden Anteilen der Nierenanlage ablaufenden Entwicklungsvorgängen vermutet. Hier ist an erster Stelle die Arbeit von *Fischel* (1912) zu nennen, welche auf Grund embryologischer und teratologischer Erwägungen zu dem Schlusse führte, daß das metanephrogene Gewebe seine normale Differenzierung nur dann durchmacht, wenn es in normaler Weise mit der Nachnierenknospe in Beziehung tritt. „Lage und Ausbildungsart des primären Nierenbeckens bestimmen infolge des von seinem Epithel ausgehenden formativen Reizes Lage und Ausbildungsart des metanephrogenen Gewebes“ (l. c. S. 44). Dieses Abhängigkeitsverhältnis wurde von *Fischel* zu der großen Gruppe jener Entwicklungsvorgänge in Beziehung gebracht, welche dadurch charakterisiert sind, daß der mesenchymale Bestandteil einer Organanlage in seiner spezifischen Entwicklung durch den epithelialen Teil beeinflußt wird (*Fischel* 1910, 1912). Erst viel später haben *Boyden* (1924, 1932) und *Grünwald* (1937, 1938) an Hühnerembryonen experimentell die Richtigkeit der *Fischelschen* Annahme nachgewiesen, nachdem sie in der Zwischenzeit durch teratologische Befunde immer wieder wahrscheinlich gemacht worden war. Auch *Brown* kam auf Grund einer Untersuchung von Embryonen eines Mäusestammes, der durch Röntgenbestrahlung in einer früheren Generation zahlreiche Nierenfehlbildungen aufwies, zu ähnlichen Ergebnissen, die allerdings, wie ich an anderer Stelle (1937, S. 789) auseinandergesetzt habe, mit Vorsicht aufgenommen werden müssen.

Damit ist aber die Frage der abhängigen Entwicklung des metanephrogenen Gewebes noch nicht vollständig gelöst. Wir wissen bis heute nicht, ob die Potenz zur Bildung der harnbereitenden Teile der Niere auf jene Gewebsmasse beschränkt ist, welche normalerweise diese Differenzierungen hervorbringt. Es ist ja durchaus möglich — und wir verfügen über zahlreiche sichergestellte Gegenstücke aus der Entwicklungsmechanik anderer Organe —, daß diese Potenz auch in solchen Zellen vorhanden ist, welche normalerweise nicht an der Bildung der Niere teilnehmen, und daß sie in diesen Zellen unter abnormen Bedingungen aktiviert werden kann; das wäre dann möglich, wenn entweder das normalerweise zur Entwicklung gelangende metanephrogene Gewebe

fehlt oder die die Differenzierung auslösende Nachnierenknospe abnormerweise nicht dorthin wächst, wo sie normalerweise ihre gestaltende Wirkung ausübt, sondern eben in jene Zellmasse eindringt, die, obwohl sie dazu befähigt ist, normalerweise keine Nierenelemente bildet. Über diesen Punkt finden sich in der Literatur keine klaren Mitteilungen, es geht aber aus den Angaben mehrerer Untersucher hervor, daß sie das Vorhandensein einer weiter verbreiteten Potenz zur Bildung harnbereitender Nierenanteile für möglich halten. So schreibt *Gruber* (1929) über die mutmaßliche Entstehung der Nierendystopien: „... die Harnleiterknospe bog bei ihrem Wachstum aus der gewöhnlichen Richtung ab, um mit dem metanephrogenen Gewebe eines falschen Ortes eine zwar dystope sonst aber mehr oder weniger regelrechte Niere zu bilden“ (l. c. S. 12) und auch *Fischel* (1929) hatte vielleicht eine solche Möglichkeit vor Augen als er schrieb: „... wachsen daher z. B. die beiden Ureterknospen in medialer Richtung aus, so daß sie sich einander nähern so differenzieren sich auch die beiden metanephrogenen Gewebsmassen nahe beieinander und sie können dann zu einer sog. Hufeisenniere verschmelzen“ (l. c. S. 609). Wir werden später sehen, daß die Annahme einer weiter ausgebreiteten Nierenbildungspotenz auch dann nicht notwendig ist, wenn man, wie *Fischel* und *Gruber* in ihren eben zitierten Arbeiten, vermutet, daß die Nierendystopien durch Auswachsen der Nachnierenknospe in falscher Richtung entstehen.

Selbstverständlich wurde auch die Frage bereits wiederholt erörtert, ob nicht in umgekehrter Richtung ebenfalls ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen den beiden Teilen der Nierenanlage bestehen kann, also in dem Sinne, daß das metanephrogene Gewebe die Entwicklung der Nachnierenknospe beeinflußt. Es soll schon hier betont werden, daß die Annahme dieses Abhängigkeitsverhältnisses und die der zuerst besprochenen (und bereits sichergestellten) Beziehung zwischen den beiden Teilanlagen einander weder widersprechen, noch ausschließen; es ist sehr wohl möglich, daß beide nacheinander oder auch zugleich bestehen. *Fischel* hat in seiner erwähnten Abhandlung (1912) auch zu dieser Möglichkeit bereits Stellung genommen und kam zu dem Schlusse: „Für die Hypothese eines von dem metanephrogenen (oder nephrogenen) Gewebe auf den Nierengang ausgehenden formativen Reizes bietet der formale Ablauf der Entwicklung jedenfalls keine Stütze“ (l. c. S. 40). Andere nehmen aber, wenn sie es auch nicht klar zum Ausdruck bringen, einen Einfluß des metanephrogenen Gewebes auf die Entwicklung der Nachnierenknospe an. So sagt *Broman* (1911, S. 437), daß bei Fehlen des metanephrogenen Gewebes die Ureteranlage zwar auswachsen, sich aber nicht verzweigen kann, und *Pagel* (1923) vermutet, daß eine Nachnierenknospe bei Hypoplasie des zugehörigen metanephrogenen Gewebes in das entsprechende Gewebe der Gegenseite einwächst, was einen Einfluß des metanephrogenen Gewebes auf die Wachstumsrichtung der Nachnierenknospe voraussetzt. Am deutlichsten ist die positive Stellung-



nahme *Grubers* zu dieser Frage in einem im Jahre 1934 abgefaßten Nachtrag zu seiner Darstellung im Handbuch der Pathologie (*Henke-Lubarsch*), in dem er über die Ursachen des fehlerhaften Wachstums der Nachnierenknospe bei Nierendystopie und -verschmelzung schreibt: „Eine unregelmäßige Entwicklung bzw. Ausdehnung des mesenchymalen Blastems ist anzuschuldigen, aus dem sich bei Berührung mit den differenzierten Ureterknospen das Nierenparenchym bildet“ (l. c. S. 800). — Experimentelle Befunde über diese Frage liegen bis jetzt nicht vor und ich glaube, daß wir nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse eine Beeinflussung der Nachnierenknospe durch das metanephrogene Gewebe als möglich ansehen müssen.

Aus diesen Grundlagen ergeben sich folgende Möglichkeiten der Entstehung von Nierendystopien aus „inneren“ Ursachen: I. Es können beide Teilanlagen einer Niere, nämlich Nachnierenknospe und metanephrogenes Gewebe, primär und unabhängig voneinander gleichsinnig verlagert sein, so daß sie an abnormer Stelle, aber in normaler Lagebeziehung zueinander, zur Entwicklung gelangen. II. Das metanephrogene Gewebe kann primär verlagert sein und infolge des (bis jetzt nicht nachgewiesenen) Einflusses auf die Nachnierenknospe diese dazu veranlassen, in abnormer Weise auszuwachsen. III. Die Nachnierenknospe kann in abnormer Richtung oder in abnormer Länge auswachsen und dadurch zur Bildung einer dystopen Niere führen: A. indem sie in einem normalerweise nicht dazu bestimmten, aber mit der notwendigen Potenz ausgestatteten Gewebe die Differenzierungen des metanephrogenen Gewebes auslöst oder B. indem sie durch eine Anomalie beim Auswachsen eine abnorme Lage des normalen metanephrogenen Gewebes herbeiführt. Im einzelnen ist zu diesen Möglichkeiten folgendes zu sagen:

Ad I: Eine gleichsinnige primäre Verlagerung beider Teilanlagen einer Niere muß im höchsten Grade unwahrscheinlich erscheinen. (Von jenen Fällen, in denen beide Teile durch eine „äußere“ Ursache gleichsinnig verlagert werden, soll hier nicht gesprochen werden.) Sie würde, wenn sie der Voraussetzung gemäß ohne Zuhilfenahme der unter II. und III. angeführten Abhängigkeitsverhältnisse zur Bildung einer dystopen Niere führen sollte, eine solche Präzision der Verlagerung zweier Anlagen von ganz verschiedener Herkunft und damit eine so genaue Determination der Fehlbildung an verschiedenen Stellen des jungen Embryo erfordern, wie wir sie ohne besondere Begründung nicht annehmen dürfen.

Etwas weniger unwahrscheinlich ist es vielleicht, daß sich eine Nierenaplasie dadurch entwickelt, daß beide Teilanlagen primär fehlen, wie das *Broman* (1911, S. 437) annimmt. Auch hier dürfte aber meist, wenn nicht immer, anzunehmen sein, daß das Fehlen der einen Anlage das Primäre und das Unterbleiben der Entwicklung der anderen eine Folge davon ist, wie ich das gelegentlich früherer Versuche (1937) bei Fehlen der Nachnierenknospe infolge Zerstörung des *Wolffschen* Ganges gefunden habe.

Ad II: Eine primäre Dystopie des metanephrogenen Gewebes wurde als Ursache der Nierendystopie von den meisten Autoren deshalb nicht

angenommen, weil die führende Rolle der Nachnierenknospe seit der erwähnten Arbeit *Fischels* meist im Vordergrund der Erwägungen stand. Das dürfte für die meisten Fälle auch zutreffen, allerdings zeigt der Befund von *Boyden* (1932) an einem 10 mm langen menschlichen Embryo, daß auch primäre Verlagerungen des metanephrogenen Gewebes vorkommen dürften. Dieser Embryo wies nämlich außer dem Fehlen des kaudalen Teiles des linken *Wolffschen* Ganges und der zugehörigen Nachnierenknospe eine Verschmelzung der beiden metanephrogenen Gewebsmassen in der Mittellinie auf, obwohl ja die eine der beiden nicht durch eine auswachsende Nachnierenknospe verlagert worden sein konnte<sup>1</sup>. *Patzelt* (1918) vermutet anlässlich der Beschreibung eines Falles von Verschmelzung der Urnieren bei einem Frosch, wobei er auch auf die Nachnierenverschmelzung bei Säugetieren eingeht, als Ursache dieser Fehlbildungen eine Anomalie der Anlage des nephrogenen Gewebes. Er gelangt dabei auf Grund vergleichend-anatomischer Erwägungen zu der Vermutung, daß diese schon in jungen Stadien infolge einer abnormen Ausbildung der Ursegmentstiele entstanden ist. Aus einem solchen Zustand könnte ja tatsächlich eine Dystopie des nephrogenen Gewebes hervorgehen, wir müssen allerdings bedenken, ob dabei nicht auch andere Entwicklungsstörungen zu erwarten wären. — *Gruber* (1927) macht darauf aufmerksam, daß „... neben der Wachstums-eigenart des Ureters auch eine Eigenart des metanephrogenen Gewebes ... in Frage kommen kann“ (l. c. S. 248). Dieser Ansicht glaube ich nach dem oben Gesagten zustimmen zu müssen; allerdings möchte ich diese Möglichkeit nicht so sehr als gesichert ansehen wie *Gruber* (1934) in dem oben (S. 55) zitierten Satz.

Ad III: Seit der bereits mehrmals zitierten grundlegenden Veröffentlichung von *Fischel* (1912) wird eine führende Rolle der Nachnierenknospe nicht nur bei der Differenzierung, sondern auch bei der Entwicklung der Lage der Niere immer wieder angenommen und zahlreiche embryologische und teratologische Befunde haben diese Anschauung seither gestützt. Bereits *Fischel* hat darauf hingewiesen, daß ein abnorm gerichtetes Wachstum der Nachnierenknospe die Ursache der Entstehung einer Nierendystopie sein kann und hat auch festgestellt, daß es durchaus nicht schwere und tiefgreifende Veränderungen sein müssen, mit denen wir dabei zu rechnen haben. „...in den hier in Betracht

<sup>1</sup> *Boyden* selbst nimmt die Verschmelzung des metanephrogenen Gewebes beider Seiten nicht als die primäre Anomalie an. Er vermutet vielmehr, daß sie die Folge einer Entwicklungsstörung der Urnieren sei; dieser Ansicht kann ich mich nicht anschließen, denn die Entwicklungsstörung der Urniere war in seinem Falle nur eine einseitige, die Lage der metanephrogenen Gewebsmassen aber, abgesehen von der durch den Unterschied der Differenzierung herbeigeführten Größendifferenz, eine symmetrische. — Wie weit an dem nach Angabe des Untersuchers nicht gut erhaltenen Embryo eine sichere Abgrenzung des metanephrogenen Gewebes möglich ist, entzieht sich meinem Urteil. Ein Schnittbild aus dem Bereich der Verschmelzung wurde leider nicht veröffentlicht.

kommenden sehr frühen Entwicklungsstadien bedarf es nur einer ganz unbedeutenden, vielleicht bloß durch zeitweise stärkeres Wachstum einer Wandhälfte des Harnleiters verursachten Entwicklungsstörung, um eine derartige Ablenkung zu bewirken“ (l. c. S. 39). Gruber hat sich in mehreren Veröffentlichungen dieser Ansicht angeschlossen, hat allerdings das Auswachsen der Nachnierenknospe in einer falschen Richtung nicht als das Primäre, sondern als die Folge abnormer räumlicher Verhältnisse angesehen. Daß die Nachnierenknospe und ihre Verzweigungen das metanephrogene Gewebe vor sich herschieben und daher auf die Lage der Niere wesentlich Einfluß nehmen, ist über jeden Zweifel erhaben (s. Abb. 3) und so müssen wir sagen, daß von den hier unter I.—III. aufgezählten Möglichkeiten die letzterwähnte am meisten Beachtung verdient.

Wie bereits angedeutet wurde, sind aber, wenn wir der Nachnierenknospe die Hauptrolle bei der Entstehung von Nierendystopien zubilligen, zwei Möglichkeiten des Verhaltens des metanephrogenen Gewebes zu berücksichtigen. Die Möglichkeit A, daß die Nachnierenknospe bei ihrem abnorm gerichteten Wachstum nicht in das normale metanephrogene Gewebe, sondern in einen anderen Teil des Mesenchyms hineinwächst und gemeinsam mit diesem eine Niere bildet, wurde, wie wir bereits erörtert haben, von manchen Untersuchern in Betracht gezogen. Dem ist entgegenzuhalten, daß die Nachnierenknospe, wenn sie nicht überhaupt von einer falschen Stelle des *Wolffschen* Ganges auswächst, in das metanephrogene Gewebe hineinwachsen muß, da es ihrer Ursprungsstelle unmittelbar benachbart liegt (Abb. 2). Für die Annahme des Auswachsens der Nachnierenknospe von einem vom normalen weit entfernten Punkt des *Wolffschen* Ganges haben wir aber in den meisten Fällen keinen Anhaltspunkt; wenn nun die Nachnierenknospe, wie die meisten Autoren annehmen, vom *Wolffschen* Gang an normaler Stelle auswächst und erst dann durch falsche Richtung oder Länge des Auswachsens den Anlaß zur Entstehung einer dystopen Niere gibt, kann sie das an normaler Stelle liegende metanephrogene Gewebe nicht verfehlen. Daher glaube ich, der Möglichkeit B den Vorzug geben zu müssen, die besagt, daß die Nachnierenknospe bei ihrem abnormen Wachstum das normale metanephrogene Gewebe mitnimmt.

Selbstverständlich lassen sich die hier als äußere und innere Ursachen bezeichneten Möglichkeiten nicht immer scharf auseinanderhalten. Es ist natürlich möglich, daß eine äußere Ursache nicht an der ganzen Nierenanlage angreift, sondern nur an einer der Teilanlagen. Dann wird sich die Entwicklung des anderen Teiles nach den hier besprochenen Gesetzmäßigkeiten den geänderten Bedingungen anpassen. — Eine Mittelstellung zwischen inneren und äußeren Ursachen in dem hier gebrauchten Sinne nehmen Anomalien der Urnierenentwicklung ein, wie sie besonders von Lemberger (1923) zur Erklärung der Entstehung

von Dystopien und anderen Anomalien der Nieren angenommen wurden. Während wir die mechanische Wirkung einer abnorm großen Urniere als äußere Ursache für die Entstehung einer Nachnierendystopie bezeichnen müßten, haben wir Störungen der Nierenentwicklung, die sich aus abnormer Ausbildung des nephrogenen Gewebes oder des *Wolffschen* Ganges ergeben, den durch innere Ursachen hervorgerufenen zuzurechnen. Ich glaube nicht, daß die von *Lemberger* ausgesprochene Ansicht zu Recht besteht, die besagt, daß Nierendystopien dadurch entstehen sollen, daß die Urnierenbildung auch in zu weit caudal gelegenen Teilen des nephrogenen Gewebes stattfindet, so daß das für die Verschiebung der Niere wichtige Zwischenblastem ebenfalls verbraucht wird und daher nicht als solches bestehen bleibt. Es wurde hier bereits darauf hingewiesen, daß die normalen Verschiebungen der Niere höchstwahrscheinlich unter Führung der Nachnierenknospe vor sich gehen. Diese zerteilt sogar, wie man durch Untersuchung geeigneter Stadien leicht feststellen kann, das metanephrogene Gewebe in einzelne Teile, die von den Verzweigungen weitergeschoben werden (Abb. 3; siehe auch *Fischel* 1929, S. 601), und es ist daher gar nicht einzusehen, warum die Nachnierenknospe mit ihren Verzweigungen nicht imstande sein sollte, das metanephrogene Gewebe selbst dann von der Urniere loszulösen, wenn diese auch im Bereiche des Zwischenblastems entstanden ist. Die Urnieren dürften, wenn überhaupt, nur auf dem Wege einer mechanischen Einwirkung die Lage der bleibenden Nieren beeinflussen können.

Fassen wir unsere Ergebnisse zusammen, so kommen wir zu dem Schlusse, daß wir in Übereinstimmung mit der Mehrzahl der anderen Untersucher als *wahrscheinlichste Ursache für die Entstehung von Nierendystopien und -verwachsungen ein abnormes Wachstum der Nachnierenknospe* ansehen müssen. Das kann sowohl eine primäre Entwicklungsstörung sein, als auch die Folge abnormer äußerer Bedingungen, etwa im Sinne der von *Gruber* angenommenen abnormen Raumverhältnisse in der Beckengegend des jungen Embryo. Es wurde ausgeführt, warum die Annahme, daß das normale metanephrogene Gewebe in solchen Fällen durch ein anderes, mit der gleichen Potenz ausgestattetes Gewebe ersetzt wird, entbehrlich ist: die Nachnierenknospe wird selbst bei abnorm gerichtetem Wachstum immer oder fast immer das normale metanephrogene Gewebe erreichen. Neben dieser Möglichkeit der Entstehung von Nierendystopien muß aber auch eine andere bedacht werden, die dadurch gegeben ist, daß möglicherweise eine abnorme Lagerung des metanephrogenen Gewebes ein abnorm gerichtetes Wachstum der Nachnierenknospe bewirken kann. Als Beweis für das Vorkommen von (gegenüber dem Verhalten der Nachnierenknospe) primären Lageanomalien des metanephrogenen Gewebes wurde ein Befund von *Boyden* an einem 10 mm langen menschlichen Embryo angeführt. Die Annahme einer Verlagerung der Nachniere im ganzen (also beider Teilanlagen

gemeinsam, nach ihrer Vereinigung) in jungen Embryonalstadien dürfte nur bei schwersten Fehlbildungen der Beckengegend gerechtfertigt sein.

Auf die Entstehung der Nierenverschmelzungen, von denen wir nach Besprechung des Befundes an einem 16 mm langen menschlichen Embryo ausgegangen waren, ist das über die Entstehung der Nierendystopien im allgemeinen Gesagte sinngemäß anzuwenden, denn sie sind, wie heute wohl allgemein angenommen wird, nur besondere Fälle von Lageanomalien, die dazu führen, daß sich die beiden Nieren abnorm nahe beieinander entwickeln. Seitdem wir über entsprechende Befunde an jungen Embryonen verfügen, ist nicht mehr daran zu zweifeln, daß die Verschmelzung nicht sekundär durch Aneinanderlagerung der bereits weit entwickelten Nieren, sondern primär durch Differenzierung der einander bis zur Berührung genäherten metanephrogenen Gewebsmassen zustande kommt.

Die vorliegende Mitteilung bezweckt nicht nur eine Bereicherung der kasuistischen Kenntnisse und eine kritische Zusammenstellung der wichtigsten in der Literatur vorliegenden Ansichten über die Genese der Nierendystopien und -verschmelzungen, sie soll auch eine Anleitung zur Beurteilung ähnlicher Fälle und vorallem eine Anregung zu experimenteller Forschung sein.

#### Literaturverzeichnis.

- Bonnet, R.*: Anat. Anz. 38, Erg.-H., 211 (1911). — *Bonnet, R.* u. *K. Peter*: Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte, 5. Aufl. Berlin: P. Parey 1929. — *Boydén, E. A.*: J. of exper. Zool. 40, 437 (1924). — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 24 (1927). — Anat. Rec. 51, 187 (1931); 52, 325 (1932). — *Broman, I.*: Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1911. — *Brown, A. L.*: Amer. J. Anat. 47, 117 (1931). — *Budde, W.*: Anat. H., 1. Abt. 48, 297 (1913). — *Carleton, A.*: J. of Anat. 71, 292 (1937). — *Felix, W.*: Die Entwicklung der Harn- und Geschlechtsorgane. *Keibel-Malls* Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Leipzig: S. Hirzel 1911. — *Fischel, A.*: Arch. Entw.mechan. 30, 34 (1910). — Die Bedeutung der entwicklungsmechanischen Forschung für die Embryologie und Pathologie des Menschen. Vorträge und Aufsätze über Entwicklungsmechanik, H. 16. 1912. — Entwicklung des Menschen. Wien u. Berlin: Julius Springer 1929. — *Gruber, G. B.*: Wiener med. Wschr. 1924. — Mißbildungen der Harnorgane. *Schwalbe-Grubers* Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere, 3. Bd., 12. Lief., 3. Abt., 3. Kap. Jena: Gustav Fischer 1927. — Z. urol. Chir. 26, 1 (1929). — Entwicklungsstörungen der Nieren und Harnleiter. *Henke-Lubarschs* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VI/2, S. 790 (Nachtrag). Berlin: Julius Springer 1934. — *Gruber, G. B.* u. *E. Kratzeisen*: Z. urol. Chir. 13, 124 (1923). — *Grünwald, P.*: Beitr. path. Anat. 97, 417 (1936). — Arch. Entw.mechan. 136, 786 (1937). — Beitr. path. Anat. 100, 309 (1938). — *Jazuta, K. Z.*: Anat. Anz. 58, 398 (1924). — *Keibel, F.*: Arch. f. Anat. 1896, 55. — *Lemberger, W.*: Beitr. path. Anat. 72, 260 (1923). — *Lewis, F. T.* and *J. W. Papez*: Anat. Rec. 9, 105 (1915). — *Pagel, W.*: Virchows Arch. 240, 508 (1923). — *Patzelt, V.*: Arch. Entw.mechan. 44, 256 (1918).