

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. E. RANDERATH).

Experimentelle Untersuchungen zur „Endokrinen Niere“ (SELYE).

Von

A. BOHLE, M. KOHLER und H. BUROW.

Mit 9 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. Mai 1952.)

Die Bedeutung der Endokrinie der Niere steht heute im Mittelpunkt der Hochdruckforschung. Trotz einer Fülle von Untersuchungen zu diesem Thema sind die erzielten Ergebnisse bis heute sehr bescheiden geblieben. Als gesichert darf lediglich angenommen werden, daß die Niere bei einer Beeinträchtigung ihrer Blutversorgung durch eine vermehrte Produktion des vasopressorisch wirksamen Renins den Blutdruck zu erhöhen vermag. Es ist dagegen heute noch umstritten, ob durch diesen Mechanismus das Hochdruckleiden seine Erklärung finden kann. Gegen das Bestehen einer solchen Möglichkeit sprechen die Befunde von DOCK³, PICKERING, PRINZMETAL und KELSALL³¹, GOVAERTS und VERNIORY¹⁵, WAKERLING⁴¹ u. a. Diese Autoren konnten nachweisen, daß bei länger bestehender Hypertonie der Reningehalt von Niere und Blut normal ist. Sie nehmen daher an, daß ein einmal renal ausgelöster Hochdruck mit der Dauer seines Bestehens seinen Charakter ändert, d. h. unabhängig von der Niere wird. Von GOLDBLATT¹⁴ und seiner Schule wird diese Vorstellung abgelehnt. GOLDBLATT¹⁴ glaubt insofern den Beweis für die Bedeutung des Renins auch bei der chronischen Hypertonie erbracht zu haben, als es ihm gelang, bei einem Hund einen renal ausgelösten Hochdruck, der über mehrere Jahre bestanden hatte, durch Entfernung der Drosselklemme zu senken.

Unter den zahlreichen Beiträgen, die von morphologischer Seite zum Thema der Bedeutung der Endokrinie der Niere für den Hochdruck vorliegen, hat die Arbeit von SELYE und STONE³³ über die sog. endokrine Niere besondere Beachtung gefunden (FRANK¹³, HALL und HALL²³ u. a.). In dieser Arbeit gelang es den Verfassern, durch eine genau bemessene Drosselung der Aorta zwischen den Abgängen beider Nierenarterien, den Blutdruck in der distal der Aorteneinengung gelegenen Niere so weit zu senken, daß der Filtrationsdruck in den Glomerulumschlingen dem onkotischen Druck des Blutes entsprach. Dabei kam es zu einem Versiegen der Harnausscheidung und durch einen weitgehenden Kollaps der Harnkanälchen feingeweblich zu einem Bild, dessen Ähnlichkeit mit der Nebennierenrinde bzw. Nebenschilddrüse ausdrücklich

hervorgehoben wurde. Die endokrine Funktion dieser Niere bestand nach Ansicht der Untersucher vor allem in der Produktion der vasopressorisch wirksamen Nierensubstanz Renin. Da sich bei Vorhandensein einer „endokrinen Niere“ regelmäßig ein schwerer Hypertonus entwickelt haben soll, nahmen SELYE und STONE³³ an, die „endokrine Niere“ produziere vermehrt Renin. Als Ausdruck einer erhöhten endokrinen Tätigkeit dieser Niere konnten in den distalen Segmenten der Tubuli contorti I Epithelproliferationen und gehäufte Kernteilungsfiguren beobachtet werden. SELYE und STONE glauben daher, daß in diesem Tubulusbereich Renin gebildet werde. Der Beweis für die Richtigkeit dieser Anschauung erschien erbracht, als es gelang, die Proliferationserscheinungen und die Hypertonie zu verstärken, wenn den Tieren mit „endokriner Niere“ ein Hypophysenvorderlappenextrakt (LAP) verabreicht wurde.

Uns ist bisher keine Arbeit bekannt geworden, in der die Reproduktion der „endokrinen Niere“ an einer größeren Zahl von Tieren überzeugend gelungen wäre. Vor allem fehlt bisher eine Bestätigung der Befunde, die SELYE zur Stütze seiner Annahme anführt, Renin werde in den distalen Segmenten der Tubuli contorti I gebildet. Dagegen liegen zahlreiche Untersuchungen vor, nach denen Renin nicht in diesem Nierenbereich, sondern in den epitheloiden Zellen der Vasa afferentia (GOORMAGHTIGH¹⁶⁻²²), den Tubuli contorti II und deren Sprossen (ZOLLINGER⁴³⁻⁴⁵) bzw. den Harnkanälchenepithelien der äußersten Nierenrinde (TAQUINI⁴⁰) gebildet wird. Die Auffassung GOORMAGHTIGHS basiert dabei auf der Beobachtung, nach der es in Nieren, die infolge Beeinträchtigung ihrer Blutversorgung vermehrt vasopressorische Substanzen produzieren, zu einer Vermehrung der epitheloiden Zellen der Vasa afferentia kommt. ZOLLINGER begründet seine Anschauung damit, daß in den von ihm untersuchten Nieren von Hypertonikern mit großer Regelmäßigkeit eine gegenüber der Norm vermehrte Sprossung der Epithelien der Tubuli contorti II nachzuweisen war. Ein intrarenaler Goldblattmechanismus, bedingt durch obliterierende Gefäßwandveränderungen in der Niere, wird als auslösende Ursache dieser Veränderungen angesehen. TAQUINI konnte schließlich den Beweis erbringen, daß sich Renin nur aus der äußersten Nierenrinde gewinnen läßt.

Von SELYE werden die Arbeiten GOORMAGHTIGHS erwähnt. Die Bedeutung der epitheloiden Zellen als Reninbildner wird jedoch abgelehnt, da die epitheloiden Zellen sich in der „endokrinen Niere“ niemals, wie er ursprünglich angibt, ab und zu, wie er 2 Jahre später (SELYE³⁴) ergänzend hinzufügt, nachweisen ließen. Sie sollen dagegen in der nicht gedrosselten Niere vermehrt vorhanden gewesen sein und werden dort von SELYE als beginnende Periarteriitis nodosa und damit als Hochdruckfolge gedeutet. Die Möglichkeit, daß Renin in den Epithelien der Tubuli

contorti II bzw. deren Sprossen, oder in den subcapsulären Harnkanälchenepithelien produziert werden könne, wird von SELYE nicht diskutiert. Die Arbeiten von FEYRTER¹⁰⁻¹¹, in denen zuerst auf eine mögliche endokrine Funktion des Tubulus contortus II und seiner Sproßbildungen hingewiesen wurde, finden keine Erwähnung.

Da die Befunde, die GOORMAGHTIGH, ZOLLINGER und SELYE zur Stütze ihrer verschiedenen Anschauungen über den Ort der Reninbildung anführen, an Nieren erhoben werden konnten, deren Blutversorgung beeinträchtigt war, mußte am Modell der sog. endokrinen Niere als einer Sonderform der Goldblattniere eine Beurteilung der Gültigkeit der jeweiligen Anschauungen über den Ort der Reninbildung möglich sein. Ob dabei Aussagen für oder wider die Richtigkeit der Anschauung TAQUINIS möglich waren, mußte zunächst unentschieden bleiben. TAQUINI gibt keine präzisen morphologischen Befunde an.

Wir entschlossen uns daher, die sog. endokrine Niere zu reproduzieren.

Dabei sollte zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

1. Sind die morphologischen Veränderungen, die SELYE zur Stütze seiner Anschauung, Renin werde in den distalen Segmenten der Tubuli contorti I gebildet, reproduzierbar und ist die Deutung, die SELYE seinen Befunden gibt, erlaubt?

2. Sind die Befunde, die GOORMAGHTIGH und ZOLLINGER in Nieren erheben konnten, deren Blutversorgung beeinträchtigt war, auch am Modell der „endokrinen Niere“ nachzuweisen?

3. Ist auf Grund der von GOORMAGHTIGH und ZOLLINGER beobachteten Nierenveränderungen eine Lokalisierung des Ortes der Reninbildung möglich?

4. Kann die Auffassung TAQUINIS über den Ort der Reninbildung morphologisch unterbaut werden?

5. Ist von morphologischer Seite ein klärender Beitrag zur Bedeutung der Endokrinie der Niere für den Hochdruck zu erwarten?

Methode.

Zu unseren Versuchen verwandten wir insgesamt 148 Ratten beiderlei Geschlechts aus eigener Zucht. Gewicht der Tiere 130—170 g. Operationstechnisch hielten wir uns genau an die von SELYE gemachten Angaben. In Äthernarkose wurde vom Bauchschnitt aus die Aorta freipräpariert, ein mittelstarker Zwirnfaden zwischen den Abgängen beider Nierenarterien um die Aorta geschlungen und über einer Injektionskanüle, die auf die Aorta gelegt worden war, zusammengebunden. Die Injektionskanüle, deren Stärke je nach der Größe der Tiere zwischen Nr. 17 und 15 schwankte, wurde sekundär wieder entfernt.

Mit Hilfe dieser Methode, die, wie SELYE angibt, eine gleichmäßige Drosselung der Blutzufuhr zu der distal der Einengung gelegenen Niere garantieren soll, gelang es uns insgesamt 19mal, eine sog. endokrine Niere zu erzeugen. SELYE hat, soweit aus seinen Versuchsprotokollen zu entnehmen ist, insgesamt 10mal eine sog. endokrine Niere erzeugt. SIMONSEN³⁷ ist es dagegen bei insgesamt 58 nach den Angaben

SELYE operierten Tieren nur einmal gelungen, eine „endokrine Niere“ zu reproduzieren. Das häufige Mißlingen der Reproduktion einer „endokrinen Niere“ unsererseits hat vielleicht seinen Grund in rein technischen Mängeln, obwohl die Erfolge auch nach Erlernen der Technik nicht besser wurden. Ein großer Teil unserer Mißerfolge erklärt sich jedoch aus den anatomischen Verhältnissen im Bereich der Nierenarterienabgänge von der Aorta. Diese sind keineswegs immer so gelagert, daß die Nierenarterien in wechselnder Höhe von der Aorta entspringen. Sie liegen vielmehr wiederholt in gleicher Höhe. Drosselt man in solchen Fällen die Aorta, so muß damit gerechnet werden, daß das Gefäßlumen, entweder der Aorta oder der distalen Nierenarterie, geknickt wird. Dadurch kommt es zu einem völligen Versiegen der Blutzufuhr zur tiefen Bauchaorta bzw. zu der tiefer gelegenen Niere. Auch wenn die Drosselung in der gewünschten Art gelingt, besteht die Möglichkeit, daß sich sekundär unterhalb der Aorteneinengung ein Aneurysma entwickelt, das durch Ruptur zum Spontanod der Tiere führt. Wir verloren insgesamt 10 Tiere auf diese Weise. Ferner kann die Drosselung durch Entwicklung eines Aneurysma völlig unwirksam werden, da dann die linke Nierenarterie gewöhnlich aus dem Aneurysmasack abgeht und daher nicht gedrosselt wird. Wir sind erstaunt, daß SELYE nach Überwindung der technischen Schwierigkeiten offenbar keine durch das Objekt bedingte Mißerfolge erlitten hat.


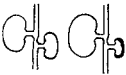
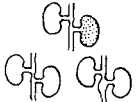
Im Gegensatz zu SELYE, der seine Versuche nach 14 Tagen abbrach, dehnten wir unsere Versuche bis zu 4 Wochen aus. Ein Teil der Tiere wurde 14 Tage nach Drosselung der Aorta getötet. Zur feingeweblichen Untersuchung kamen beide Nieren, Herz, Pankreas und Duodenum. Alle Organe wurden nach BOVIN-HOLLANDE fixiert und nach GOLDNER Trichrom gefärbt. Diese Fixierung und Färbung erschien uns insbesondere für die Untersuchung der Nieren notwendig, da jede andere Fixierung und Färbung eine genaue Darstellung der epitheloiden Zellen der Vasa afferentia nicht erlaubt (GOORMAGHTIGH¹⁸).

SELYE hat, soweit aus seinen Protokollen hervorgeht, die Nieren seiner Tiere in SUSAScher Flüssigkeit fixiert und in den meisten Fällen mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Ferner hielten wir es für wichtig, den Blutdruck unserer Tiere blutig zu messen, da allein aus der Zunahme der Herzgewichte keine sicheren Aussagen über Stärke und Dauer des Hochdrucks gemacht werden können, wie SELYE vermutet (OLSEN³⁰). Vergleichend erfolgte eine Bestimmung der relativen Herzgewichte bei allen Tieren, die nach dem 4. Versuchstag starben. Bei den Tieren, die während des Versuchs stark an Gewicht abgenommen hatten, wurde das Herzgewicht auf das Anfangsgewicht der Tiere bezogen.

Auf Grund der feingeweblichen Untersuchungen der gedrosselten Nieren wurden die 148 von uns in den Versuch genommenen Tiere in 3 Gruppen eingeteilt (s. Tabelle 1). Zur *ersten Gruppe* rechneten wir die 19 Tiere, bei denen uns die Reproduktion der sog. endokrinen Niere völlig gelungen war. In einer *zweiten Gruppe* wurden 30 Tiere zusammengefaßt, bei denen die Erzeugung der „endokrinen Niere“ nur teilweise gelungen war. In den Nieren dieser Tiere waren entweder die Tubuli nur unvollkommen kollabiert, oder es hatten sich in sog. endokrinen Nieren umschriebene Nekrosen entwickelt. Diese Nekrosen befanden sich meist in der äußeren Rindenzone, selten in tieferen Rindenbezirken. Zu der *dritten Gruppe* zählten wir 99 Tiere, bei denen die Reproduktion einer „endokrinen Niere“ völlig mißlungen war. Die Nieren dieser Tiere waren entweder nekrotisch oder zeigten ein gleiches Aussehen wie die nicht gedrosselten Nieren.

Tabelle 1. Übersicht über die eigenen Versuchsergebnisse.

Aufgliederung der 148 in den Versuch genommenen Tiere in 3 Gruppen.

Tier- zahl	Nieren- veränderungen (post op.)	Blutdruck in mm Hg nach 14 Tagen	Blutdruck in mm Hg nach 4 Wochen	Herzgewicht (‰ K.G.)	Gefäßwand- verände- rungen
19		75—165 5 Messungen	65—150 5 Messungen	$4,72 \pm 0,62$	bei 12 von 19 Tieren
30		110—182 4 Messungen	80—135 7 Messungen	$4,56 \pm 0,94$	bei 20 von 30 Tieren
99		85—135 15 Messungen	60—135 10 Messungen	$4,02 \pm 0,27$	—

1. Gruppe (oberste Reihe), die Tiere, bei denen die Reproduktion der „endokrinen Niere“ vollkommen gelang, schematische Darstellung 2. Spalte von links.

2. Gruppe (mittlere Reihe), die Tiere, bei denen die Reproduktion der „endokrinen Niere“ nur teilweise gelang, entweder weil die Drosselung nicht ausreichend war, linkes Schema, oder aber weil in der sog. endokrinen Niere Rindennekrosen entstanden, rechtes Schema.

3. Gruppe (untere Reihe), die Tiere, bei denen die Reproduktion der „endokrinen Niere“ nicht gelang, entweder weil die gedrosselte Niere völlig nekrotisch war, oberes Schema, oder die Drosselung unwirksam geblieben war, unteres Schema links, bzw. durch Ausbildung eines distal der Aorteneinengung entstandenen Aortenaneurysmas, das gewöhnlich rupturierte, der Spontanod der Tiere durch Verbluten erfolgte.

Die Tabelle bringt ferner im Überblick die gemessenen systolischen Blutdruckwerte, und zwar jeweils den tiefsten und den höchsten Wert; ferner die Mittelwerte der relativen Herzgewichte für jede Gruppe sowie die Häufigkeit der bei den jeweiligen Tieren der Gruppen 1—3 beobachteten Gefäßwandveränderungen.

Bei den Tieren der *ersten Gruppe* fanden wir die gedrosselte Niere makroskopisch deutlich kleiner als vor der Drosselung (Abb. 1). *Feingeweblich hatte sich durch einen weitgehenden Kollaps der Harnkanälchen ein Bild entwickelt, das mit einer endokrinen Drüse gewisse Ähnlichkeit hat* (Abb. 2). In diesen Nieren liegen die Tubulusepithelien, wenn sie längs getroffen sind, wie auch von SELYE angegeben, in Form von soliden Strängen nebeneinander. Quer getroffen sehen sie wie kleine Epithelzellhäufchen aus, die, wie auch die soliden Epithelstränge von einem zarten, vor allem in den tiefen Rindenzonen, blutreichen Interstitium umgeben sind. Die Tubulusepithelien sind im allgemeinen gewöhnlich groß und zeigen keinerlei regressive Veränderungen. Lediglich im äußersten Rindenbereich erscheinen sie etwas atrophisch, vor allem 4 Wochen

nach Versuchsbeginn. Die Glomerula sind in der „endokrinen Niere“ nur wenig kleiner als in der nicht gedrosselten Niere (Abb. 3). Sie „tendieren“ keineswegs „zum Verschwinden“, wie SELYE angibt. In den von SELYE abgebildeten tiefen Rindenzone der Nieren sind sie allerdings auch gewöhnlich viel weniger zahlreich vorhanden als in der äußeren Rindenzone. Bei

Übersichtsaufnahmen heben sich die Nierenkörperchen nicht so deutlich von dem übrigen Nierenparenchym ab, da die BOWMANschen Kapselräume kollabiert

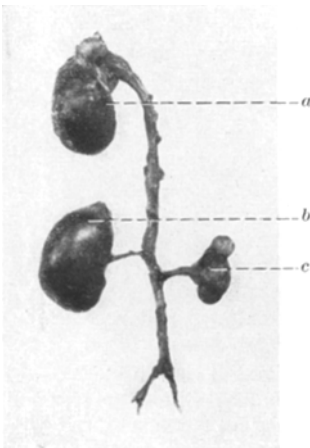


Abb. 1.

Abb. 1. Herz-Nierenpräparat 4 Wochen nach Drosselung der Aorta zwischen den Abgängen der beiden Nierenarterien. *a* Hypertrophie des Herzens, *b* Hypertrophie der nicht gedrosselten Niere, *c* Atrophie der gedrosselten Niere.

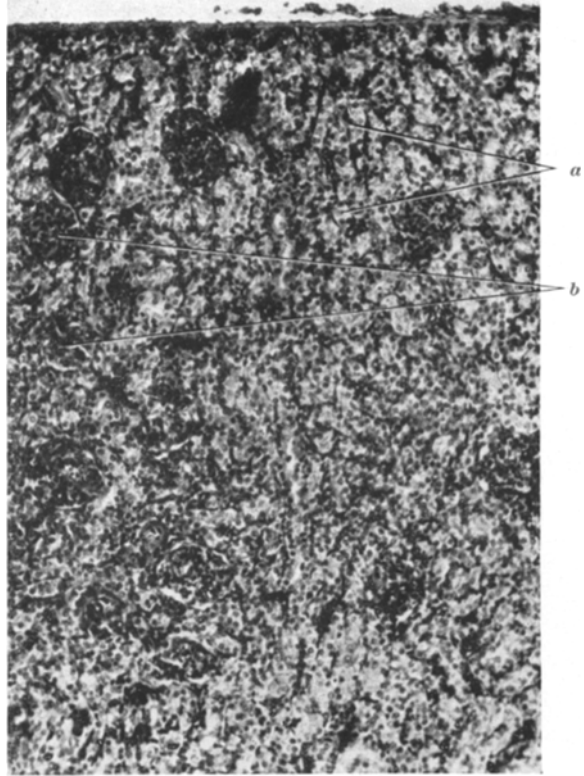


Abb. 2.

Abb. 2. Sogenannte endokrine Niere 4 Wochen nach Drosselung der Aorta zwischen den Abgängen der beiden Nierenarterien. *a* Weitgehender Kollaps der Tubuli bei unverändertem Tubulusepithel, *b* Blutfülle der Glomerula, deren Schlingen den gesamten BOWMANschen Kapselraum ausfüllen, so daß die Glomerula bei der Übersichtsaufnahme nur undeutlich erkennbar sind. Färbung: Goldner-Trichrom. Mikrophotogramm, Lupenvergrößerung.

sind. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man jedoch, daß die feine Struktur der Glomerula erhalten ist. Die Glomerulumschlingen sind regelrecht ausgebildet, man erkennt Erythrocyten in den Schlingenumina, vor allem in den marknahen Glomerula.

Während wir trotz gründlicher Untersuchung in keiner „endokrinen Niere“ Proliferationserscheinungen oder gehäufte Teilungsfiguren der Tu-

bulusepithelien im Bereich der distalen Tubuli contorti I beobachten konnten, fanden wir die epitheloiden Zellen der Vasa afferentia, im Gegensatz zu SELYE, in jeder „endokrinen Niere“. Nach der von GOORMAGHTIGH angegebenen Fixierung und Färbung der Nierenschnitte fallen diese Zellen durch ihr leuchtend ziegelrotes Protoplasma auf, in dem wiederholt feine ebenfalls ziegelrote Granula zu erkennen sind. Mit Hilfe der

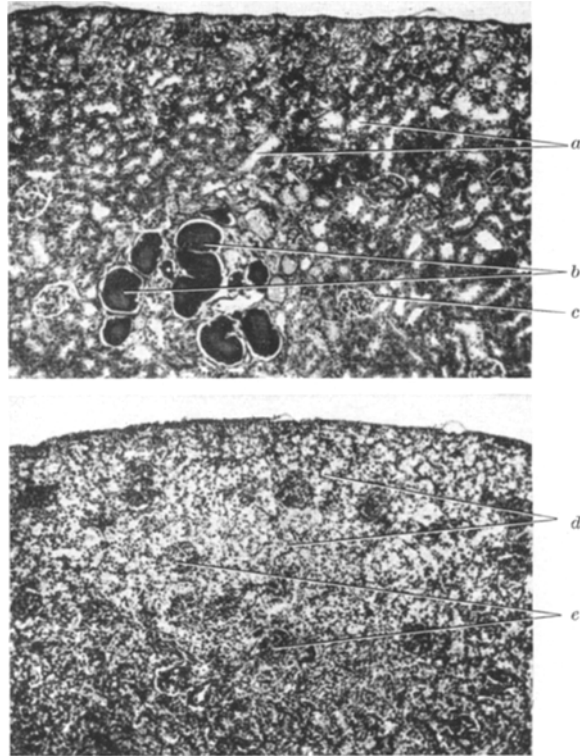


Abb. 3. Gegenüberstellung der rechten nicht gedrosselten Niere und der sog. endokrinen Niere 4 Wochen nach Drosselung der Aorta zwischen den Abgängen der beiden Nierenarterien. Oberes Bild: die nicht gedrosselte Niere, unteres Bild: die sog. endokrine Niere bei gleicher Vergrößerung. *a* Deutlich erkennbare Tubuluslumina in der nicht gedrosselten Niere, *b* eiweißreiche Flüssigkeit in umschriebenen ektatischen Tubuluslumina, *c* deutlich erkennbarer BOWMANscher Kapselraum, *d* weitgehender Kollaps der Tubuli in der sog. endokrinen Niere, *e* nur geringgradige Verkleinerung der Glomerula (s. auch Abb. 2). Färbung: Goldner-Trichrom, Mikrophotogramm, Lupenvergrößerung, Verkleinerung auf $\frac{1}{2}$.

angewandten Fixierung und Färbung ist es auch möglich, die epitheloiden Zellen dort zu finden, wo die Gefäße nur im Anschnitt getroffen sind. Die von SELYE zur feingeweblichen Untersuchung der „endokrinen Nieren“ in den meisten Fällen angewandte Hämatoxylin-Eosin-Färbung nach vorheriger Fixierung der Organe in SUSAScher Flüssigkeit erlaubt

dagegen nur sehr ungenau eine Darstellung dieser Zellen. Die epitheloiden Zellen waren in von uns schon früher untersuchten normalen Rattennieren nur relativ selten nachweisbar. SCHLOSS³⁸⁻³⁹ machte ähnliche Beobachtungen und nahm deshalb an, daß diese Zellen nur ein akzessorischer Bestandteil am Gefäßpol des Glomerulum seien. In den

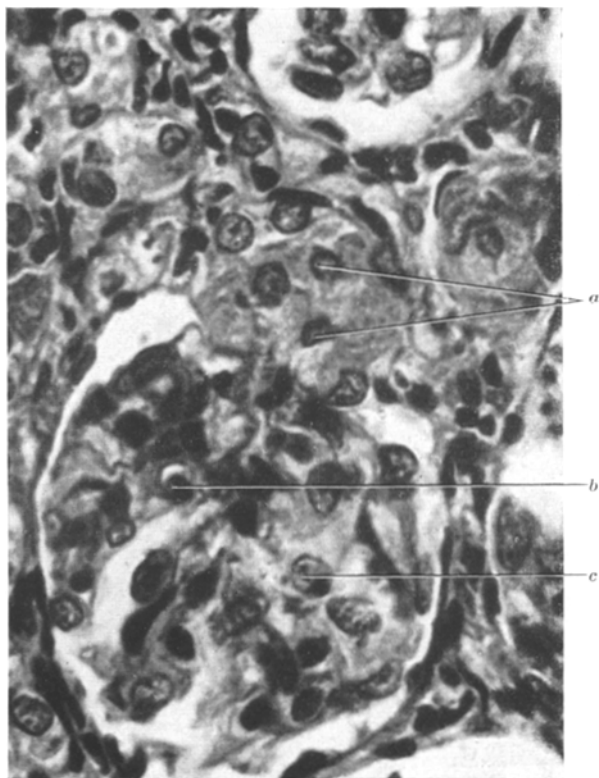


Abb. 4. Glomerulum mit Vas afferens in einer sog. endokrinen Niere 4 Wochen nach Einengung der Aorta zwischen den Abgängen der beiden Nierenarterien. *a* Deutliche Hypertrophie der epitheloiden Zellen des Vas afferens mit Vorbuckelung der epitheloiden Zellen gegen die Glomerulumschlingen, *b* Endothelien der Glomerulumschlingen, *c* Glomerulumdeckzellen. Färbung: Goldner-Trichrom, Mikrophotogramm, Vergr. 550fach.

sog. endokrinen Nieren unserer Tiere, die 14 Tage nach Versuchsbeginn getötet wurden, sind die epitheloiden Zellen bei 6 von 7 Tieren häufiger als gewöhnlich nachweisbar. Besonders ausgeprägt ist die Vermehrung dieser Zellen mit einer Ausnahme in den „endokrinen Nieren“ der Tiere, deren Tötung 4 Wochen nach Versuchsbeginn erfolgte. In diesen Nieren dehnen sich die epitheloiden Zellen teilweise bis in das Glomerulum hinein aus (Abb. 4), was auch von GOORMAGHTIGH beschrieben wird. Außerdem zeigen auch die Interlobulararterien teilweise eine Umwand-

lung ihrer glatten Muskelzellen in epitheloide Zellen (Abb. 5). Bei einem Tier, das 4 Wochen nach Versuchsbeginn getötet wurde, sind die Mediazellen fast aller Vasa afferentia in epitheloide Zellen umgewandelt, und zwar in der äußeren und in der inneren Rindenzone. Die epitheloiden Zellen zeigen dabei keinerlei regressive Veränderungen. 14 Tage und 4 Wochen nach Drosselbeginn wurde eine Vermehrung der epitheloiden Zellen auch in den gedrosselten Nieren der Tiere beobachtet, bei denen

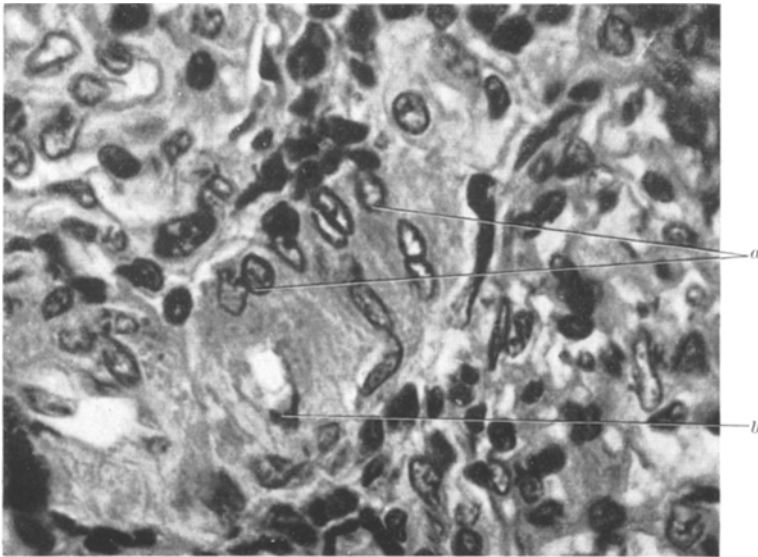


Abb. 5. Epitheloide Zellen im Bereich einer teilweise tangential getroffenen Interlobulararterie in einer sog. endokrinen Niere 4 Wochen nach Drosselung der Aorta zwischen den Abgängen der beiden Nierenarterien. *a* Epitheloide Zellen im Bereich der Media der Arterie, *b* Endothelzelle mit angeschnittenem Gefäßlumen. Färbung: Goldner-Trichrom, Mikrophotogramm, Vergr. 550fach.

die Reproduktion der „endokrinen Niere“ nur unvollkommen gelungen war. Auch hier ist die Vermehrung am deutlichsten bei den Tieren, die 4 Wochen nach Versuchsbeginn getötet worden waren. Dagegen konnte bei 6 Tieren mit „endokriner Niere“, die innerhalb der ersten 10 Versuchstage spontan starben, keine sichere Vermehrung der epitheloiden Zellen beobachtet werden.

Bei der genaueren feingeweblichen Untersuchung der Tubuli contorti II war es uns leider unmöglich zu beurteilen, ob es in der „endokrinen Niere“ zu einer vermehrten Sproßbildung dieser Tubulusepithelien gekommen war. Die Tubulusepithelien liegen in der sog. endokrinen Niere so dicht beieinander, daß Tubulussprossen, auch wenn sie vorhanden gewesen wären, nicht sicher vom tubulären Muttergewebe unterscheidbar sind. Wir beobachteten lediglich ab und zu, meist in der

unmittelbaren Nähe des Glomerulum, isolierte Epithelzellen, die den zuerst von BECHER² beschriebenen paraportalen Zellen, die nach FEYRTER^{10, 11} abgeschnürte Sprossen der Tubuli contorti II sind, auffallend ähnelten (Abb. 7).

In der subcapsulären Rindenzone zeigten die Tubulusepithelien keine morphologisch erfaßbaren Veränderungen, die als der Ausdruck einer erhöhten endokrinen Leistung dieser Zellen hätten aufgefaßt werden

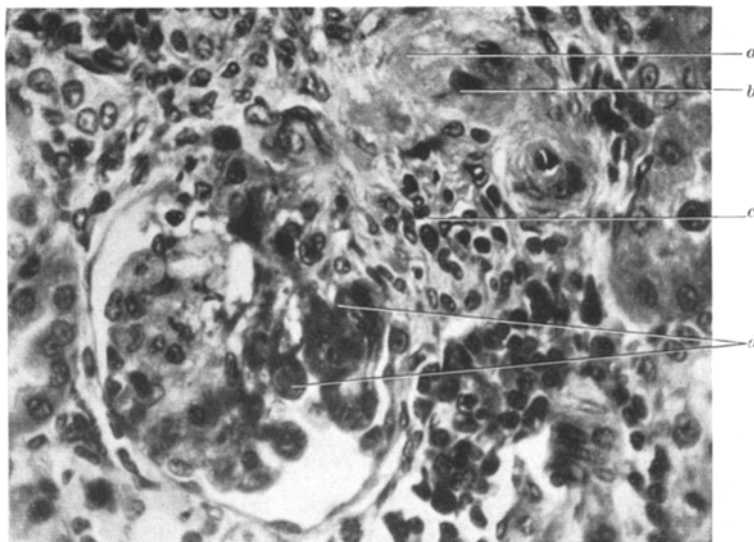


Abb. 6. Glomerulum mit Vas afferens in einer nicht gedrosselten Niere 4 Wochen nach Einengung der Aorta zwischen den Abgängen der beiden Nierenarterien. *a* Völlige Nekrose der Gefäßwand, *b* vereinzelte geschwollene Endothelzellen, *c* perivaskuläre Rundzellansammlungen, *d* ausgedehnte Schlingennekrosen im Bereich des Glomerulum. Färbung: Goldner-Trichrom, Mikrophotogramm, Vergr. etwa 480fach.

können. Die Epithelien waren in diesem Nierenbezirk, vor allem 4 Wochen nach Versuchsbeginn kleiner als die Epithelien der tiefen Rinden-zonen.

In den nicht gedrosselten Nieren waren in unseren Versuchen die epitheloiden Zellen der Vasa afferentia niemals vermehrt, sondern noch seltener anzutreffen als in normalen Rattennieren. GOORMAGHTIGH¹⁹ und DUNIHUE⁴ konnten in ähnlichen Untersuchungen den gleichen Befund erheben. SELYE beschreibt dagegen, daß in seinen Versuchen die epitheloiden Zellen der Vasa afferentia in der nicht gedrosselten Niere vermehrt gewesen seien. Er deutet diese Vermehrung als beginnende Periarteriitis nodosa. Wir beobachteten zwar in der nicht gedrosselten Niere wiederholt entzündliche Gefäßwandveränderungen, die SELYE als Periarteriitis nodosa bezeichnet. Es handelt sich dabei allerdings mehr

um panarteriitische als um periarteriitische Gefäßwandläsionen. Feingeweblich stellt sich der Beginn einer solchen Erkrankung völlig anders als durch eine Vermehrung der epitheloiden Zellen bedingt dar. Das wird deutlich bei einer Gegenüberstellung eines solchen Gefäßwandprozesses im Bereich des Vas afferens einer nicht gedrosselten Niere mit einem Vas afferens, dessen epitheloide Zellen vermehrt sind (Abb. 6 und 7). Der Beginn einer Panarteriitis ist ein entzündliches Geschehen,

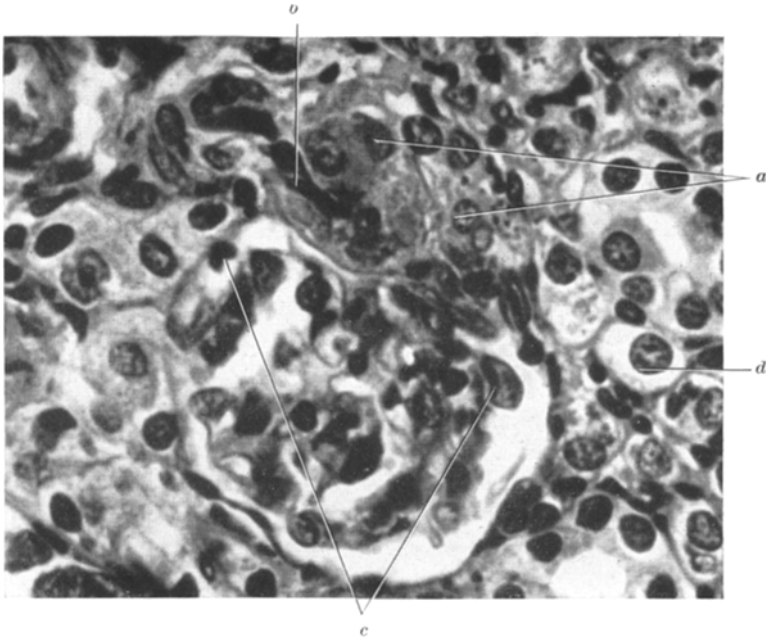


Abb. 7. Glomerulum und Vas afferens in der sog. endokrinen Niere des gleichen Tieres. *a* Hypertrophie der epitheloiden Zellen, *b* erhaltene Gefäßwandendothelien, *c* unveränderte Glomerulumschlingen mit deutlich erkennbaren Glomerulumdeckzellen und Gefäßwandendothelien, *d* sog. BECHERSche Zelle in unmittelbarer Nähe eines Tubulus contortus II. Färbung: Goldner-Trichrom, Vergr. 550fach.

erkennbar an einer Durchtränkung der Intima und Media der Gefäßwand mit eiweißreicher Flüssigkeit. Dabei kommt es zu Verquellungen bzw. zur Nekrose dieser Gefäßwandschichten und sekundär zu einer Mobilisierung junger adventitieller Bindegewebelemente, die in Richtung auf das Gefäßlumen vorwachsen.

Die Umwandlung der glatten Muskelzellen in epitheloide Zellen geht dagegen ohne entzündliche Begleiterscheinungen vor sich. *Die Vermehrung der epitheloiden Zellen sowie der Beginn einer Panarteriitis sind danach zwei vollkommen voneinander verschiedene Vorgänge.* Die Vermehrung der epitheloiden Zellen ist daher sicher nicht in der von SELYE vermuteten Weise als Hochdruckfolge aufzufassen. Es bleibt überhaupt

fraglich, ob SELYE die epitheloiden Zellen bei der feingeweblichen Untersuchung der „endokrinen“ wie der nicht gedrosselten Niere gesehen hat, da sonst eine Identifizierung der beiden Gefäßwandprozesse kaum vorgekommen sein dürfte. SELYE³⁴ bildet zwar 2 Jahre später auch in einer „endokrinen Niere“ epitheloide Zellen im Bereiche eines Vas afferens ab, korrigiert jedoch seine Auffassung nicht, nach der diese Veränderung mit einer beginnenden Periarteriitis nodosa gleichzusetzen sei.

In den Fällen, in denen die Vasa afferentia der nicht gedrosselten Nieren im Sinne einer Panarteriitis verändert waren, beobachteten wir wiederholt umschriebene Schlingennékrösen der Glomerula (Abb. 6). Panarteriitische Gefäßwandprozesse fanden wir außer in der nicht gedrosselten Niere in den Pankreas- und Darmgefäßen. In den Herzen der Tiere mit „endokriner Niere“ beobachteten wir außer schweren, teilweise obliterierenden Panarteriitiden ausgedehnte eiweiß- und zellreiche Exsudate im Interstitium der Herzmuskulatur, die zu schweren Zerstörungen des Muskelfasergefüges geführt hatten (Abb. 8 und 9). Diese Veränderungen waren im Bereich des rechten Ventrikels gewöhnlich ausgeprägter als in der linken Kammermuskulatur. ASCHOFFsche Knötchen fanden wir im Gegensatz zu SELYE nicht im Herzmuskel.

Bei insgesamt 46 Tieren nahmen wir eine blutige Blutdruckmessung an der Arteria carotis in Avertinnarkose vor (30 mg Avertin je 100 g Ratte). Zur genauen Erfassung der Blutdruckwerte hielten wir diese Meßmethode für notwendig, da bei Drosselung der Aorta die schwanzplethismographische Blutdruckmessung keine verwendbaren Werte ergibt. Die übrigen Tiere starben spontan, bevor eine Messung vorgenommen werden konnte. Bei einigen Tieren mißlang die Messung.

Unter den 46 Tieren hatten 10 Tiere eine „endokrine Niere“. Bei diesen Tieren wurde die Blutdruckmessung 5mal nach 14 Tagen und 5mal 4 Wochen nach Versuchsbeginn vorgenommen. 6 Tiere mit „endokriner Niere“ starben spontan innerhalb der ersten 10 Tage nach Versuchsbeginn an Kreislaufversagen. Bei 3 Tieren mit „endokriner Niere“ mißlang die Blutdruckmessung. Nach 14tägiger Versuchsdauer erhielten wir einmal einen sicher erhöhten Blutdruckwert (165 mm Hg). Die bei den 4 anderen Tieren erhobenen Werte lagen zwischen 75 und 140 mm Hg. Sie entsprachen daher weitgehend den normalen Blutdruckwerten bei Ratten dieser Gewichtsklasse (80—140 mm Hg). 4 Wochen nach Beginn der Drosselung zeigten 2 von 5 Tieren mit „endokriner Niere“ Blutdruckwerte, die mit 145 bzw. 150 mm Hg an der oberen Grenze der Norm lagen. Es handelte sich bei diesen Tieren um 170 g schwere Ratten, die gelegentlich auch spontan einen gleich hohen Blutdruck haben können. Die übrigen Messungen nach 4 Wochen ergaben normotone bzw. hypotone Werte (110, 110, 65 mm Hg). Die relativen Herzgewichte der Tiere mit „endokriner Niere“ waren bereits 14 Tage

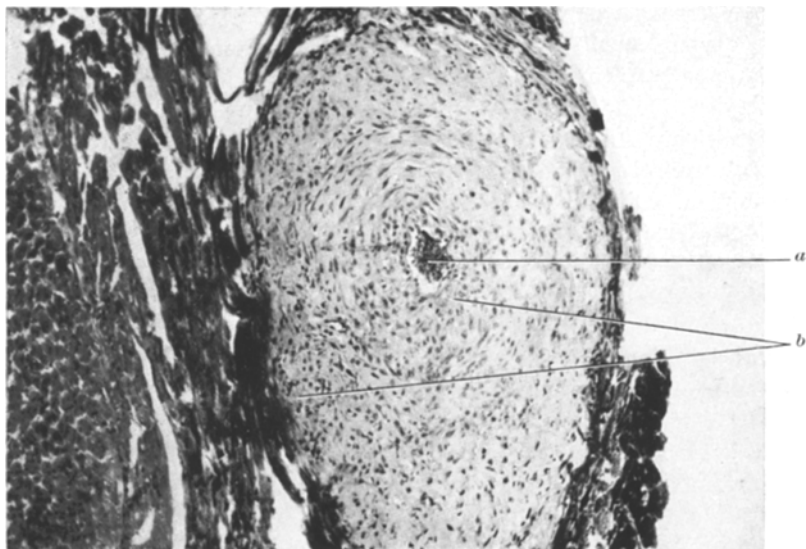


Abb. 8. Kranzarterie eines Herzens 4 Wochen nach Drosselung der Aorta zwischen den Abgängen der beiden Nierenarterien. *a* Mit Erythrocyten angefülltes Gefäßlumen, *b* deutliche Verbreiterung der gesamten Gefäßwand durch alle Gefäßwandschichten durchwachsendes Bindegewebe, das im wesentlichen aus Fibroblasten besteht. Färbung: Goldner-Trichrom, Mikrophotogramm, Vergr. etwa 200fach.



Abb. 9. Herzmuskel 4 Wochen nach Drosselung der Aorta zwischen den Abgängen der beiden Nierenarterien. *a* Deutliche Auflockerung des Herzmuskelfasergefüges, *b* hochgradige Verbreiterung des Interstitium durch ein aus Leukocyten und Rundzellen bestehendes Exsudat, *c* Zerreißen zahlreicher Herzmuskelfasern. Färbung: Goldner-Trichrom, Mikrophotogramm, Vergr. etwa 300fach.

nach Versuchsbeginn deutlich erhöht. Auch bei den Tieren, die innerhalb der ersten 10 Versuchstage spontan starben, beobachteten wir schon eine beträchtliche Zunahme der Herzgewichte. Da von uns zwischen dem 14. und 28. Versuchstag keine weitere sichere Erhöhung der Herzgewichte festgestellt werden konnte, bestimmten wir den Mittelwert der relativen Herzgewichte der 19 Tiere mit „endokriner Niere“ zusammen. Dieser betrug $4,72 \pm 0,62\%$ Körpergewicht gegenüber 3,6 bis $4,0\%$ Körpergewicht bei normalen Ratten dieser Gewichtsklasse (s. Tabelle 1).

Bei den 30 Tieren der zweiten Gruppe, bei denen die Reproduktion der sog. endokrinen Niere nur teilweise gelungen war, wurde insgesamt 11mal der Blutdruck blutig gemessen; 4mal nach 14 Tagen und 7mal nach 4 Wochen. 14 Tage nach Versuchsbeginn war der Blutdruck 1mal mit 182 mm Hg deutlich erhöht. Alle übrigen Messungen ergaben weder 14 Tage noch 4 Wochen nach Drosselbeginn Werte, die außerhalb der normalen Schwankungsbreite gelegen wären. Das Tier mit dem deutlich überhöhten Blutdruck zeigte ausgedehnte Nekrosen im Bereich der äußeren Nierenrinde sowie panarteriitische Gefäßwandprozesse in den mittelgroßen Arterien der rechten Niere. Das relative Herzgewicht dieses Tieres war mit $5,84\%$ deutlich erhöht. Herzkranzgefäße und Interstitium des Herzens waren unauffällig. Der Mittelwert der relativen Herzgewichte dieser Tiere wurde aus dem gleichen Grund wie bei den Tieren der Gruppe I gemeinsam bestimmt. Er lag mit $4,56 \pm 0,94\%$ Körpergewicht deutlich über dem Normalwert, wenn auch eine etwas stärkere Schwankung um den Mittelwert auffällt. Die von uns für die Tiere der Gruppe I beschriebenen Gefäßwandveränderungen wurden bei den 30 Tieren dieser Gruppe relativ gleich häufig und gleich stark ausgeprägt gefunden wie bei den Ratten, bei denen die Reproduktion der „endokrinen Niere“ völlig gelungen war (s. Tabelle 1).

Bei den insgesamt 99 Tieren der dritten Gruppe, bei denen die Reproduktion der „endokrinen Niere“ völlig mißlungen war, wurde insgesamt 25mal der Blutdruck blutig gemessen, 15mal nach 14 Tagen und 10mal nach 4 Wochen. Bei diesen Tieren wurde zu keinem Zeitpunkt eine sichere Blutdruckerhöhung festgestellt. Die Herzgewichte dieser Tiere waren normal. Gefäßwandveränderungen im Sinne der Panarteriitis wurden bei dieser Serie nicht beobachtet (s. Tabelle 1).

Stellen wir die Befunde, die wir bei der feingeweblichen Untersuchung der „endokrinen Nieren“ erheben konnten, den Befunden von SELYE gegenüber, so ergibt sich zunächst, daß von uns im Gegensatz zu SELYE weder Epithelproliferationen noch vermehrte Kernteilungsfiguren im Bereich der distalen Tubuli contorti I beobachtet werden konnten. Andererseits ist es uns wie auch SELYE gelungen, durch Einengung der Aorta zwischen den Abgängen beider Nierenarterien eine Hyper-

tonie zu erzeugen. Diese Hypertonie muß sich in den ersten Versuchstagen, vielleicht sogar schon unmittelbar im Anschluß an die Aorteneinengung entwickelt haben. Sekundär ist der erhöhte Blutdruck, wahrscheinlich infolge Bildung vasodepressorischer Substanzen durch die nicht gedrosselte Niere, wieder abgesunken. Wir konnten daher bereits 14 Tage nach Versuchsbeginn nur noch in Ausnahmefällen einen erhöhten Blutdruck registrieren. Für eine fast unmittelbar nach der Aorteneinengung entstandene Blutdruckerhöhung in unseren Versuchen spricht einmal der wiederholt von uns beobachtete Tod von Tieren an Kreislaufversagen innerhalb der ersten Versuchstage. Ferner wird unsere Vermutung dadurch gestützt, daß wir bereits bei diesen Tieren panarteriitische Gefäßwandveränderungen beobachten konnten, die bei Ratten nur bei Bestehen einer Hypertonie auftreten. Als eine Folge dieser initialen Blutdruckerhöhung müssen auch die panarteriitischen Gefäßwandläsionen bei den Tieren aufgefaßt werden, die 14 Tage bzw. 4 Wochen nach Versuchsbeginn getötet wurden und die zu dieser Zeit normale oder fast normale Blutdruckwerte aufwiesen. Die nach der Aorteneinengung entstandene akute Blutdrucksteigerung ist auf Grund der bis heute geltenden Vorstellungen als Folge einer vermehrten Produktion von vasopressorischen Substanzen durch die in ihrer Blutversorgung beeinträchtigte Niere aufzufassen. *Wenn die Niere zu dieser Mehrleistung morphologisch erfaßbarer Veränderungen ihrer Struktur bedarf, wie SELYE vermutet, kann nach unseren Befunden Renin nicht in den distalen Segmenten der Tubuli contorti I gebildet werden.* Es würde dann vielmehr näherliegen, den Ort der Reninbildung in den epitheloiden Zellen der Vasa afferentia zu sehen. Da jedoch bisher nicht bewiesen, sondern nur vorausgesetzt worden ist, daß eine Niere, die vermehrt vasopressorische Substanzen bildet, morphologisch erfaßbare Veränderungen zeigen muß, ist die Auffassung SELYES über den Ort der Reninbildung durch unsere Befunde allein nicht zu widerlegen. Gegen die Vorstellung SELYES sprechen jedoch die Ergebnisse der Arbeiten von TAQUINI⁴⁰ und WAKERLING⁴¹, obwohl diese nur teilweise übereinstimmen. Wenn SELYES Anschauung über den Ort der Reninbildung richtig wäre, dürfte Renin nur aus der tiefen Nierenrindenzone zu gewinnen sein, da die distalen Segmente der Tubuli contorti I im Bereich der Rindenmarkgrenze liegen. TAQUINI und WAKERLING konnten jedoch den Beweis erbringen, daß Renin auch aus der äußeren Nierenrinde zu gewinnen ist. Nach TAQUINI soll sich Renin sogar nur aus der subcapsulären Nierenrindenschicht extrahieren lassen. Auf Grund dieser Untersuchungen muß gesagt werden, daß, selbst wenn die Befunde von TAQUINI sich nicht in vollem Umfange bestätigen lassen sollten, allein schon durch die Untersuchungen von WAKERLING, die SELYESche Vorstellung über den Ort der Reninbildung zu widerlegen ist.

Die Annahme SELYES, Renin werde in den distalen Segmenten der Tubuli contorti I gebildet, scheint dagegen zunächst gestützt durch die Ergebnisse einer Arbeit von FRIEDMAN und CAPLAN¹². Diesen gelang es durch Natriumtartratvergiftung von Kaninchennieren „degenerative Veränderungen im Bereich der Tubuli contorti I“ zu erzeugen. Da außerdem der Reningehalt in den vergifteten Nieren auf $\frac{1}{14}$ des Normalwertes reduziert gewesen sein soll, nehmen die Verfasser an, Renin werde in den Epithelien der Tubuli contorti I gebildet. Abgesehen davon, daß diesen Autoren eine so präzise Lokalisierung des Ortes der Reninbildung wie SELYE sie vornahm und wie wir sie gerade im Hinblick auf die Untersuchungsergebnisse von TAQUINI und WAKERLING für entscheidend halten, nicht möglich war, ist mit Hilfe der von FRIEDMAN und CAPLAN gewählten Versuchsanordnung eine Lokalisierung der Reninbildungsstätte unmöglich. Das geht aus den Untersuchungen von DUNIHUE⁸ und MEYER²⁷ hervor. DUNIHUE konnte nachweisen, daß durch Natriumtartrat auch die epitheloiden Zellen der Vasa afferentia geschädigt werden. MEYER gelang es mit dieser Substanz auch die Epithelien der Tubuli contorti II und deren Sprossen zu schädigen.

Es bleibt daher nur noch zu entscheiden, wieweit der Beweis, den SELYE selbst zur Stütze seiner Anschauung, Renin werde in den distalen Segmenten der Tubuli contorti I gebildet, anführt, der Kritik standzuhalten vermag. SELYE gelang es, wie bereits erwähnt, die von ihm beschriebenen Epithelproliferationen zu verstärken, wenn er den Tieren, bei denen sich eine „endokrine Niere“ entwickelt hatte, LAP injizierte. Da bei dieser Versuchsanordnung der Blutdruck noch stärker angestiegen sein soll als in seinem Grundversuch, nimmt SELYE kausale Beziehungen zwischen den verstärkten Proliferationserscheinungen und dem überhöhten Blutdruck an. Wir waren leider nicht in der Lage, diese Versuchsmodifikation nachzuprüfen, da uns LAP nicht zur Verfügung stand. Da jedoch LAP, wie SELYE angibt, und wie aus den SELYESchen Versuchen hervorgeht, auch auf die Nebennierenrinde wirkt, so daß die Nebennieren an Gewicht zunehmen, liegt es nahe, die von SELYE beobachtete zusätzliche Blutdruckerhöhung auf die Nebennierenrinde zurückzuführen. Diese Vermutung erscheint berechtigt, da die LAP-Wirkung auf die Niere als renotrop bezeichnet wird. Renotrop wirkende Substanzen vermögen zwar das Tubuluswachstum anzuregen, wie SELYE^{35,36} an anderer Stelle zeigen konnte. Sie haben jedoch keinerlei blutdruckerhöhende Wirksamkeit. Daher können die durch LAP-Gabe verstärkten Epithelproliferationen nicht die Ursache der weiteren Blutdruckerhöhung sein. Es dürfte sich vielmehr bei diesen Epithelproliferationen um die Antwort des Nierenparenchyms auf einen renotropen Reiz handeln. Da die „endokrinen Nieren“ nach unserer Beobachtung gerade im Bereich der Rindenmarkgrenze besonders gut durchblutet

waren, wird es verständlich, daß die Epithelproliferationen in diesem Bezirk der Niere beobachtet werden konnten. Wir wagen indessen zu bezweifeln, daß den gewucherten Tubulusepithelien überhaupt eine endokrine Funktion zugesprochen werden darf. Das gilt auch für die von SELYE im Gegensatz zu uns beobachteten Epithelproliferationen in den „endokrinen Nieren“ unbehandelter Tiere. Es scheint jedoch auf keinen Fall möglich, wie von SELYE vorgenommen, die Art der endokrinen Funktion der proliferierten Tubulusepithelien sicher zu bestimmen. Wir sind daher der Ansicht, daß die Ergebnisse, die SELYE zur Stütze seiner Vorstellungen über den Ort der Reninbildung anführt, keineswegs geeignet sind, die Richtigkeit seiner Konzeption zu beweisen.

Ob und wie weit dagegen die von ZOLLINGER⁴³⁻⁴⁵ beobachtete vermehrte Sproßbildung der Tubuli contorti II als der morphologische Ausdruck einer erhöhten endokrinen Funktion der Niere angesehen werden darf, vermögen wir auf Grund unserer Untersuchungen nicht zu entscheiden. Wie erwähnt, ist am Modell der „endokrinen Niere“ eine sichere Beurteilung der Tubulussprossen nicht möglich. Bei kritischer Wertung der Befunde von ZOLLINGER fällt jedoch auf, daß es ihm bisher nicht gelungen ist, bei akuter Hypertonie eine Vermehrung der Tubulussprossen nachzuweisen. Ein solcher Nachweis muß jedoch verlangt werden, da als gesichert angenommen werden darf, daß die Niere eine Beeinträchtigung ihrer Blutversorgung zumindest in den ersten Tagen oder Wochen mit einer vermehrten Produktion vasopressorischer Stoffe beantwortet. Von ZOLLINGER⁴⁵ wird eine vermehrte Sproßbildung der Epithelien der Tubuli contorti II in Rattennieren, die mit hohen Röntgendosen bestrahlt worden waren, zuerst 8 Wochen nach Versuchsbeginn beobachtet. Da die Ratten zu dieser Zeit eine Hypertonie hatten, nimmt ZOLLINGER an, daß Renin in diesen Tubulussprossen gebildet werde. Eine bei diesen Tieren bereits 4 Wochen nach der Röntgenbestrahlung beobachtete vorübergehende Hypertonie vermag ZOLLINGER dagegen nicht durch analoge morphologische Befunde zu unterbauen. Die übrigen Befunde, die ZOLLINGER zur Stütze seiner Annahme, Renin werde in den Epithelien der Tubuli contorti II und deren Sprossen gebildet, sind am menschlichen Untersuchungsgut gewonnen. ZOLLINGER beschreibt vermehrte Tubulussprossen bei der sekundären Schrumpfniere und der tuberkulösen Kittniere (ZOLLINGER^{43,44}). Die gleichen Veränderungen konnte EICHENBERGER⁹, ein Schüler ZOLLINGERS, bei 15 Fällen von hypogenetischer Schrumpfniere beobachten. Bei den Patienten, deren Nieren von ZOLLINGER und EICHENBERGER untersucht worden waren, hatte zu Lebzeiten eine Hypertonie bestanden. Über die Dauer der Hypertonie werden keine präzisen Angaben gemacht. Es ist jedoch auf Grund der morphologischen Befunde anzunehmen, daß die Hypertonie längere Zeit bestanden hatte, bevor die Patienten starben. Ein

sicherer Beweis, daß der Hochdruck auch final noch durch eine vermehrte Produktion vasopressorischer Nierensubstanzen aufrechterhalten wurde, konnte nicht erbracht werden. Nach den Arbeiten von WAKERLING⁴¹, GOVAERTS und VERNIORY¹⁵, DOCK³, TAQUINI⁴⁰ u. a. muß jedoch angenommen werden, daß die Niere bei länger bestehender Hypertonie zumindest nicht durch eine gesteigerte Produktion von Renin den Blutdruck erhöht. Es ist daher fraglich, ob die von ZOLLINGER und EICHENBERGER beobachteten vermehrten Sproßbildungen der Tubuli contorti II als der morphologische Ausdruck einer erhöhten Produktion von vasopressorischen Substanzen durch diese Zellen aufgefaßt werden dürfen. Zweifel an der Deutung, die ZOLLINGER und EICHENBERGER ihren Befunden geben, scheinen auf Grund der Arbeiten von LUDWIG²⁶, DE MUYLDER²⁸ und LINDER²⁵ erlaubt. LUDWIG und DE MUYLDER konnten nachweisen, daß eine vermehrte Tubulussprossung in Höhe des Tubulus contortus II nicht nur bei der Hypertonie, sondern auch bei zunehmendem Alter zu beobachten ist. LINDER fand darüber hinaus in Nieren von Hunden, bei denen durch Drosselung der Nierenarterien ein Hochdruck erzeugt worden war, kein paralleles Verhalten zwischen Hypertonie und Vermehrung der Tubulussprossen. (Die Nieren wurden von FEYRTER untersucht.) Es liegt daher näher, in den Tubulussprossen, wenn ihnen überhaupt eine endokrine Funktion zugesprochen werden darf, die Bildungsstätte zunächst örtlich wirksamer vasodilatatorischer Substanzen zu sehen. Diese Möglichkeit ist zuerst von FEYRTER¹¹ diskutiert worden. Außerdem ist damit zu rechnen, daß diese Sproßbildungen eine uns noch völlig unbekannte Funktion haben.

Da es uns nicht möglich war, morphologische Veränderungen aufzuzeigen, die eine Stütze für die Auffassung TAQUINIS⁴⁰, Renin werde in den subcapsulären Harnkanälchenepithelien gebildet, hätten abgeben können, bleibt jetzt noch zu entscheiden, ob in den epitheloiden Zellen der Vasa afferentia der Ort der Reninbildung gesehen werden muß. Diese Ansicht wurde, wie erwähnt, zuerst von GOORMAGHTIGH vertreten. GOORMAGHTIGH¹⁶⁻²² glaubte durch systematische Experimente sowie vergleichende Untersuchungen an menschlichen Nieren insofern den Beweis für die Richtigkeit seiner Anschauung erbracht zu haben, als er bei akuter renaler Hypertonie regelmäßig eine Vermehrung dieser Zellen aufzeigen konnte. Durch DUNIHUE⁴⁻⁸, der die Experimente GOORMAGHTIGHS nachprüfte und erweiterte, wurden die Beobachtungen von GOORMAGHTIGH in vollem Maße bestätigt. Vergleichende Untersuchungen, an menschlichen Nieren vorgenommen, stammen von KAUFMANN²⁴, OBERLING²⁹ und DES PREZ³². KAUFMANN berichtet über eine Vermehrung der epitheloiden Zellen bei einigen Fällen von Pyelonephritis, benigner und maligner Nephrosklerose. Er betont, daß bei diesen Fällen zu Lebzeiten eine Hypertonie bestanden habe. DES PREZ

fand in 100 Nieren von Menschen, die nach akuter und chronischer Hypertonie an den Folgen einer Urämie gestorben waren, die epitheloiden Zellen der Vasa afferentia vermehrt. Während KAUFMANN seine Befunde im Sinne von GOORMAGHTIGH deutet, sieht DES PREZ in den epitheloiden Zellen lediglich örtliche Regulatoren zur Blutverteilung in der Niere.

Auch OBERLING²⁹, der ebenfalls in 100 Nieren von Hypertonikern die epitheloiden Zellen häufiger als in normalen Nieren fand, glaubt die Auffassung GOORMAGHTIGHs ablehnen zu müssen, da gerade in „ernsten Fällen“ von Hypertonie die epitheloiden Zellen häufig degeneriert gewesen seien. DUNIHUE, der ursprünglich, wie GOORMAGHTIGH und KAUFMANN in den epitheloiden Zellen den Ort der Reninbildung sah, läßt in neuerer Zeit die Frage nach der Bedeutung dieser Zellen offen (DUNIHUE⁸). Bedenken gegenüber der Richtigkeit der GOORMAGHTIGHschen Theorie kamen ihm, als er bei der Untersuchung von Hundenieren, die von WAKERLING bzw. DEXTER auf ihren Reningehalt hin geprüft worden waren, kein paralleles Verhalten zwischen der Zahl der epitheloiden Zellen und der Reninmenge der Niere aufzeigen konnte. Ähnliche Ergebnisse stammen von BAYLESS und GRAEF¹, die das GOLDBLATTSche Nierenmaterial auf Beziehungen zwischen der Zahl der epitheloiden Zellen und der Höhe des Blutdrucks untersuchten.

Durch die Ergebnisse unserer Experimente konnten die Beobachtungen von GOORMAGHTIGH und DUNIHUE, nach denen es in Nieren, deren Blutversorgung beeinträchtigt ist, zu einer Vermehrung der epitheloiden Zellen kommt, bestätigt werden. Ferner halten die Angaben beider Autoren, die Vermehrung der epitheloiden Zellen nehme in den ersten Versuchswochen zu, einer kritischen Nachprüfung stand. Unentschieden bleiben muß durch unsere Untersuchungen, ob es zur Vermehrung der epitheloiden Zellen bereits vor der Entwicklung des Hochdrucks kommt. Die Befunde, die wir bei den 6 Tieren mit „endokriner Niere“ erheben konnten, die innerhalb der ersten 10 Versuchstage an Kreislaufversagen gestorben waren und bei denen wir niemals eine sichere Zunahme der epitheloiden Zellen fanden, scheinen zunächst im Widerspruch zu den Beobachtungen GOORMAGHTIGHs zu stehen. Ferner scheint die Deutung, die GOORMAGHTIGH seinen Befunden gibt, durch die Ergebnisse der feingeweblichen Untersuchungen der „endokrinen Nieren“ unserer Tiere, die 14 Tage bzw. 4 Wochen nach Versuchsbeginn bei normalem Blutdruck eine Vermehrung der epitheloiden Zellen aufwiesen, anfechtbar. Die Angabe GOORMAGHTIGHs, die Vermehrung der epitheloiden Zellen gehe der Blutdruckerhöhung voraus, ist jedoch durch unsere Befunde nicht sicher zu widerlegen, da bei den Tieren, die innerhalb der ersten Versuchstage infolge Kreislaufversagens gestorben waren, eine ausgeprägte venöse Hyperämie der Nieren bestand, deren Einfluß auf die

epitheloiden Zellen wir nicht sicher abzuschätzen vermögen. Die scheinbare Diskrepanz zwischen der Zahl der epitheloiden Zellen und der Blutdruckhöhe bei den Tieren, die 14 Tage bzw. 4 Wochen nach Versuchsbeginn getötet worden waren, erklärt sich leicht durch die von uns gewählte Versuchsanordnung. Bei einseitiger Nierendrosselung kann durch das Vorhandensein einer nicht gedrosselten, wahrscheinlich vaso-depressorische Stoffe produzierenden Niere eine Parallelität zwischen Blutdruckhöhe und Zahl der epitheloiden Zellen nicht erwartet werden.

Trotz der somit weitgehenden Übereinstimmung unserer Untersuchungsergebnisse mit denen von GOORMAGHTIGH, DUNIHUE u. a. ist damit noch nicht bewiesen, daß in den epitheloiden Zellen Renin gebildet wird. Selbst GOORMAGHTIGH²² spricht nur von indirekten Beweisen, die zugunsten der Richtigkeit seiner Anschauung angeführt werden können. Erst wenn durch weitere systematische Experimente bei akuter und chronischer renaler Hypertonie eine Parallelität zwischen der Zahl der epitheloiden Zellen und dem Reningehalt der Niere aufgezeigt werden könnte, würde die Deutung, die GOORMAGHTIGH seinen Befunden gibt, an Wahrscheinlichkeit gewinnen. Experimente dieser Art fehlen bis heute. Wir möchten daher auf Grund unserer Untersuchungen die Frage nach der Bedeutung der epitheloiden Zellen offen lassen. *Durch unsere Befunde ist die Auffassung GOORMAGHTIGHs über die Bedeutung der epitheloiden Zellen weder bewiesen, noch widerlegt. Wir konnten lediglich zeigen, daß es im Gegensatz zu den Angaben SELYES auch in der sog. endokrinen Niere zu einer Vermehrung der epitheloiden Zellen kommt.* Ob die epitheloiden Zellen als Polkissen, wie von ZIMMERMANN⁴² zuerst behauptet, die Aufgabe haben, das Glomerulum aus dem Blutkreislauf auszuschalten, vermögen wir nicht zu entscheiden. GOORMAGHTIGH hat die Deutung ZIMMERMANNs abgelehnt. In den Nieren unserer Versuchstiere, in denen die epitheloiden Zellen vermehrt waren, dehnten sie sich vom Gefäßpol der Nierenkörperchen nach beiden Seiten, vor allem in Richtung auf die Interlobulararterien hin aus. Zu einer kissenartigen Anhäufung der epitheloiden Zellen in der Nähe der Glomerula war es dabei nur selten gekommen. Eine echte Hyperplasie der epitheloiden Zellen beobachteten wir niemals. *Wir hatten vielmehr den Eindruck, als seien lediglich die ortsständigen Mediazellen der Nierenarteriolen in epitheloide Zellen umgewandelt.* Da wir bei einem unserer Versuchstiere fast alle Mediazellen der Vasa afferentia in epitheloide Zellen umgewandelt fanden, möchten wir in Übereinstimmung mit GOORMAGHTIGH²² annehmen, daß die Potenz der Umdifferenzierung in epitheloide Zellen allen Muskelzellen der Vasa afferentia innewohnt. Es ist daher kaum möglich, die epitheloiden Zellen, wie SCHLOSS³⁸⁻³⁹ annimmt, als akzessorische Bestandteile am Gefäßpol der Nierenkörperchen aufzufassen. Ferner halten wir die Vermutung von SCHLOSS, die epitheloiden Zellen seien degenerierte

glatte Muskelzellen, für unrichtig. Daß eine Vermehrung der epitheloiden Zellen nicht als beginnende Periarteriitis nodosa gedeutet werden darf, wie SELYE annimmt, haben wir bereits erwähnt. Dagegen möchten wir der Ansicht von DUNIHUE⁴ und GOORMAGHTIGH¹⁹ beipflichten, nach denen die epitheloiden Zellen sicher nicht die Bildner vasodilatatorischer Substanzen sind. Sie hätten sonst in der nicht gedrosselten Niere vermehrt vorhanden gewesen sein müssen. Nach den Befunden von GOORMAGHTIGH, DUNIHUE und den Ergebnissen unserer Versuche kommt es jedoch bei einseitiger Nierenarteriendrosselung in der nicht gedrosselten Niere zu einer Verminderung der epitheloiden Zellen.

Fassen wir die Ergebnisse unserer Untersuchungen zusammen, so ergibt sich daraus, daß am Modell der „endokrinen Niere“, der Ort der Reninbildung mit Hilfe morphologischer Untersuchungsmethoden nicht sicher zu bestimmen ist. Lediglich die Epithelien der distalen Tubuli contorti I können im Gegensatz zu den Angaben SELYES nicht die Reninbildner sein, da Renin auch in der äußeren Nierenrinde gebildet wird. Dagegen muß es unentschieden bleiben, ob Renin nicht in den epitheloiden Zellen der Vasa afferentia oder den Epithelien der Tubuli contorti II und deren Sprossen bzw. den subcapsulären Harnkanälchenepithelien gebildet wird. Nach kritischer Wertung der Arbeiten von GOORMAGHTIGH, ZOLLINGER und TAQUINI scheinen jedoch die Befunde, die diese Autoren zur Stütze ihrer jeweiligen Theorien anführen, nicht ausreichend. Daher ist von morphologischer Seite bis heute keine sichere Lokalisierung des Ortes der Reninbildung und damit kein klärender Beitrag zur Frage nach der Bedeutung der Endokrinie der Niere für den Hochdruck möglich. Weitere Untersuchungen an Nieren, vor allem bei akuter renaler Hypertonie scheinen notwendig, um zu klären, ob eine Niere, die vermehrt vasopressorische Substanzen produziert, dazu überhaupt morphologisch erfaßbarer Veränderungen ihrer Struktur bedarf.

Im übrigen konnten durch unsere Untersuchungen in Übereinstimmung mit SELYE gezeigt werden, daß bei Vorhandensein einer „endokrinen Niere“ eine Hypertonie entsteht, die zu einer Zunahme der Herzgewichte sowie zu panarteriitischen Gefäßwandprozessen in den Organen führt, die durch die Drosselung in ihrer Blutversorgung nicht beeinträchtigt werden. *Zu einer Dauerhypertonie, wie von SELYE vermutet, kommt es jedoch nicht. Der Blutdruck sinkt vielmehr in den meisten Fällen auch bei Vorhandensein einer „endokrinen Niere“ spätestens 14 Tage nach Versuchsbeginn wieder auf normale oder fast normale Werte ab. Eine vorübergehende Hypertonie entwickelt sich jedoch auch dann, wenn die Reproduktion einer „endokrinen Niere“ nur unvollkommen gelingt. Die durch diese Hypertonie hervorgerufenen Gefäßwandveränderungen sind dabei gleich stark wie bei den Tieren mit „endokriner Niere“. Die sog. endokrine Niere unterscheidet sich daher in ihrer endokrinen Leistung*

nicht von einer jeden anderen Niere, deren Blutversorgung beeinträchtigt worden ist. *Wir halten darüber hinaus den Namen „endokrine Niere“ für irreführend, da das Bild einer „endokrinen Niere“ nicht durch eine aktive drüsige Umwandlung des Nierenparenchyms entsteht, sondern durch einen rein passiven Kollaps der Harnkanälchen vorgetäuscht wird.* Dieser Kollaps entwickelt sich durch ein Versiegen der Harnausscheidung infolge Herabminderung des Filtrationsdruckes auf die Höhe des onkotischen Druckes. Die von SELYE im Gegensatz zu uns beobachteten Proliferationserscheinungen der Epithelien der distalen Tubuli contorti I vermögen die Bezeichnung „endokrine Niere“ nicht zu rechtfertigen. Selbst wenn diese proliferierten Tubulusepithelien eine endokrine Funktion haben sollten, so kann diese nicht ohne weiteres mit der Produktion vasopressorischer Stoffe gleichgesetzt werden. *Wir schlagen daher vor, den Namen „endokrine Niere“ fallenzulassen und die sog. endokrine Niere als „Kollapsniere“ zu bezeichnen.*

Zusammenfassung.

Unsere Untersuchungen zur Frage der sog. endokrinen Niere SELYES hatten folgende Ergebnisse:

1. Durch Drosselung der Aorta zwischen den beiden Nierenarterienabgängen ist es möglich, die distal der Aorteneinengung gelegene Niere derart zu verändern, daß bei makroskopisch deutlicher Verkleinerung des Organs feingeweblich ein Bild entsteht, das mit einer endokrinen Drüse gewisse Ähnlichkeit hat. Uns gelang es 19mal, eine sog. endokrine Niere zu erzeugen, 30mal gelang die Reproduktion teilweise, 99mal mißlang sie vollkommen. Die Gründe für das häufige Mißlingen der Erzeugung einer sog. endokrinen Niere werden diskutiert.

2. Nach Drosselung der Aorta zwischen den Abgängen der beiden Nierenarterien kommt es, wie bei jeder einseitigen Goldblatt-Niere, zu einer vorübergehenden Blutdrucksteigerung. Eine Dauerhypertonie entsteht, wie blutige Blutdruckmessungen an der Arteria carotis zeigten, im Gegensatz zu der Annahme SELYES, nicht.

3. In der sog. endokrinen Niere kommt es im Gegensatz zu den Angaben SELYES zu einer Vermehrung der epitheloiden Zellen der Vasa afferentia. Epithelproliferationen im Bereich der distalen Segmente der Tubuli contorti I wurden dagegen nicht beobachtet.

4. Die Anschauungen SELYES bzw. GOORMAGHTIGHS über den Ort der Reninbildung werden diskutiert. Die Vorstellung SELYES, Renin werde in den distalen Segmenten der Tubuli contorti I gebildet, wird abgelehnt. Die Annahme GOORMAGHTIGHS, die epitheloiden Zellen der Vasa afferentia seien die Reninbildner, wird für nicht genügend gesichert gehalten.

5. Auch die von SELYE und GOORMAGHTIGH abweichenden Angaben ZOLLINGERS und TAQUINI, die Epithelsprossen der Tubuli contorti II bzw. die subcapsulären Harnkanälchenepithelien seien der Ort der Reninbildung, werden nicht für überzeugend angesehen.

6. Die Frage nach dem Ort der Reninbildung ist auf Grund der bisher vorliegenden morphologisch-experimentellen Untersuchungen nicht eindeutig zu beantworten.

7. Der Name „endokrine Niere“ wird für irreführend gehalten, da ihr morphologisches Substrat das Bild eines endokrinen Organs durch einen passiven Kollaps der Harnkanälchen vortäuscht. Es wird daher vorgeschlagen, den Namen „endokrine Niere“ fallenzulassen und die sog. endokrine Niere als „Kollapsniere“ zu bezeichnen.

Literatur.

- ¹ BAYLESS and GRAEF: Amer. J. Path. **17**, 620 (1941). — ² BECHER: Anat. Anz. **83**, 134 (1936/37). — ³ DOCK: Amer. J. Physiol. **130**, 1 (1940). — ⁴ DUNIHUE and CANDON: Arch. of Path. **29**, 227 (1941). — ⁵ DUNIHUE: Arch. of Path. **32**, 211 (1941). — ⁶ DUNIHUE: Anat. Rec. **94**, 37 (1946). — ⁷ DUNIHUE: Amer. J. Path. **1947**. — ⁸ DUNIHUE: Transact. of the Second Conference, Jan. 1948, Factors Regulating Blood Pressure, S. 11—16. — ⁹ EICHENBERGER: Diss. Zürich 1950. — ¹⁰ FEYRTER: Virchows Arch. **306**, 135 (1940). — ¹¹ FEYRTER: Wien. klin. Wschr. **1943**, 42. — ¹² FRIEDMAN and CAPLAN: J. of Exper. Med. **77**, 65 (1943). — ¹³ FRANK: Istanbul. Contrib. Clin. Sci. **1**, 5 (1951). — ¹⁴ GOLDBLATT: Amer. J. Clin. Path. **10**, 40 (1940). — ¹⁵ GOVAERTS et VERNIORY: Bull. Acad. Méd. Belg. **14**, 325 (1949). — ¹⁶ GOORMAGHTIGH: Brux. méd. **19**, 1541 (1932). — ¹⁷ GOORMAGHTIGH: Arch. de Biol. **43**, 575 (1932). — ¹⁸ GOORMAGHTIGH: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **42**, 688 (1939). — ¹⁹ GOORMAGHTIGH: Arch. de Biol. **51**, 293 (1940). — ²⁰ GOORMAGHTIGH: Amer. J. Path. **23**, 513 (1947). — ²¹ GOORMAGHTIGH: Processus Med. Istanbul **1949**. — ²² GOORMAGHTIGH: J. d'Urol. **57**, 467 (1951). — ²³ HALL and HALL: Arch. of Path. **51**, 527 (1951). — ²⁴ KAUFMANN: Arch. of Path. **18**, 783 (1942). — ²⁵ LINDER: Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir. **262**, 320 (1949). — ²⁶ LUDWIG: Frankf. Z. Path. **58**, 1 (1944). — ²⁷ MEYER: Diss. Zürich 1950. — ²⁸ DE MUYLDER: Tissu Nerveux et Path. renale. Paris: Masson & Cie. 1950. — ²⁹ OBERLING: Amer. J. Path. **20**, 155 (1944). — ³⁰ OLSEN: Amer. J. Physiol. **101**, 448 (1950). — ³¹ PICKERING, PRINZMETAL and KELSALL: Clin. Sci. **4**, 401 (1942). — ³² DES PREZ: Amer. J. Clin. Path. **18**, 953 (1948). — ³³ SELYE and STONE: J. of Urol. **56**, 399 (1946). — ³⁴ SELYE: Transact. of the Second Conference January 1948, Factors Regulating Blood Pressure, S. 85. — ³⁵ SELYE: Proc. Inst. Med. Chicago **17**, 2 (1948). — ³⁶ SELYE: J. of Urol. **42**, 637 (1939). — ³⁷ SIMONSEN: Acta path. scand. (Københ.) **27**, 520 (1950). — ³⁸ SCHLOSS: Acta anat. (Basel) **1**, 365 (1945/46). — ³⁹ SCHLOSS: Acta anat. (Basel) **6/7**, 80 (1948/49). — ⁴⁰ TAQUINI: Transact. of the 4. Conference, Febr. 1950, Factors Regulating Blood Pressure, S. 209. — ⁴¹ WAKERLING, MARSHALL and MINATOYA: Transact. of the 2. Conference, 1948 Factors Regulating Blood Pressure, S. 61. — ⁴² ZIMMERMANN: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **32**, 176 (1933). — ⁴³ ZOLLINGER: Schweiz. med. Wschr. **1949**, 1095. — ⁴⁴ ZOLLINGER: Schweiz. med. Wschr. **1950**, 533. — ⁴⁵ ZOLLINGER: Schweiz. Z. Path. u. Bakter. **14**, 366 (1951).

Dr. A. BOHLE, Heidelberg, Pathologisches Institut der Universität,
Voßstr. 2.