

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Greifswald (ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. G. HOLLE) und aus dem Pathologischen Institut der Universität Leipzig (Direktor: Prof. Dr. med. G. HOLLE)

## Studien zur kompensatorischen Nierenhypertrophie

### I. Karyometrische und quantitativ-histochemische Untersuchungen zur initialen funktionellen Karyonkose im Hauptstückepithel nach Ausschaltung einer Niere

Von

H. H. DOROK, FR. WOHLRAB und G. HOLLE

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. Februar 1960)

Die Anpassungsfähigkeit des gesunden tierischen Organismus an veränderte Lebensbedingungen gewann seit der Mitte des 18. Jahrhunderts ständig an wissenschaftlicher Bedeutung. In diesem Zusammenhang bewertete man auch die kompensatorische Hypertrophie (k. H.). Obwohl ihr Vorkommen allgemein anerkannt wurde, herrschte jedoch sowohl bei Anatomen als auch Pathologen Unklarheit darüber, ob die k. H. eine „echte Hypertrophie“ sei, die mit Vergrößerung der funktionellen Elemente einhergeht oder ob es sich im Sinne VIRCHOWS um eine Hyperplasie, also um eine Vermehrung der Zellelemente handele. Man versuchte diese Frage dadurch zu klären, daß man Gewebs- und Organverlust künstlich erzeugte und die daran anschließenden Regenerationsvorgänge beobachtete. Oft wurden dabei die Nieren als besonders geeignetes Versuchsobjekt verwandt, weil sie gut auf funktionelle Belastungen reagieren und als Organpaar günstige Voraussetzungen für derartige Versuche bieten.

In neuerer Zeit hat NIESSING (1941) das Problem der k. N.-H. wieder aufgegriffen. Er beschreibt auf Grund seiner Befunde beim erwachsenen Tier (Katze) die Teilung von Nierenkörperchen einer Niere als Ausdruck der k.H. nach Ausschaltung der anderen durch Unterbindung des Gefäßstiemes, kommt also zu dem Ergebnis, daß Hyperplasien, ja sogar Neubildungen ganzer Glomerula, auch beim erwachsenen Säugetier möglich seien. Weiterhin hat NIESSING (1944) festgestellt, daß es sich bei der k.N.-H. insofern um einen zweiphasigen Prozeß handelt (s. auch PETERS 1929), als der eigentlichen k.H. ein Stadium des Gewebsunterganges vorausgeht. NIESSINGs Untersuchungsergebnisse konnten jedoch von SCHOCKER (1954) unter annähernd gleichen Versuchsbedingungen nicht bestätigt werden. Auch andere Untersuchungen brachten in der Folgezeit unterschiedliche Ergebnisse, so daß sich das ursprünglich einfache Bild immer mehr kompliziert. So haben HACKENSELLNER und MILLESI (1953) sowie SCHMIEDT (1951) in den von ihnen untersuchten Zeitabschnitten überhaupt keine Zeichen der k.H. an einer Niere nach Ausschaltung der anderen ermitteln können, während andere die alten Anschauungen im wesentlichen bestätigten (ADDIS und LEW 1940; ROBERTIS 1947; SULKIN 1949; KOLETSKY 1954; FAJERS 1957). Aus diesen Tatsachen geht hervor, daß das Wesen der k.H. und die dabei zu erhebenden anatomischen Befunde bis zum heutigen Tag nicht ausreichend geklärt sind. Weiterhin ist ungeklärt, ob die in Gestalt einer Kernschwellung auftretende Erstreaktion, die bei der k.H. beobachtet wird, Ausdruck einer Schädigung infolge verstärkter funktioneller Belastung ist oder ob sie schon progressiven Charakter im Sinne eines Frühstadiums der k.H. trägt.

Wir haben uns die Aufgabe gestellt, zunächst an einem ganz umschriebenen Abschnitt des Nephrons, nämlich dem Hauptstückepithel, den Vorgang der k.H.

in den Frühstadien, d. h. in einem Zeitraum von 1 Std bis 160 Std nach Entfernung einer Niere durch karyometrische (DOROK) und histochemische Fermentuntersuchungen (WOHLRAB) zu verfolgen. Die Hauptstückepithelien wählten wir, weil ihre Empfindlichkeit auf Grund ihres beträchtlichen Fermentgehaltes besonders groß ist, so daß hier am ehesten Reaktionen auf den Ausfall von Nierengewebe zu erwarten sind. Fermenthistochemisch wurde die Aktivität der Succinodehydrogenase untersucht.

### Material und Methode

Zu den Untersuchungen benutzten wir jugendliche männliche Meerschweinchen. Sie waren ungefähr gleichaltrig und seit ihrer Geburt den gleichen Lebens- und Aufzuchtbedingungen unterworfen. Das Gewicht der Tiere betrug 250–400 g. Unter sterilen Kautelen wurden sie in Äthernarkose operiert. Um eine Niere in ihrer Funktion auszuschalten, erfolgte die Unterbindung des Gefäß-Ureterstieles. Sie wurde stets an der linken Niere vorgenommen, da diese einem derartigen operativen Eingriff leichter zugänglich ist. Die Nierenstielunterbindung wurde an Stelle der Exstirpation verwandt, weil sie von den Tieren besser vertragen wird. Der Ablauf der k.H. ist bei beiden Eingriffen der gleiche (NISSING 1944, WENDT 1952).

Die vorliegenden Untersuchungen stützen sich auf 92 Meerschweinchen. 48 Tiere dienten der karyometrischen Auswertung, die verbleibenden 44 Tiere verwandten wir zur ferment-histochemischen Untersuchung. Jeweils 4 Tiere benutzten wir, um die normalen Kerngrößen bzw. die normalen Fermentverhältnisse zu ermitteln und variationsstatistisch auszuwerten. Die Präparate, aus denen wir die Normalwerte ermittelten, stammen jeweils aus der rechten Niere. Wir können somit die Normalwerte der rechten Niere mit den veränderten Werten vergleichen, die ebenfalls von der rechten Niere erhoben wurden. Da die linke Niere in ihren Abmessungen kleiner sein soll als die rechte, konnte dadurch ein im Vergleich mit der linken Niere auftretender Fehler vermieden werden.

In den einzelnen Versuchsanordnungen zur Karyometrie wurden je 4 Tiere nach 1, 4, 12, 24, 36, 48, 60, 96, 120, 140 und 160 Std durch Genickschlag getötet. Die schnell entfernte rechte Niere fixierten wir lebensfrisch 24 Std bei Zimmertemperatur in 8%igem Formalin. Dabei achteten wir darauf, daß die Fixierungsbedingungen die gleichen blieben, da Änderungen in der Fixierung oder im Fixierungsmittel die Kerngröße verschieden beeinflussen können (HERTWIG 1931, FEDERLIN und KÖSTER 1954, DIEFENBACH und FEDERLIN 1955). Aus FEDERLINS Untersuchungen geht hervor, daß die Fixierung mit Formol und die nachfolgende Paraffineinbettung eine gleichmäßige Beeinflussung der verschieden großen Zellkerne zur Folge hat. Somit kann unsere Methode der Fixation und Paraffineinbettung für die Versuchsanordnung als ausreichend angesehen werden. Nach der Fixation schnitten wir eine wenige Millimeter dicke Scheibe aus der Nierenmitte, aus der die Präparate zur Kernmessung hergestellt wurden. Über eine aufsteigende Alkoholreihe und Zwischenharzbehandlung erfolgte die Paraffineinbettung. Von den eingebetteten Gewebsstücken fertigten wir  $7\mu$  dicke Schnitte an. Diese Schnittdicke entspricht der gebräuchlichen, wie sie auch JACOB bei ähnlichen Untersuchungen anwandte. Die von HENNIG (1957) aufgestellte Forderung, daß die Schnittdicke bei Kernmessungen ungefähr die Größe des mittleren Zellkerndurchmessers entsprechen müsse, wird somit ebenfalls erfüllt. Die Färbung der Schnitte erfolgte mit Hämatoxylin-Eosin. Für die Kernmessungen benutzten wir das Lanameter von Zeiss, Vergrößerung 2000fach, wobei ein Intervall der Skala der Größe von  $0,5\mu$  entspricht. Größenunterschiede unter einem Intervall wurden nicht für Messungen verwertet, da die Hälfte einer Intervallgröße der Grenze des Auflösungsvermögens des benutzten optischen Gerätes sehr nahekommt. Die Kernmessungen erfolgten nach der direkten oder Linearformel, bei der mittels gemessenem Durchmesser das Volumen nach der Formel  $V = \frac{4}{3} \cdot 3,14 \cdot r^3$  bestimmt wird.

Sie ist bei Messungen an annähernd runden Kernen der Planimetrier- und Puffschen Methode zur Ermittlung der Volumina von Kernkörpern gleichwertig (MÖRIKE 1953). Aus mehreren zusammenhängenden Gesichtsfeldern ermittelten wir pro Tier und Präparat 200 Kerndurchmesser. Der Abstand, den wir bei unseren Messungen von der Nierenoberfläche aus mark-

wärts wählten, konnte mit dem Objektisch bei allen Durchmesserbestimmungen eingehalten werden. Von Auszählungen bzw. Messungen im juxtamedullären Bereich wurde abgesehen, da sie durchweg größere Kernklassen ergaben (BACHMANN 1950).

Für die histochemischen Fermentuntersuchungen wurden ebenfalls je 4 Tiere nach 4, 12, 24, 40, 48, 65, 96, 120, 140 und 160 Std im Kühlraum bei  $+4^{\circ}\text{C}$  durch Genickschlag getötet. Die rasch entnommene rechte Niere wurde zur Entfernung eventuell anhaftender Blutcoagula mit physiologischer Kochsalzlösung gesäubert und sofort nativ gefriereschnitten. Die Schnittdicke betrug  $15\mu$ . Die Niere wurde durch ein übergestülptes Reagensglas vor unmittelbarer Berührung mit dem Kohlensäureschnee geschützt, um die Randschädigung herabzusetzen (TAUGNER u. Mitarb. 1958). Die Überführung der Schnitte in das Inkubationsmedium erfolgte mittels tiefgekühlter Uhrfederpinzette.

Der histochemische Nachweis der Succinodehydrogenase erfolgt nach der MTT (3-(4,5-dimethylthiazolyl-2-)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid)-Kobaltmethode von PEARSE (1957)\*.

Die Auswertung der Schnitte erfolgte photometrisch, um zu quantitativen Aussagen zu gelangen. Die Messungen wurden mit dem Zeiss-Schnellphotometer II durchgeführt. Meßspaltbreite 30 E; Meßspalthöhe 2 E; Graukeileinstellung 100; Einschaltung der Graugläser 100. Objektiv 20; Vergrößerung 42fach. Spannung konstant 12 Volt. Die photometrischen Messungen wurden an rindennahen Hauptstückepithelien durchgeführt. Es wurden von jedem Tier 5 Präparate ausgeleuchtet, um eventuelle Schnittdickenunterschiede auszugleichen. In jedem Präparat wurden 20 Hauptstücke ausgemessen, je Hauptstück 3 Messungen, um die Lumina zu berücksichtigen. Pro Tier ergaben sich somit 300 Meßwerte. Aus diesen Werten wurde das arithmetische Mittel errechnet, die Berechnung der mittleren Abweichung erfolgte nach der Gaußschen Formel.

### Ergebnisse

**I. Karyometrische Untersuchungen.** Wir erhielten für den Normalbereich 9 Kernklassen. Die kleinsten von uns ermittelten Zellkerne hatten einen Durchmesser von  $3,5\mu$ , die größten einen von  $7,5\mu$ . Die normale Variation der Zellkerngröße liegt in diesem Bereich, sie entspricht einem Kernvolumen zwischen  $22,24\mu^3$  und  $218,83\mu^3$ .

Die von den 4 Normaltieren ermittelten Häufigkeitsverteilungen wurden variationsstatistisch dargestellt und ausgewertet. Die Mittel- und Streuwertberechnung ergab eine Übereinstimmung aller 4 Kernkollektive des Normalbereichs, da die größte Abweichung der Volumenwerte lediglich  $2,9\mu$  beträgt und auch die Streuung in den 4 Kollektiven annähernd die gleiche ist. Eine weitere Bestätigung dieser Aussage ist mit Hilfe des sog. „u-Testes“ zu gewinnen, mit dem wir zusätzlich die Signifikanz der 4 genannten Werte prüften. Wird im Rahmen dieses Testes beim Vergleich zweier Stichprobenmittel der Wert  $u = 2,58$  überschritten, so gilt das als Beweis für die Verschiedenartigkeit der verglichenen Grundgesamtheiten. Liegt der Wert jedoch unter dieser Zahl, so ist Gleichartigkeit anzunehmen. Die Berechnung der Signifikanz für die Stichprobenmittel, die die größte Mittelwertdifferenz besitzen, zeigt einen Wert von  $u_{(I-IV)} = 1,17$ , das beweist also, daß es sich hier um eine gemeinsame Grundgesamtheit handelt. Für die übrigen Stichprobenmittel mit geringeren Mittelwertsdifferenzen gilt sinngemäß das gleiche. Handelt es sich bei den 200 Zellkern-

Tabelle 1. Die Kernklassen des Normalbereiches mit entsprechender Intervallzahl, Kerndurchmessern und Kernvolumen

Kernklasse	Intervallzahl	Durchmesser ( $\mu$ )	Volumen ( $\mu^3$ )
K <sub>1</sub>	7	3,5	22,24
K <sub>2</sub>	8	4,0	33,30
K <sub>3</sub>	9	4,5	47,27
K <sub>4</sub>	10	5,0	64,86
K <sub>5</sub>	11	5,5	86,32
K <sub>6</sub>	12	6,0	112,05
K <sub>7</sub>	13	6,5	142,47
K <sub>8</sub>	14	7,0	177,95
K <sub>9</sub>	15	7,5	218,83

\* Für die Überlassung von MTT danken wir Herrn Dr. PYL, Greifswald.

größen der 4 Normaltiere um vergleichbare und in ihren Größenordnungen identische Grundgesamtheiten, so ist es erlaubt, den Durchschnittswert aus sämtlichen 800 Kerngrößen den späteren Untersuchungsergebnissen über die k.H. vergleichend gegenüberzustellen. Dementsprechend ergibt sich folgender Mittelwert für die Kerngröße der Hauptstückepithelien normaler Tiere:

$$\bar{x}_0 = 95,39 \mu^3 \pm 29,60 \mu^3$$

Da zur Kennzeichnung der Genauigkeit von Messungsreihen im allgemeinen die Bestimmung des mittleren Fehlers benutzt wird, haben wir auch diesen ermittelt. Er beträgt

$$\sigma_{\bar{x}_0} = \pm 2,09 \mu^3$$

Bei Annahme einer Streuung um den 3fachen mittleren Fehler ( $\pm 6,27$ ) sind bei Bestimmung von Kerngrößen bei k.H. erst solche Werte vom Mittelwert der Normaltiere verschieden, welche außerhalb von

$$\bar{x}_0 = 95,39 \pm 6,27 \mu^3$$

liegen.

Zur Kontrolle dieser Normalwerte wurden in jedem Präparat an zwei anderen, kapselnahen Stellen der Nierenrinde ebenfalls 200 Hauptstückepithelkerne gemessen und nach dem eben beschriebenen Verfahren ausgewertet. Zur Ermitt-

Tabelle 2. Zusammenstellung der Häufigkeitswerte der 5. Versuchsreihe

$x_5$ (in $\mu^3$ )	$z_5$	$x_5 \cdot z_5$	$x_5^2 \cdot z_5$
22,24	0	—	—
33,20	0	—	—
47,27	1	47,27	2234,45
64,86	9	583,74	37861,38
86,32	26	2244,32	193729,64
112,05	85	9524,25	1067192,00
142,47	49	6981,03	994587,30
177,95	17	3025,15	538325,40
218,83	9	1969,47	430979,13
265,60	3	796,80	211630,08
318,60	1	318,60	101505,96

$$N_5 = 200; \quad \sum x_5 \cdot z_5 = 25490,63;$$

$$\sum x_5^2 \cdot z_5 = 3578045,34$$

ermitteln. Ebenso fand SCHMIEDT (1952) bei ähnlichen Experimenten nur ein Maximum.

Um den Gang der variationsstatistischen Auswertung unserer karyometrischen Untersuchungen zu zeigen, soll an Hand einer Versuchsreihe die Gewinnung der verschiedenen Zahlenwerte gezeigt werden. Als Beispiel wird die 5. Versuchsreihe gewählt. Sie gibt Befunde wieder, die 36 Std nach der Operation an der rechten Niere erhoben wurden.

Mittel- und Streuwerte sowie die Signifikanz errechnen sich aus der Tabelle 1 wie folgt:

$$\begin{aligned} \bar{x}_5 &= 127,46 \mu^3 \\ \sigma_{x_5} &= 41,20 \mu^3 \\ \sigma_{\bar{x}_5} &= 2,91 \mu^3 \\ u(0-5) &= 9,0 \mu^3 \\ u(1-5) &= 7,7 \mu^3 \\ u(2-5) &= 6,5 \mu^3 \\ u(3-5) &= 4,9 \mu^3 \\ u(4-5) &= 2,1 \mu^3 \end{aligned}$$

lung der normalen Zellvariation wurde somit die Größe von 2400 Zellkernen bestimmt. Da die Häufigkeitsverteilungen der Kontrolluntersuchungen der oben aufgezeichneten Normalverteilung im wesentlichen entsprachen, sehen wir den Normalbereich als ausreichend charakterisiert an. Die graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung erfolgt in Form eines Häufigkeitspolygons. Dieses zeigt bei normalen Tieren in unseren Fällen entgegen einigen anderen Untersuchungen nur ein Maximum. Auch JACOB (1935) konnte aus seinen Untersuchungen an der Mäuseniere kein zweites Maximum

Die schon nach 12 und 24 Std subjektiv beobachtete Zellkernvergrößerung ist hier am stärksten ausgeprägt. Ein Volumenvergleich ergibt deutlich den Anstieg:

$$\begin{aligned} V_0 &= 19\,078,09 \mu^3 \\ V_1 &= 20\,047,66 \mu^3 \\ V_2 &= 20\,857,06 \mu^3 \\ V_3 &= 21\,812,99 \mu^3 \\ V_4 &= 23\,839,53 \mu^3 \\ V_5 &= 25\,490,63 \mu^3 \end{aligned}$$

Setzt man  $V_0 = 100\%$ , so erhält man als  $V_5 = 133,6\%$ . Diese Erhöhung ist auch deutlich aus der graphischen Darstellung der Volumina zu erkennen (Abb. 1). Das Häufigkeitspolygon zeigt eine weitere Rechtsverschiebung, die sich in einer noch stärker ausgebildeten Linksasymmetrie ausdrückt (Abb. 1). Die Kerngrößenvariation liegt zwischen  $47,27$  und  $318,6 \mu^3$ ; somit konnte eine weitere Kernklasse ermittelt werden. Daraus geht hervor, daß wir wieder,

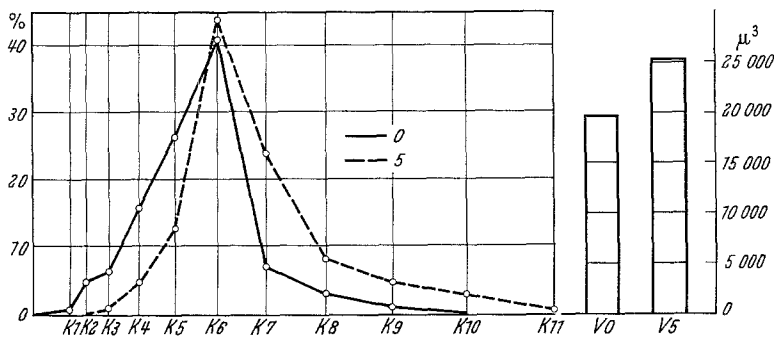


Abb. 1. Graphische Darstellung der Häufigkeitsverteilung in Form eines Häufigkeitspolygons. Vergleich der Häufigkeitsverteilung und der Gesamtvolumina der 5. Versuchsreihe mit den Werten der Normaltiere. (Anzahl der Kerne in %. Die Kernklassen entsprechen den in Tabelle 1 aufgezeigten Werten in  $\mu^3$ )

wie bei den Normaltieren, 9 Kernklassen vorfinden, wobei zwei kleinere Kernklassen ( $22,24$  und  $33,2 \mu^3$ ) gegen zwei große ( $265,6$  und  $318,6 \mu^3$ ) ausgetauscht sind. Demgegenüber fällt auf, daß das Maximum der Regelklasse um einige Prozent abgefallen ist. Zusammenfassend kann zur 5. Versuchsreihe gesagt werden: Nach 36 Std finden wir eine signifikante Zellkernvergrößerung gegenüber den Normalwerten und den ersten Versuchsreihen. Die Volumenzunahme beträgt  $33,6\%$ , was in der Ausbildung einer typischen Linkssymmetrie des Häufigkeitspolygons seinen Ausdruck findet.

*Zusammenfassung der karyometrischen Versuchsergebnisse.* Nach Ermittlung einer Kerngrößenvariation für die Normaltiere und ihrer graphischen Darstellung in Form eines Häufigkeitspolygons waren die Voraussetzungen für den statistischen Vergleich gegeben. Wir vergleichen Zellkernvariationen, die wir jeweils aus 4 Tieren ermittelt hatten. Zur Vereinfachung wurde das arithmetische Mittel von 800 Kernen (200 pro Tier) errechnet. Zum direkten Vergleich diente uns das Gesamtvolumen von 200 Zellkernen und ihre Mittelwerte.

Bei einfacher mikroskopischer Durchmusterung der Präparate konnten wir schon von der 3. Versuchsreihe (12 Std nach Ausschaltung der linken Niere) an eine leichte Vergrößerung der Zellkerne der Hauptstückepithelien gegenüber der Norm beobachten. Bei Durchmusterung der Präparate der folgenden drei Versuchsreihen bestätigte sich diese Vermutung, so daß man schon auf Grund der subjektiven Schnittbeobachtung berechtigt ist, eine Vergrößerung der Zellkerne anzunehmen. Später ist diese Entwicklung wieder rückläufig und in den

Präparaten der 8. bis 11. Versuchsreihe auch bereits durch Beobachtung im Mikroskop deutlich erkennbar.

Die im folgenden zusammengestellten Meßwerte bestätigen diese Beobachtungen (Tabelle 3).

Die Mittelwerte zeigen bis zur 5. Versuchsreihe einen ständigen Anstieg. Nach 36stündiger Nierenstielunterbindung sinken sie wieder ab. Dabei fällt auf, daß

der Anstieg steil bzw. schnell und der Abfall langsam erfolgt. Das Maximum der Volumenzunahme liegt 36 Std nach Nierenstielunterbindung. Nach weiteren 60 Std besteht, trotz laufender Abnahme des Mittelwertes, noch ein signifikanter Unterschied zur Norm.

Die gleiche Entwicklung läßt sich auch durch den Vergleich der Gesamtvolumina erkennen. Setzen wir  $V_0 = 100\%$ , ergibt sich ein schneller Anstieg der Gesamtvolumina innerhalb von 36 Std auf 133,6%. Ebenso wie die Mittelwerte erreichen die Volumina in der 5. Versuchsreihe ihr Maximum und fallen danach wieder stetig ab. 96 Std

nach Ausschaltung der linken Niere beobachteten wir noch eine Vergrößerung gegenüber der Norm um 13,1%. Nach 120 Std finden sich keine signifikanten Unterschiede zur Norm (Abb. 2). In den Häufigkeitspolygonen äußert sich diese

Ver- suchs- reihe (Std)	Mittelwerte und mittlere Abweichung ( $\mu^3$ )	Gesamt- Kern- volumina ( $\mu^3$ )	Ab- weichung (%)
0	$95,39 \pm 2,09$	19078	100
1	$100,24 \pm 2,02$	20048	105,1
4	$104,28 \pm 2,11$	20857	109,4
12	$109,06 \pm 2,38$	21813	114,3
24	$119,19 \pm 2,53$	23840	124,4
36	$127,46 \pm 2,91$	25491	133,6
48	$116,27 \pm 2,50$	23254	121,8
60	$111,58 \pm 2,22$	22317	116,9
96	$107,89 \pm 2,33$	21579	113,1
120	$96,57 \pm 2,07$	19313	101,2
140	$92,63 \pm 2,67$	18527	97,1
160	$99,93 \pm 1,82$	19987	104,7

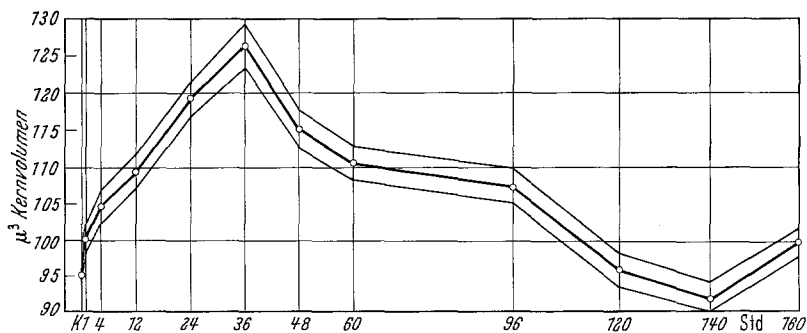


Abb. 2. Graphische Darstellung der Mittelwerte der Kernvolumina mit ihrer Streuung

Volumenzunahme der Zellkerne in Form einer Rechtsverschiebung und einer Erhöhung des Maximums, der Regelklasse. Aus linksasymmetrischen Kurven entstehen typische rechtsasymmetrische Verläufe. Nachdem das Maximum in der 5. Versuchsreihe erreicht wurde, entsteht aus der rechtsasymmetrischen Kurve wieder eine linksasymmetrische, die der Normal-Kurve nahekann und in der 9. bis 11. Versuchsreihe eine kongruente. (Die Zellkernvariation liegt bei den Normaltieren zwischen Werten von 22,24 und 218,83  $\mu^3$ , sie setzt sich aus 9 Kernklassen zusammen.)

Bei der Versuchsreihe mit der größten Volumenzunahme liegt sie zwischen Werten von 47,27 und 318,6  $\mu^3$  und umfaßt ebenfalls 9 Kernklassen. Diese

Verschiebung zu größeren Kernklassen ist ein Ausdruck der Zellkernvergrößerung.

Da auch der *u*-Test die Signifikanz dieser Größenunterschiede bestätigt, können wir es als gesichert betrachten, daß in dem von uns untersuchten Zeitraum eine echte Zellkernvergrößerung an den Hauptstückepithelien der rechten Meerschweinchenniere nach Ausschaltung der linken durch Ligatur des Gefäß-Ureteren-Stiels eintritt.

**II. Fermenthistochemische Untersuchungen.** Die stärkste Succinodehydrogenase-Aktivität in der Niere zeigen die Hauptstückepithelien in Form eines feingranulären

Kobaltformazan-Niederschlages, dessen Teilchengröße ( $0,5\text{--}1,0\mu$  im Durchmesser) eine genaue intracelluläre Lokalisation der Succinodehydrogenase (SDH) ermöglicht. In Übereinstimmung mit anderen Autoren (RUTENBURG, WOLMAN u. SELIGMAN 1953, WACHSTEIN u. MEISEL 1954) finden sich die Granula entweder in größerer Anzahl vorwiegend in der perinucleären Region der Zellen (Abb. 3) oder sie zeigen eine mehr gleichmäßige Verteilung im Cytoplasma. Auf die weitere Verteilung der SDH in anderen Teilen der normalen Niere soll hier nicht näher eingegangen werden.

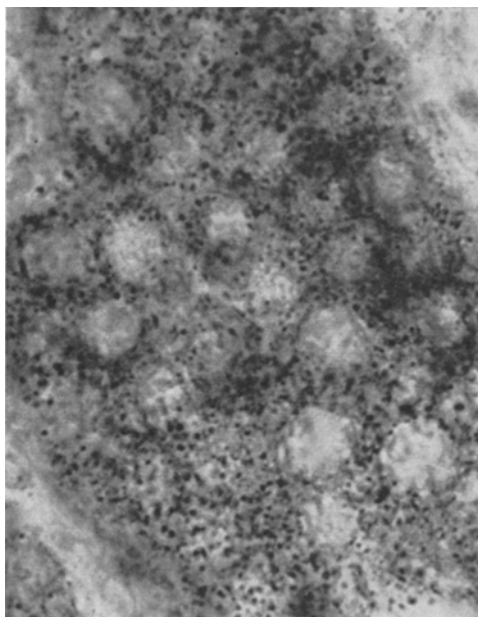


Abb. 3. Niere, Meerschweinchen. Succinodehydrogenaseaktivität. Perinucleäre Anordnung der Kobaltformazan-Granula. Vergr. etwa 1500fach

Die histochemische Untersuchung der Hauptstückepithelien im Stadium der nach einseitiger Nierenausschaltung durch Kerngrößenmessungen festgestellten

Tabelle 4. Mittelwerte der photometrischen Messungen nebst mittleren Abweichungen

	Tier 1	Tier 2	Tier 3	Tier 4	Gesamt- mittel	Aktivität (%)
Kontrolle . . .	$30,3 \pm 1,7$	$30,2 \pm 1,2$	$29,5 \pm 0,5$	$29,8 \pm 0,6$	$30,0 \pm 0,4$	100,0
4 Std . . .	$21,5 \pm 1,0$	$20,7 \pm 0,5$	$20,6 \pm 0,5$	$20,3 \pm 0,5$	$20,8 \pm 0,5$	130,7
12 Std . . .	$19,2 \pm 0,7$	$20,7 \pm 0,7$	$19,0 \pm 0,4$	$19,4 \pm 0,8$	$19,6 \pm 0,8$	134,7
24 Std . . .	$29,1 \pm 0,6$	$28,4 \pm 0,4$	$32,3 \pm 1,4$	$29,6 \pm 0,7$	$29,9 \pm 1,7$	100,0
40 Std . . .	$44,2 \pm 2,8$	$45,6 \pm 1,5$	$42,6 \pm 0,5$	$41,5 \pm 0,6$	$43,5 \pm 1,8$	55,0
48 Std . . .	$42,7 \pm 0,9$	$40,2 \pm 1,0$	$41,3 \pm 0,7$	$38,5 \pm 0,6$	$40,7 \pm 1,8$	64,3
65 Std . . .	$32,7 \pm 0,8$	$32,0 \pm 0,7$	$30,4 \pm 0,3$	$30,0 \pm 0,4$	$31,5 \pm 1,1$	95,0
96 Std . . .	$17,2 \pm 1,7$	$17,2 \pm 0,4$	$16,2 \pm 0,4$	$16,2 \pm 0,2$	$16,7 \pm 0,6$	144,3
120 Std . . .	$16,4 \pm 0,4$	$16,4 \pm 0,4$	$16,2 \pm 0,4$	$15,6 \pm 0,5$	$16,2 \pm 0,4$	146,0
140 Std . . .	$17,5 \pm 0,6$	$16,9 \pm 0,4$	$16,4 \pm 0,8$	$17,1 \pm 0,4$	$17,0 \pm 0,5$	143,4
160 Std . . .	$19,2 \pm 0,9$	$17,2 \pm 0,4$	$16,5 \pm 0,2$	$16,5 \pm 0,1$	$17,4 \pm 1,1$	142,0

Karyonkose ergibt eine deutliche, in ihrem Ablauf mehrphasische Aktivitätsänderung der Succinodehydrogenase-Aktivität, wie sie aus den Mittelwerten der Tabelle 4 hervorgeht.

Bereits 4 Std nach Ausschaltung der linken Niere lassen sich in der rechten die ersten Aktivitätsänderungen erkennen, und zwar zunächst in Gestalt einer signifikanten Aktivitätszunahme um 30% gegenüber den Normalwerten. Diese Zunahme hält bis zur 12. Std nach Ausschaltung der gegenseitigen Niere an, um dann einer Abnahme der Fermentaktivität Platz zu machen. Diese führt bis zur 24. Std zu Normalwerten der SDH-Aktivität und erreicht um die 40. Std die

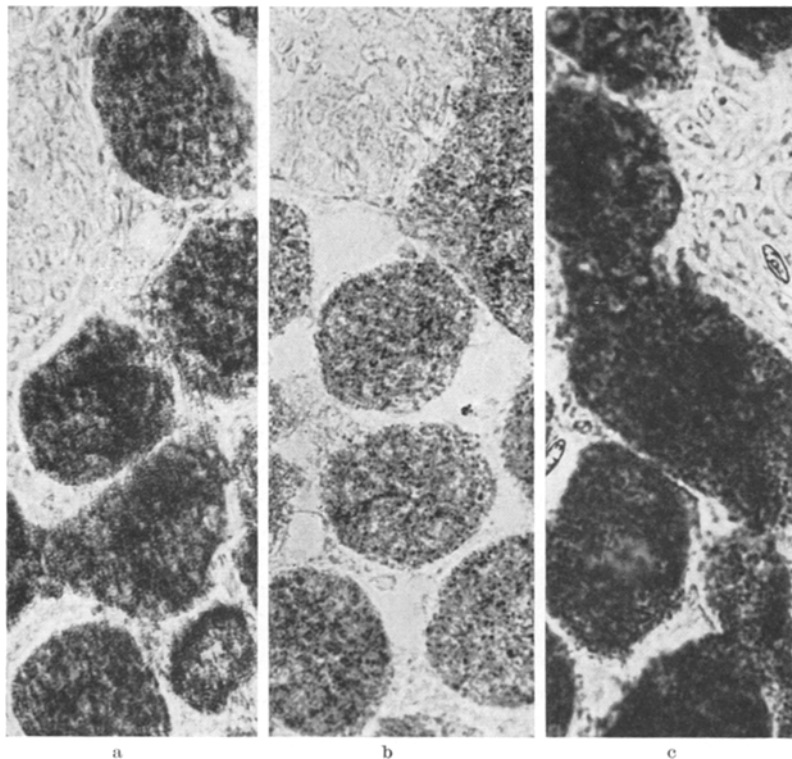


Abb. 4. Niere, Meerschweinchen. Succinodehydrogenaseaktivität im Hauptstückepithel. a Kontrolle, b 40 Std, c 120 Std nach Ausschaltung der linken Niere. Vergr. etwa 600fach

tiefsten Werte, die etwa 55% der normalen photometrisch darstellbaren Fermentaktivitäten entsprechen. An dieser Stelle liegt also das Aktivitätsminimum. Man kann diesen Zustand schon mit dem bloßen Auge an der geringen Anfärbe-Intensität der Schnitte erkennen. Bei mikroskopischer Betrachtung fällt die Kleinheit und die geringe Dichte der Formazangranula auf (Abb. 4b). Auch sind die Granula in der Zelle jetzt in der Regel gleichmäßig verteilt, zeigen also nur noch ausnahmsweise perinucleäre Anordnung.

Von der 40. Std nach Ausschaltung der linken Niere an setzt erneuter Anstieg der Fermentaktivität ein, die um die 70. Std wieder annähernd normale Werte erreicht. Diese Normalisierung ist aber insofern nur ein Durchgangsstadium, als von der 70. bis zur 120. Std nach Versuchsbeginn die Fermentaktivität wieder beträchtlich zunimmt, und zwar bis zu 146% der Normalwerte. Diese Aktivitätssteigerung bleibt bis zum Ende der von uns untersuchten Zeitspanne, d. h. bis zu 160 Std nach Ausschaltung der linken Niere, mit geringen Schwankungen



erhalten. In diesem letzten Stadium liegen die Formazangranula in den Zellen außerordentlich dicht und zeigen wieder eine deutliche Anhäufung in der Umgebung der Zellkerne (Abb. 4 c). Insgesamt liegt also in der von uns untersuchten Zeitspanne ein dreiphasischer Wechsel der Fermentaktivität vor, der von einer vorübergehenden Aktivitätssteigerung über einen beträchtlichen Abfall der Fermentaktivität zu einer offenbar langanhaltenden Aktivitätszunahme führt

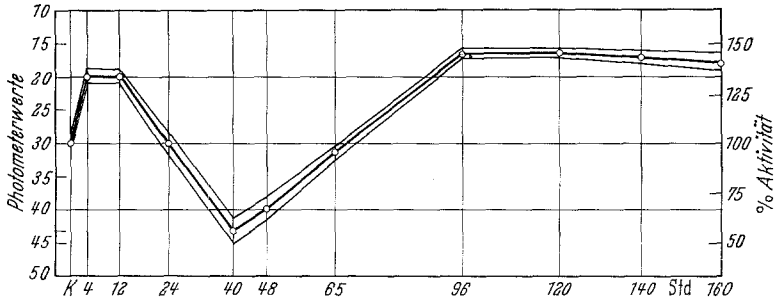


Abb. 5. Graphische Darstellung der Mittelwerte der photometrisch gemessenen Succinodihydrogenaseaktivität mit ihrer Streuung

(Abb. 5). Über die tatsächliche Dauer der zuletzt genannten Steigerung vermögen wir auf Grund der vorliegenden, auf 160 Std beschränkten Untersuchung keine bindenden Aussagen zu machen.

### Diskussion

Die eigenen Versuche gingen von der Frage aus, ob sich am Hauptstückepithel der Niere nach Entfernung des Organs der Gegenseite während der ersten 160 Std Veränderungen nachweisen lassen, die in Beziehung zu der später einsetzenden k.H. des Organs stehen. Gleichzeitig erhebt sich die Frage, ob das Hauptstückepithel der bleibenden Niere den Verlust des zweiten Organs mit einer Hyperplasie oder mit einer Hypertrophie beantwortet. Der Unterscheidung dieser beiden Vorgänge stehen gewisse begriffliche Schwierigkeiten im Wege, die von früheren Autoren nicht immer genügend beachtet worden sind. Eine echte Hyperplasie wird von weitaus den meisten Autoren abgelehnt, wenn man von den interessanten, aber vorerst unbestätigten Befunden NIESSINGS (1944) an der Niere absieht.

Unter Zugrundelegung der gegenwärtigen Vorstellungen über die „quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums“ (LINZBACH) gehören die uns hier interessierenden Hauptstückepithelien der Niere nach allgemeiner Übereinkunft zum Typ der reversibel postmitotischen Zellen (III. Klasse nach COWDRY), wachsen also im postnatalen Leben in der Regel nur durch Vergrößerung, ohne allerdings die Fähigkeit zu mitotischer Teilung vollständig zu verlieren, so daß bei „kompensatorischer Nierenhypertrophie“ nach Ausschaltung einer Niere mit beiden Möglichkeiten der strukturellen Anpassung im Bereich des Nephrons zu rechnen ist.

Die eigenen karyometrischen Befunde am Hauptstückepithel der Niere bei „kompensatorischer Nierenhypertrophie“ ergaben innerhalb der ersten 160 Std nach Ausschaltung einer Niere durch Ligatur des Gefäßstieles im anderen Organ eine bis zur 36. Std zunehmende deutliche und statistisch signifikante Größenzunahme der Kerne, während Mitosen nicht beobachtet werden konnten. Diese

Versuche zeigten bereits nach 4 Std eine statistisch gesicherte Vergrößerung der Kerne gegenüber den von uns ermittelten Normalwerten. In den folgenden Versuchsreihen nimmt die Volumenvergrößerung weiter zu und erreicht nach 36 Std ihr Maximum. Da die Regelklasse nach 36 Std bereits wieder einen geringeren Wert als nach 24 Std besitzt, ist anzunehmen, daß das eigentliche Maximum der Kernvergrößerung zwischen 24 und 36 Std liegt. Die Werte für 48, 60, 96, 120, 140 und 160 Std zeigen dagegen bereits wieder eine stetige Verkleinerung der Zellkerne, die im Gegensatz zur vorausgegangenen Volumenvergrößerung wesentlich langsamer erfolgt und ab 120 Std den Normalwerten entspricht. Unter ähnlichen Bedingungen ist dies von FAJERS (1957) beobachtet worden. Vergleichen wir diese Zahlenwerte mit der „Jacobyschen Wachstumsformel“ (LINZBACH), so ist festzustellen, daß die *Kernvergrößerungen im Rahmen der eigenen Experimente nicht dem Gesetz der Volumenverdoppelung* folgt, da die von uns ermittelte Größenzunahme im höchsten Falle lediglich 33,6% beträgt. Auch die Tatsache des schnellen Rückganges der Kernvergrößerung spricht gegen einen echten Anbau von belebter Materie. Wir können also im Gegensatz zu FAJERS (1957) schon hier feststellen, daß die von ihm und uns beobachtete Kernvergrößerung selbst nicht oder noch nicht dem Vorgang der k.H. im Sinne eines echten Wachstums zugerechnet werden darf.

Damit erhebt sich die Frage nach dem Vorkommen andersartiger, nicht wachstumsbedingter Kernvergrößerungen sowie ihren Ursachen und ihrer Bedeutung im Rahmen der eigenen Experimente zum Studium der Frühstadien kompensatorischer Nierenhypertrophie. In diesem Zusammenhang stehen Untersuchungen BENNINGHOFFS (1949) über eine reversible funktionelle Kernschwellung, die als „funktionelles Ödem“ bezeichnet wird. SCHMIEDT (1951) konnte erstmals derartige Kernschwellungen am Hauptstückepithel der Mäusenieren 24 Std nach Ausschaltung einer Niere beobachten. Die Größenzunahme betrug dabei 38%. Er bezeichnete den Vorgang als Karyonkose. FAJERS (1957) hat ganz entsprechende Veränderungen an der Kaninchenniere gesehen.

Als Ursache der Kernvergrößerung wird übereinstimmend eine Zunahme der flüssigen Kernbestandteile, also des Kernsafftes, angenommen (SCHMIEDT 1951, GEITLER 1953). Die Erklärungsversuche bewegen sich auf unsicherem Untergrund und kommen nicht über spekulative Erwägungen hinaus. So wird vermutet, daß die Kernschwellung durch Oberflächenvergrößerung günstigere Stoffwechselbedingungen schaffe. Einigkeit besteht lediglich darüber, daß der Prozeß rein funktionell entsteht, also reversibel ist. SCHMIEDT (1951) möchte die funktionelle Kernschwellung als selbständigen Vorgang gleichberechtigt neben Hypertrophie und Hyperplasie stellen und als Ausdruck einer vermehrten Zellbeanspruchung auffassen. Als auslösendes Moment käme eine reflektorische Reizung der Kernbestandteile in Betracht, die durch Ausschaltung einer Niere ausgelöst würde. Der Zellkern reagiere auf diesen Reizzustand mit einer Schwellung. Beim Nachlassen des schockartigen Reizes soll dann die Kernschwellung wieder zurückgehen, um, wie SCHMIEDT (1951) weiter feststellt, nach 3 Wochen erneut aufzutreten. In diesem Lichte betrachtet, wäre die Kernschwellung eine Art Frühreaktion im Rahmen der kompensatorischen Nierenhypertrophie und würde später durch echte Wachstums- und Teilungsvorgänge abgelöst. In ähnlichem Sinne hat sich auch FAJERS (1957) geäußert, der maximale Schwellungswerte nach 48 Std beobachtete. FAJERS sieht in der funktionellen Kernschwellung eine Teilerscheinung der „kompensatorischen Nierenhypertrophie“, deren späteres Zurückgehen mit der dann einsetzenden Hyperplasie der Epithelien erklärt wird. Der Annahme von HACKENSELLNER und MILLEST (1953), die die ursprünglichen Befunde von SCHMIEDT (1951) nicht reproduzieren konnten, es handle sich bei der funktionellen Kernschwellung um eine Folge übertriebener Flüssigkeitszufuhr vor und während der Operation, können wir nicht zustimmen, da sich die Kernschwellung in den eigenen Experimenten auch bei sorgfältigster Ausschaltung dieser Fehlerquelle einstellte.

Sämtliche genannten Deutungsversuche krankten an einer mangelnden Abklärung der zur Kernschwellung führenden ursächlichen Faktoren, ohne deren Kenntnis sowohl die biologische Wertigkeit der Karyonkose als auch ihre Bedeutung im Rahmen der kompensatorischen Nierenhypertrophie vorerst völlig dunkel bleibt.

Es liegt deshalb von vornherein nahe, dieser Frage mit fermenthistochemischen Untersuchungen weiter nachzugehen, da Aktivitätsänderungen der Zellfermente einen gewissen Anhaltspunkt über den Funktionszustand der Zelle zu geben vermögen. Gleichzeitig besteht auf diesem Wege die Möglichkeit, Frühveränderungen in den Zellen, wie sie als Äquivalent der durch Messungen festgestellten

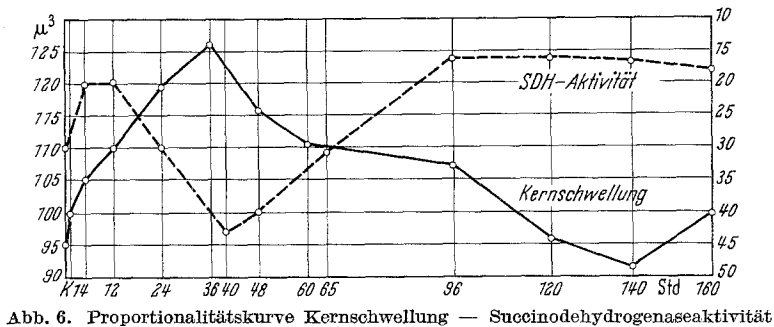


Abb. 6. Proportionalitätskurve Kernschwellung — Succinodehydrogenaseaktivität

Kernschwellung zu vermuten sind, in ihrer „prämorphologischen Phase“ (BRUNCK 1956) zu erfassen. Wir wählten zu diesem Zwecke die quantitative Untersuchung der Succinodehydrogenase, da diese im Stoffwechselgeschehen eine zentrale Stellung einnimmt (Citronensäurecyclus) und schnell auf außergewöhnliche funktionelle Belastungen mit Aktivitätsänderungen reagiert (BRUNCK 1956, ZIMMERMANN 1958, RUDOLPH und SCHOLL 1958, KETTLER, SIMON und DAVID 1958, PEARSON, GROSE und GREEN 1959). Auch eignen sich gerade die Hauptstückepithelien der Niere infolge ihres hohen Succinodehydrogenasegehaltes besonders gut für derartige Untersuchungen, wodurch wiederum unmittelbare Vergleiche mit den am gleichen Objekt angestellten Kernmessungen möglich sind.

Wie unsere photometrischen Messungen zeigen, kommt es im Hauptstückepithel der verbleibenden rechten Niere bereits 4 Std nach linksseitiger Nierenstielligatur und dadurch bedingter Ausschaltung der linken Niere zu einer Aktivitätsänderung des Fermentes im Sinne einer Zunahme der Succinodehydrogenaseaktivität. Dieser folgt ein Rückgang der Aktivität bis zu einem Minimum bei 40 Std, das wiederum von einem Aktivitätsanstieg bis auf 146% der Ausgangswerte abgelöst wird. Sämtliche Werte sind statistisch signifikant und durch zahlreiche Kontrollmessungen gesichert.

Aus diesen Ergebnissen geht zunächst hervor, daß das Verhalten der Succinodehydrogenaseaktivität während der von uns gewählten Versuchsdauer nicht einheitlich ist, sondern phasenhaft wechselt. Ein Vergleich mit den entsprechenden Meßwerten für die Kerngrößen (Abb. 6) zeigt ein nahezu gegensinniges Verhalten von Kernschwellungen und Fermentaktivität insofern, als dem Maximum der Kernschwellung ein Minimum an Fermentaktivität entspricht und umgekehrt die am Schluß unserer Versuche festgestellte Zunahme der Fermentaktivität vom Abklingen der Kernschwellung begleitet ist. Lediglich innerhalb der ersten

Stunden unserer Versuche ergibt sich eine gewisse Parallelität zwischen beginnender Kernschwellung und einsetzender Aktivitätssteigerung der Succinodehydrogenase. Wir müssen diesen Ergebnissen zunächst entnehmen, daß die sog. Karyonkose mit einer Minderung der von uns untersuchten Fermentaktivität einhergeht, also offenbar Schädigungscharakter trägt. Handelt es sich bei dem von uns untersuchten Phänomen um eine Zunahme der flüssigen Kernbestandteile, also letzten Endes um einen Einstrom von Wasser, so dürften Membranstörungen im Mittelpunkt dieser Veränderung stehen, wobei es zunächst dahingestellt bleiben muß, ob die Membranstörung eine Minderung der Fermentaktivität oder die Schädigung bestimmter Zellfermente die Beeinträchtigung der Membrandurchlässigkeit nach sich zieht. Da die Permeabilität biologischer Membranen auf das engste von der ihnen zugeführten Energie abhängt, bestehen hier Wechselwirkungen, die vorerst schwer zu übersehen sind.

Was die Abhängigkeit der Succinodehydrogenaseaktivität von Regenerationsvorgängen nach teilweisem Organverlust anbetrifft, so konnten PEARSON, GROSE und GREEN (1959) mit einer eigenen Tetrazoliumtechnik nach partieller Hepatektomie an der Maus den unseren ähnliche Befunde erheben. Sie fanden 21 Std nach dem Eingriff eine Abnahme der Fermentaktivität auf 83% der Ausgangswerte, vom 2. bis zum 10. Tag sank diese weiter auf 56% ab, um anschließend wieder langsam zu steigen und um den 28. Tag Werte von 140% der Ausgangszahlen zu erreichen. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit Untersuchungen von NOVIKOFF und POTTER (1948) sowie von TSUBOI, YOKOYAMA, STOWELL und WILSON (1954) an Homogenaten. Auch hinsichtlich der Verteilung der Formazangranula im Gewebe fanden PEARSON u. Mitarb. ähnliche Veränderungen. Die beträchtliche Größe der Formazangranula (bis zu  $7\mu$ ) erlaubt allerdings nur schwer eine intracelluläre Lokalisation der Succinodehydrogenase, die nach neueren Untersuchungen in die Mitochondrien verlegt wird. Es ist in diesem Zusammenhang aber interessant, daß GANSLER und ROUILLER (1956) im Elektronenmikroskop Mitochondrienveränderungen nach partieller Hepatektomie fanden. Sie beschrieben bei Ratten 24 Std nach dem Eingriff untergehende Mitochondrien in Gestalt sackartiger, von einer Doppemembran umhüllter Gebilde mit netzigem Inhalt. Die Cristae sind dabei weitgehend zerstört. Fast auf der gleichen Zeitstufe (21 Std post operationem) konnten PEARSON u. Mitarb. eine signifikante Abnahme der Succinodehydrogenase nachweisen. Da dieses Ferment nach Untersuchungen von BARNETT und PALADE (1957, 1958) an die Membransysteme der Mitochondrien gebunden ist, könnten Beziehungen zwischen der Schädigung der Mitochondrien und der auch von uns festgestellten Minderung der Fermentaktivität bestehen. Eigene elektronenoptische Untersuchungen am Hauptstückepithel der Niere zur weiteren Klärung dieser Frage sind im Gange. Ob sich dabei die Behauptung bestätigt (PEARSE 1957), daß die mit der auch von uns angewandten MITCo-Methode dargestellten Kobaltformazan-Granula identisch mit den Mitochondrien sind, was auch für einige coenzymgebundene Dehydrogenasen nachgewiesen wurde oder vermutet wird (HESS, SCARPELLI und PEARSE 1958a, b), müssen weitere Bemühungen in dieser Richtung zeigen. Jedenfalls ist es PEARSE und SCARPELLI (1958) bereits gelungen, in isolierten Mitochondrien von *Periplaneta americana* Kobaltformazan-Granula zur Darstellung zu bringen, die eine deutliche Bindung an die Cristae erkennen ließen. Die von uns beobachtete Abnahme der Dichte der Kobalt-

formazan-Granula im Cytoplasma der Hauptstückepithelien spricht also nicht nur für eine Aktivitätsminderung der Succinodehydrogenase, sondern möglicherweise auch für eine Schädigung der Mitochondrien. Läßt sich das letztere tatsächlich durch elektronenmikroskopische Bilder belegen, so spräche vieles dafür, daß der nach Entfernung einer Niere im Hauptstückepithel der anderen zu beobachtende Prozeß der Karyonkose durch eine primäre Schädigung der in dem System Cytoplasma-Zellkern zweifellos empfindlichsten Mitochondrien eingeleitet wird, wobei es nach anfänglicher Reizung des Mitochondrien-Fermentsystems zunächst zur vermehrten Bildung von Succinodehydrogenase, später zum Zerfall der Mitochondrien und schließlich zu ihrer Regeneration und Neubildung kommt. Die Karyonkose wäre dann lediglich eine Folge dieser Störung im Energiehaushalt der Zelle.

Über die letzten beiden Fragen, wodurch nämlich die Karyonkose in der Niere — und nach Untersuchungen weiterer Autoren — auch in anderen Organen ausgelöst wird und in welcher Beziehung sie zu der später einsetzenden k.H. steht, können wir uns kurz fassen, um so mehr, als hierüber so gut wie nichts bekannt ist, so daß wir auf Hypothesen angewiesen sind. Für die Niere möchten wir in diesem Zusammenhang auf die erstmals von HOLLE, BURKHARDT, ARNDT und BLÖDORN (1955) beobachtete „Mitreaktion“ der zweiten Niere nach Unterbindung eines der beiden Organe aufmerksam machen. Sie besteht, wie histologische und phasenoptische Untersuchungen ergaben, in vorübergehenden degenerativen Veränderungen am Tubulusepithel und dürfte durch während des operativen Eingriffes ausgelöste Gefäßspasmen verursacht sein (HOLLE und DONNER 1957, DONNER und HOLLE 1958). Außerdem käme noch eine Mehrbelastung des verkleinerten Organs durch physiologische Stoffwechselprodukte in Betracht. In diesem Falle wäre die Karyonkose sowie die ihr zugrunde liegenden Veränderungen am Mitochondrienapparat als initiale, gewissermaßen negative Schwankung in einem Anpassungsvorgang zu werten.

### Zusammenfassung

Schaltet man beim Meerschweinchen die linke Niere durch Ligatur des Gefäß-Ureterstieles aus, so ergeben karyometrische Messungen am Hauptstückepithel des weiter funktionierenden rechten Organs eine Volumenvergrößerung der Zellkerne auf 133% der Ausgangswerte. Diese Volumenvergrößerung erreicht nach 36 Std ihr Maximum und klingt später wieder ab. Nach 120 Std ist die Ausgangsgröße der Zellkerne wieder erreicht. Gleichzeitige photometrische Messungen der Succinodehydrogenaseaktivität ergeben eine mehrphasische Aktivitätsänderung, die in zeitlicher Beziehung zur Schwellung der Zellkerne steht. Nach einer anfänglichen, aber kurzdauernden Aktivitätszunahme kommt es nach 40 Std zu einem Abfall der Aktivität auf 55% des Ausgangswertes, dem sich ein Aktivitätsanstieg auf 140% anschließt. Dieser zuletzt genannte Wert ist bereits nach 96 Std erreicht und erhält sich bis zu 160 Std nach dem operativen Eingriff.

Nach kritischer Würdigung der Merkmale des Wachstums kann die vorliegende Kernvergrößerung nicht als echter Wachstumsvorgang aufgefaßt werden. Es handelt sich vielmehr um eine vorübergehende Einlagerung von Flüssigkeit in den Zellkern in Gestalt einer sog. funktionellen Kernschwellung oder Karyonkose, wahrscheinlich infolge von Störungen im Energiestoffwechsel der Zelle, wie sie in

der von uns registrierten Herabsetzung der Succinodehydrogenaseaktivität zum Ausdruck kommen. Die Möglichkeit einer der gesamten Störung zugrunde liegenden initialen Mitochondrienschädigung wird erörtert.

Als Ursache dieser Stoffwechselstörung im Bereich der Hauptstückepithelien kommen entweder das Operationstrauma und die dadurch ausgelösten Kreislaufstörungen oder die funktionelle Mehrbelastung des Restorgans in Betracht. Die Beziehungen dieser nach einseitiger Nierenentfernung beobachteten Fröh-schädigung des Hauptstückepithels zur später einsetzenden kompensatorischen Nierenhypertrophie sind noch nicht geklärt.

### Summary

When the left renal vessels and ureter of a guinea pig are ligated, the nuclei of the epithelium of the convoluted tubules of the functioning right kidney show an increase in their volume up to 133% of normal. This increase reaches its maximum after 36 hours whereafter it gradually decreases. After 120 hours the nuclei have regained their original size. Photometric measurements of the succinic dehydrogenase activity made simultaneously show that it changes in phases paralleling the nuclear swelling. After an initial increase of only short duration the activity is reduced after 40 hours to 55% of the original value, but then is followed by an increase to 140%. This last mentioned value is found after 96 hours and is maintained up to 160 hours after the surgical procedure.

When the characteristics of this nuclear enlargement are critically examined, it is obvious, that it can not be looked upon as a genuine process of growth. It is, rather, a temporary inhibition of fluid into the nucleus, in the form of a so-called "functional nuclear swelling" or "karyoncosis". It is probably due to disorders in the energy metabolism of the cell, as evidenced by the reduction in succinic dehydrogenase activity as we found. The possibility that the whole disturbance is caused by an initial mitochondrial lesion is discussed.

The etiology of this metabolic disorder in the epithelium of the convoluted tubules may either be the surgical trauma and the associated circulatory changes, or the extra functional load. The relationship between this unilateral renal ablation with its early injury to the convoluted tubules of the opposite kidney, and the compensatory hypertrophy that occurs later are not yet clarified.

### Literatur

- ADDIS, T., and W. LEW: Restoration of lost organ tissue; rate and degree of restoration. *J. exp. Med.* **71**, 325 (1940). — BACHMANN, K. D.: Über die Nierenfunktion bei Durst und Diurese. *Ärzt. Forsch.* **4**, H. 21, 577 (1950). — BARNETT, R. J., and G. E. PALADE: Histochemical demonstration of the sites of activity of dehydrogenase systems with the electron microscope. *J. biophys. biochem. Cytol.* **3**, 577 (1957). — Applications of histochemistry to electron microscopy. *J. Histochem. Cytochem.* **6**, 1 (1958). — BENNINGHOFF, A.: Funktionelle Kernschwellung und Kernschrumpfung. *Anat. Nachr.* **1**, 50 (1949). — BRUNCK, H. J.: Fermenthistologische Untersuchungen bei experimenteller, sog. Niereninsuffizienz. *Verh. dtsh. Path. Ges.* **40**, 252 (1956). — DIEFENBACH, H., u. K. FEDERLIN: Vergleichende Kernmessungen an lebensfrischen und verschieden fixierten Leberzellen. *Frankfurt. Z. Path.* **66**-**16** (1955). — DONNER, G., u. G. HOLLE: Die Crush-Niere des Meerschweinchens nach Muskelquetschung. *Beitr. path. Anat.* **119**, 119 (1958). — FAJERS, C. M.: On compensatory renal hypertrophy after unilateral nephrectomy. I. A caryometric study. *Acta path. microbiol. scand.* **41**, 25 (1957). — FEDERLIN, K., u. E. KÖSTER: Der Einfluß verschiedener Fixierungsmittel auf die Kerngröße. *Frankfurt. Z. Path.* **65**, 493 (1954). — GANSLER, H., and CH.

ROUILLER: Modifications physiologiques et pathologiques du chondriome. Etude au microscope électronique. Schweiz. Z. Path. **19**, 217 (1956). — GETTLER, L.: Endomitose und endomitotische Polyploidisierung. Protoplasmatologia. In Handbuch der Protoplasmaforschung, Bd. VI, C, 1. Wien: Springer 1953. — HACKENSELLNER, H., u. H. MILLEST: Beitrag zum Problem der kompensatorischen Nierenvergrößerung nach einseitiger Nephrektomie. Z. mikr.-anat. Forsch. **60**, 205 (1953). — HENNIG, A.: Das Problem der Kernmessung. Eine Zusammenfassung und Erweiterung der mikroskopischen Meßtechnik. Mikroskopie **12**, 170 (1957). — HERTWIG, G.: Der Einfluß der Fixierung auf das Kern- und Zellvolumen. Z. mikr.-anat. Forsch. **23**, 484 (1931). — HESS, R., SCARPELLI, D. G. and A. G. E. PEARSE: The cytochemical localization of oxidative enzymes. II. Pyridine nucleotide-linked dehydrogenases. J. biophys. biochem. Cytol. **4**, 753 (1958a). — Cytochemical localization of pyridine nucleotide-linked dehydrogenases. Nature (Lond.) **181**, 1531 (1958b). — HOLLE, G., R. BURKHARDT, S. ARNDT u. M. BLÖDORN: Über manometrische, histochemische, histologische und phasenoptische Befunde bei ischämischer Hypoxydase. Virchows Arch. path. Anat. **327**, 150 (1955). — JACOB, W.: Siehe bei LINZBACH. — KETTLER, L.-H., H. SIMON u. H. DAVID: Vergleichende experimentelle Untersuchungen über Nephrohydrose und Hydronephrose. Virchows Arch. path. Anat. **331**, 466 (1958). — KOLETSKY, S.: Effects of temporary interruption of renal circulation in rats. Arch. Path. (Chicago) **58**, 592 (1954). — LEWIS, W. H.: Mitosis and cell size. Anat. Rec. **100**, 247 (1948). — LINZBACH, A. J.: Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums einschließlich Hypertrophie und Riesenzellen. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VI/1, S. 180. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955. — MÖRIKE, D.: Mathematische Erörterung der Meßmethodik von nicht runden Zellkernen. Anat. Anz. **100**, 87 (1953). — NIESING, K.: (1) Untersuchungen zur kompensatorischen Hypertrophie der Niere. I. Mitt. Morph. Jb. **85**, 296 (1941). — (2) Untersuchungen zur kompensatorischen Hypertrophie der Niere. II. Mitt. Anat. Anz. **95**, 31 (1944). — NOVIKOFF, A. B., and V. R. POTTER: Biochemical studies on regenerating liver. J. biol. Chem. **173**, 223 (1948). — PEARSE, A. G. E.: Intracellular localization of dehydrogenase systems using monotetrazolium salts and metal chelation of their formazans. J. Histochem. Cytochem. **5**, 515 (1957). — PEARSE, A. G. E., and D. G. SCARPELLI: Cytochemical localization of succinic dehydrogenase in mitochondria from *Periplaneta americana*. Nature (Lond.) **181**, 702 (1958). — PEARSON, B., F. GROSE and R. GREEN: Histochemical changes in liver succinic dehydrogenase during rapid growth following partial hepatectomy. Amer. J. Path. **35**, 139 (1959). — PETERS, E.: Über die Veränderungen in den Maßen der Nierenkanälchen bei kompensatorischer Hypertrophie. Z. Zellforsch. **8**, 63 (1929). — ROBERTIS, E. P. DE: Histologische Beobachtungen über die kompensatorische Nierenhypertrophie bei der weißen Ratte. Rev. Soc. argent. Biol. **23**, 34 (1947). — RUDOLPH, G., u. O. SCHOLL: Histochemische Untersuchungen zum Fermenthaushalt des experimentellen Niereninfarktes. Beitr. path. Anat. **119**, 13 (1958). — RUTENBURG, A. M., M. WOLMAN and A. M. SELIGMAN: Comparative distribution of succinic dehydrogenase in six mammals and modification in the histochemical technic. J. Histochem. Cytochem. **1**, 66 (1953). — SCHMIEDT, E.: Zellkerngröße und sog. kompensatorische Hypertrophie der Mäuseniere. Z. mikr.-anat. Forsch. **57**, 249 (1951). — SCHOCKER, R. C.: Spalten sich die Nierenkörperchen während der kompensatorischen Nierenhypertrophie? Anat. Anz., Erg.-H. **100**, 244 (1954). — SULKIN, N. M.: Cytologic studies of the remaining kidney following unilaterale nephrectomy in the rat. Anat. Rec. **105**, 95 (1949). — TAUGNER, R., H. HOLE, G. GRIGOLEIT u. U. WAGENMANN: Herstellung geeigneter Gefrierschnitte zur Autoradiographie der Niere in einer Kühlkammer mit eingebautem Mikrotom. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. **234**, 330 (1958). — THOMAS, J. A.: Recherches sur les transformations. La multiplication et la spécificité des cellules hors de l'organisme. Ann. Sci. nat. Zool., Ser. XI **1**, 209 (1938). — TSUBOI, K. K., H. O. YOKOYAMA, R. E. STOWELL and M. E. WILSON: The chemical composition of regenerating mouse liver. Arch. Biochem. **48**, 275 (1954). — WACHSTEIN, M., and E. MEISEL: Influence of experimental renal damage on histochemically demonstrable succinic dehydrogenase activity in the rat. Amer. J. Path. **30**, 147 (1954). — WENDT, G. G.: Untersuchungen über den Ablauf der kompensatorischen Nierenhypertrophie. Morph. Jb. **92**, 171 (1952). — ZIMMERMANN, H.: Diskussionsbeitrag. Verh. dtsch. Ges. Path. **42**, 392 (1958).

Professor Dr. G. HOLLE

Pathologisches Institut der Karl Marx-Universität  
Leipzig C 1, Liebigstr. 26