

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg
(Direktor: Prof. Dr. H.-W. ALTMANN)

**Studien über die Folgen
einer vorübergehenden experimentellen Nierenischämie***
**III. Karyometrie und Häufigkeitsanalyse des „bunten Kernmusters“
während der Regeneration**

Von

H. CAIN, ST. FAZEKAS und W. ROSS

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 30. Mai 1963)

Anliegen und Ziel unserer Untersuchungen sind einmal, den rein optischen Befund des auffallend bunten Kernmusters der Niere in der Regenerationsphase nach ischämischer Tubulusläsion (CAIN und FAZEKAS, 1963) mit messenden und häufigkeitsanalytischen Verfahren quantitativ und qualitativ objektiv zu belegen. Zum andern hoffen wir, auf der Basis derart vergleichender Betrachtungen unsere bisherigen Vorstellungen vom Zustandekommen, aber auch von der Bedeutung dieser Kerngrößenschwankungen um eine dezidierte biologische Aussage zu erweitern. Denn die Großzahlmethodik und Häufigkeitsanalyse nach DAEVES und BECKEL (vgl. KULENKAMPF und KOLB) erweist sich gerade bei solchen Prozessen als aufschlußreich, bei denen verschiedenartige Einflüsse das resultierende Zellbild so polymorph gestalten, daß es rein histologisch gar nicht möglich ist, irgendwelche Gesetzmäßigkeiten zu erkennen. Das trifft besonders für die gestörte, protrahierte Nierenregeneration zu.

Methodik

Nach dem histologischen Bild scheint das bunte Kernmuster 3 Tage nach Wiederdurchblutung der 60 min abgeklemmt gewesenen linken Niere seinen Höhepunkt erreicht zu haben. Deshalb wählten wir für die statistischen Untersuchungen diesen Zeitpunkt aus. Wir benutzten den Mikroplanimeter von CASPERSSON. 5 μ dicke Paraffinschnitte, Kresylviolett-färbung. Gemessen wurden in der normalen Vergleichsniere (= A-Niere) je 250 und in der postischämischen regenerierenden Niere (= B-Niere) je 500 Kerne

1. der Hauptstückepithelien der Zona glomerulosa (= Stratum labyrinthicum),
2. des Stratum subcorticale,
3. der aufsteigenden dicken Anteile der Henleschen Schleifen in der Zona intermedia und
4. der Zona basalis (hier zur Hälfte Kerne von dünnen Abschnitten der Henleschen Schleifen und von Ausführungsgängen).

Die karyometrischen Ergebnisse wurden mittels Häufigkeitsanalyse nach DAEVES und BECKEL ausgewertet, um einmal die Meßwerte auf Einheitlichkeit zu prüfen und um andererseits aus der Urverteilung Kollektive herauszulösen, d. h. Gruppen, deren Einzelteile unter ähnlichen Bedingungen entstanden sind.

Soll eine Urverteilung auf Einheitlichkeit geprüft werden, so sind die Summenhäufigkeitsprozente (Sf %) über dem oberen Merkmalsgrenzwert (g_0) in ein Wahrscheinlichkeitsnetz (Abszisse numerisch, Ordinate logarithmisch geteilt) einzutragen. Liegt eine Gaußsche Normalverteilung vor, so liegen die einzelnen Werte auf einer Geraden. Bei Uneinheitlichkeit

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

der Urverteilung treten Wendepunkte auf. Die weitere Bearbeitung solcher Mischverteilungen erfolgte im Häufigkeitsnetz (Teilung wie im Wahrscheinlichkeitsnetz, aber Ordinate nur bis 50% reichend), wo auf graphisch-rechnerischem Wege die einzelnen Teilkollektive herausgelöst und anschließend im Wahrscheinlichkeitsnetz auf ihre Einheitlichkeit geprüft werden (alle Einzelheiten der Methodik sind ausführlich bei FAZEKAS angegeben).

Ergebnisse

Die graphische Prüfung unserer Meßergebnisse ergibt dreierlei Feststellungen:

1. Die Wahrscheinlichkeitslinien der normalen Vergleichs (= A)-Niere sind über numerisch geteilter Abszisse gestreckt.
2. Die Wahrscheinlichkeitslinien der zur regenerierenden (= B)-Niere gehörigen Urverteilungen nehmen bei numerisch geteiltem Abszissenmaßstab einen

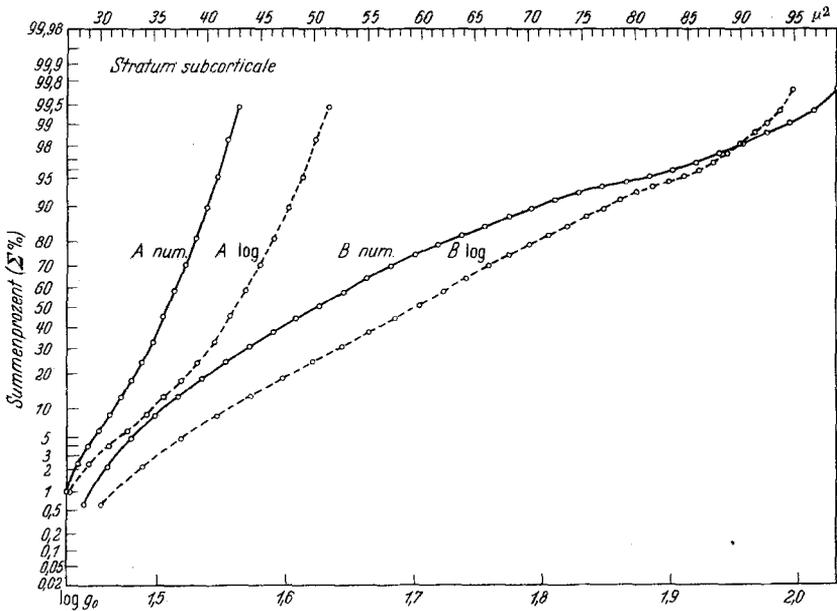


Abb. 1. Wahrscheinlichkeitslinien der gemessenen Kernflächen im Stratum subcortiale der normalen (A) Niere und der regenerierenden (B) Niere in numerischer (Maßstab oben) und logarithmischer Darstellung (Abszisse). Gestreckterer Verlauf der A-Niere = numerisch, der B-Niere = logarithmisch. Starke Rechtsverlängerung der Linien der Regenerationsniere. Darstellung im Wahrscheinlichkeitsnetz

stetig durchgebogenen, mit der Konvexität nach oben gerichteten Verlauf und nähern sich erst über logarithmisch geteilter Abszisse der Geraden.

3. Die Wahrscheinlichkeitslinien der A- und B-Niere verlaufen nicht streng gerade, sondern es treten in ihnen Wendepunkte auf (Abb. 1). Es handelt sich also in der Regenerationsniere um eine Kerngrößenzunahme in geometrischer Reihe, mit anderen Worten um eine logarithmische Verteilung. Die Kerngrößen in der normalen Niere sind dagegen arithmetisch, d. h. numerisch verteilt. Da das Vorhandensein von Wendepunkten in der Wahrscheinlichkeitslinie auf eine Uneinheitlichkeit der Urverteilung hindeutet, ergibt sich die Notwendigkeit einer graphischen Isolierung von Teilkollektiven, die — in sich geschlossen — die Urverteilung aufbauen.

Betrachten wir nun zunächst die Wahrscheinlichkeitslinien der Gesamtverteilungen, so ist außer den oben besprochenen Verteilungsunterschieden in beiden Nieren vor allem die *beachtliche Rechtsverlängerung der Wahrscheinlichkeitslinien der B-Niere* ein hervorstechendes Merkmal (Abb. 2 und 3). Während sich die Kerngrößen der A-Niere — in den einzelnen Zonen zwar verschieden — zwischen 22—43 μ^2 bewegen, umfassen die Wahrscheinlichkeitslinien der B-Niere — aus dem normalen Bereich aufsteigend — Werte bis 100 μ^2 und darüber. Besonders aktiv erweist sich das Stratum subcorticale, dessen Spanne 70 Einheiten gegenüber 46 bzw. 53 Einheiten des Stratum labyrinthicum und der Zona intermedia einnimmt. Bemerkenswert ist, daß im Stratum subcorticale gleichzeitig die höchste Mitoserate gefunden wurde (s. CAIN und FAZEKAS). Die geringste Streuung ergibt sich in den Henleschen Schleifen und Ausführungsgängen sowohl der A- als auch der B-Niere (11—12 bzw. je 27 Einheiten).

Die genauere Untersuchung der isolierten Teilkollektive (Abb. 2 und 3) läßt nun eine gewisse Regelmäßigkeit und Parallelität in beiden Nieren wahrnehmen. In der normalen Niere ergeben sich in allen vier Zonen drei Teilkollektive, deren Gesamtspanne sich über etwa 16 Einheiten erstreckt und die etwa 90% aller Meßwerte in sich aufnehmen. Das größte mittlere Kollektiv umfaßt je etwa 50% der Werte, der Rest verteilt sich asymmetrisch rechts und links von diesem Kollektiv. Rechnet man aus den μ^2 -Mittelwerten (C-Werte der Wahrscheinlichkeitslinien) die mittleren Kernvolumina der einzelnen Kollektive aus und setzt man die Volumina zweier benachbarter Kollektive in ein Verhältnis zueinander, so findet man eine nahe Übereinstimmung mit der von BUCHER und GAILLOUD sowie von POLSTER angegebenen Relation $\sqrt[4]{2}:1$ zweier benachbarter Zwischenklassen. Deren Auftreten beruht offenbar auf unterschiedlichen Funktionszuständen.

Eine mathematisch exakte Übereinstimmung der gemessenen und der errechneten Kubikwerte dürfen wir in diesem Fall nicht erwarten. Denn Kernklassen und Kollektive sind zwei verschiedene Begriffe, worauf später noch eingegangen wird.

Eine weitere Parallelität ist auch in den Anfangskollektiven der A-Niere zu erkennen. Man sieht in den ersten drei Zonen je drei kleine, insgesamt aber nur wenige Prozente ausmachende, teilweise nur extrapolierte Kollektive mit geringer Streuung (daher steile Wahrscheinlichkeitslinien). Sie dürften am ehesten

Tabelle 1

	Koll.	Gefundene μ^2	Errechnete μ^2
Stratum labyrinthicum .	IV.	139,7	134,6
	V.	160,0	160,0
	VI.	183,7	190,3
Stratum subcorticale .	III.	139,7	137,8
	IV.	163,9	163,9
	V.	186,9	194,8
Zona intermedia . . .	IV.	130,4	130,1
	V.	154,7	154,7
	VI.	175,6	184,0
Henlesche Schleifen . .	I.	89,8	92,5
	II.	110,1	110,1
	III.	129,1	130,8
Ausführungsgänge . . .	II.	111,8	106,7
	III.	126,0	126,0
	IV.	144,1	150,8

wiederum Zwischenwerten entsprechen. In der Basalzzone wird deren Anzahl auf ein Anfangskollektiv reduziert. Auf die in geringer Menge auch in der nor-

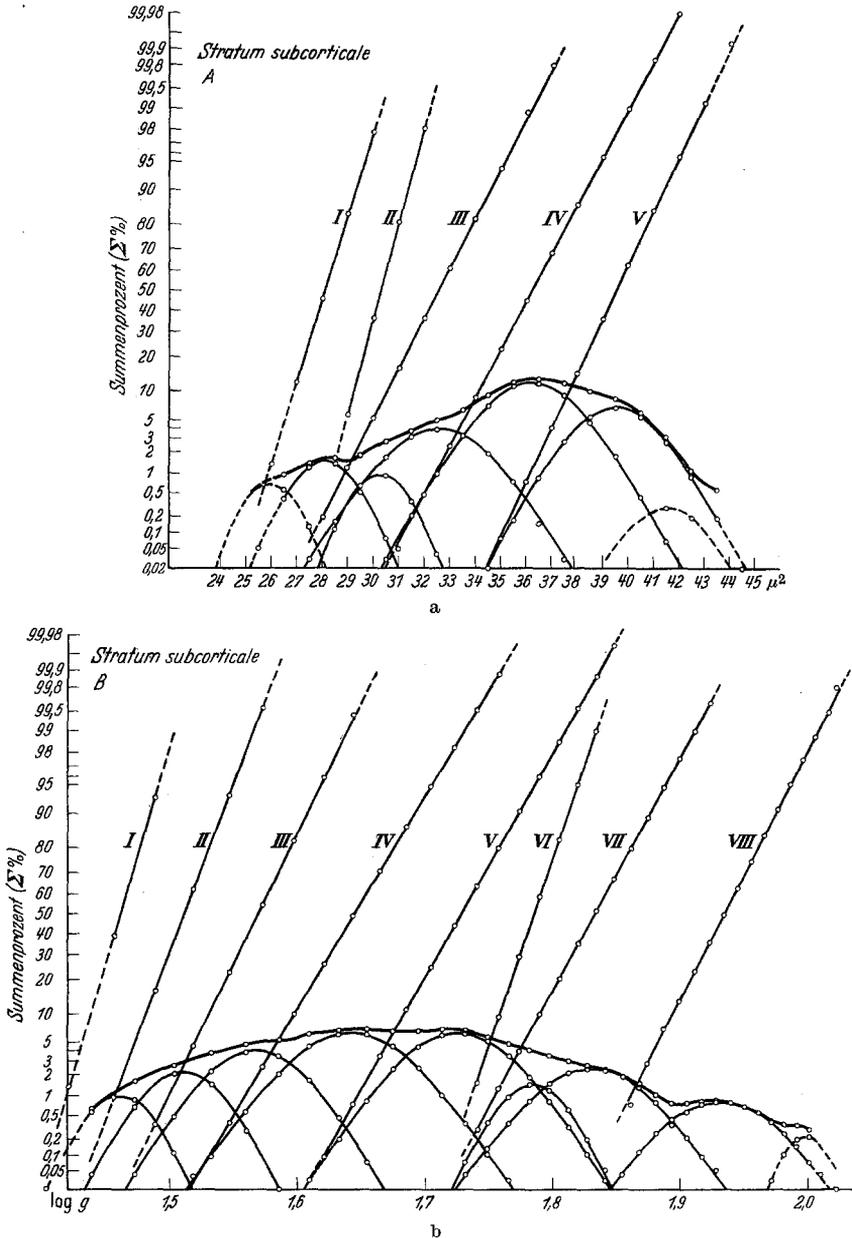


Abb. 2 a u. b. Darstellung der Häufigkeitslinien (Dachlinien) des Stratum subcorticale der A-Niere (a, numerisch) und der B-Niere (b, logarithmisch), der Teilkollektive und ihrer Wahrscheinlichkeitslinien (im Wahrscheinlichkeitsnetz). Vermehrung von Teilkollektiven in der Regenerationsniere, außerdem starke Rechtsverlängerung über der Abszisse (als Ausdruck der Kerngrößenzunahme).

malen Niere vorhandenen Großkerne weisen die rechtsliegenden Seitenkollektive hin.

Ganz anders liegen die Verhältnisse in der B-Niere. Hier finden wir in allen Zonen eine beträchtliche Kerngrößenzunahme und zudem eine Vermehrung der Teil-

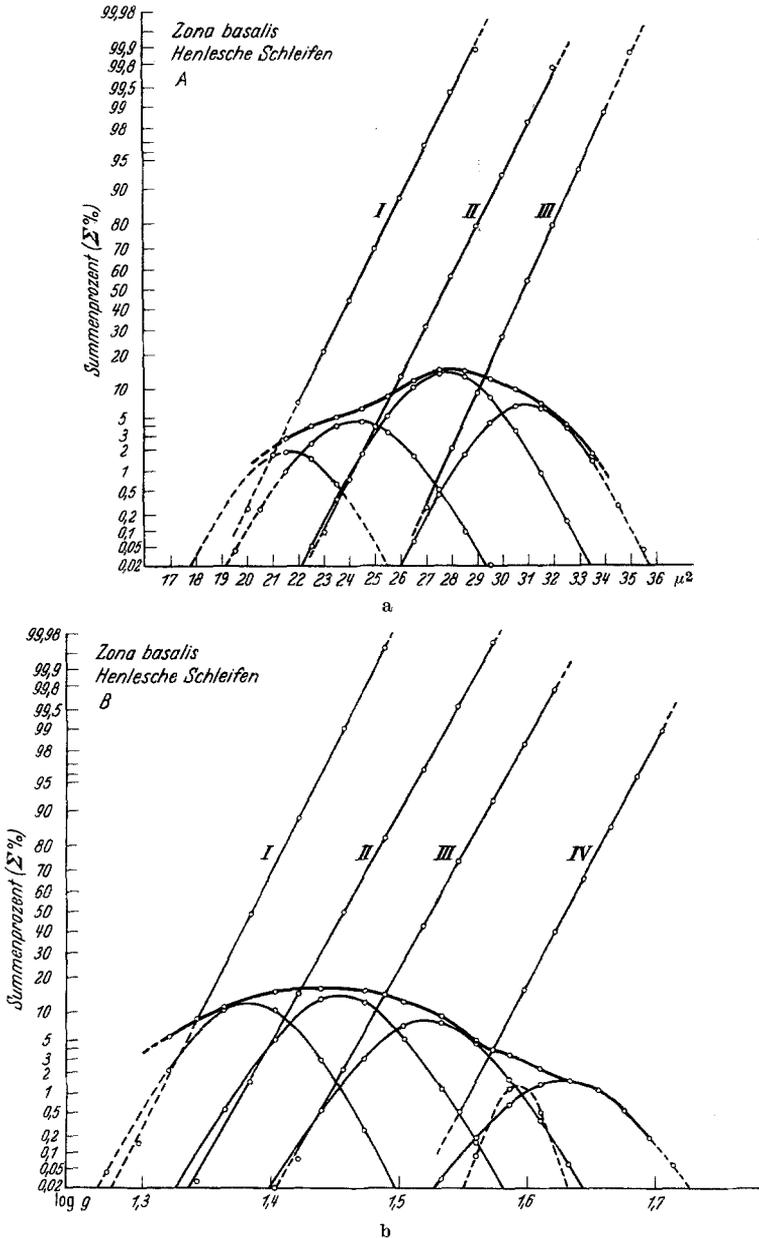


Abb. 3 a u. b. Entsprechende Verhältnisse in der Zona basalis (Henlesche Schleifen)

kollektive. Die Flächenvergrößerung kommt überall, die Zunahme von Kollektiven besonders im Stratum subcorticale (Abb. 2 und 4) und in der Zona intermedia zum Ausdruck. Im Stratum labyrinthicum liegen die ersten drei (im Strat. lab. ist das erste nur extrapoliert), in der Zona intermedia die ersten zwei Teilkollektive

Tabelle 2. Kennwerte der Teilkollektive der normalen Vergleichsniere.

Zentralwert *C*: abzulesen auf der 50%-Linie des Wahrscheinlichkeitsnetzes, *g* 5: abzulesen auf der 5%-Linie des Wahrscheinlichkeitsnetzes, *g* 95: abzulesen auf der 95%-Linie des Wahrscheinlichkeitsnetzes, *gs*: Differenz von *C* und *g* 5 bzw. *g* 95 und *C*.

	Koll.	Anteil %	Zentral- wert <i>C</i>	90 % Streugrenzen		Streu- spanne <i>gs</i>
				<i>g</i> 5	<i>g</i> 95	
Stratum labyrinthicum .	I.	2,03 ¹	26,10	24,50	27,70	± 1,60
	II.	1,94	28,20	27,20	29,20	± 1,00
	III.	2,82	30,18	29,24	31,12	± 0,94
	IV.	23,15	32,55	30,36	34,71	± 2,19
	V.	48,84	35,63	32,86	38,40	± 2,77
	VI.	20,45 ¹	39,06	36,73	41,39	± 2,33
Stratum subcorticale . .	I.	3,65 ¹	28,09	26,54	29,64	± 1,55
	II.	2,10	30,29	28,94	31,64	± 1,35
	III.	15,72	32,55	29,95	35,15	± 2,60
	IV.	51,46	36,20	33,53	38,87	± 2,67
	V.	25,61 ¹	39,52	37,14	41,90	± 2,38
Zona intermedia . . .	I.	1,46 ¹	23,67	22,24	25,10	± 1,43
	II.	3,77	26,20	24,52	27,88	± 1,68
	III.	6,58	28,30	26,58	30,02	± 1,72
	IV.	24,85	31,09	28,59	33,59	± 2,50
	V.	55,17 ¹	34,84	32,06	37,62	± 2,78
	VI.	7,85 ¹	37,91	35,65	40,17	± 2,26
Henlesche Schleifen . .	I.	17,22 ¹	24,24	21,74	26,74	± 2,50
	II.	55,39	27,76	25,20	30,32	± 2,56
	III.	23,62 ¹	30,87	28,56	33,18	± 2,31
Ausführungsgänge . . .	I.	3,37	25,39	24,04	26,74	± 1,35
	II.	26,37 ¹	28,06	25,58	30,54	± 2,48
	III.	49,41	30,52	28,40	32,64	± 2,12
	IV.	18,41 ¹	33,22	30,99	35,45	± 2,23

¹ Zahlen enthalten auch extrapolierte Werte.

im Bereich der normalen Kerngrößen, mit der etwa $\sqrt{2}:1$ Relation zueinander. Insgesamt nehmen sie bis rund 20% der Stichproben in Anspruch. Ob diese Kerne auch funktionsmäßig den normalen Kernen absolut gleichzusetzen sind, kann man der graphischen Darstellung nicht sicher entnehmen. Dennoch läßt die normale Streubreite und die normale Relation die Vermutung zu, daß es sich um Kerne handelt, die zumindest nach dreitägiger Wiederdurchblutung keine nennenswerte Größenänderung gegenüber den Normalkernbereichen besitzen. Es könnten entweder nicht oder nur gering von der temporären Ischämie getroffene Elemente sein. Denkbar wäre aber auch, daß sie — wenigstens zum Teil — bereits mitotisch nachgelieferten Zellen angehören. Weiterhin fällt auf, daß die zwei linken Kollektive der B-Niere (Str. lab. I und II; Str. subcort. II und III; Zona interm. I und II) den zwei rechten Zentralkollektiven der A-Niere (Str. lab. V und VI; Str. subcort. IV und V; Zona interm. V und VI) etwa entsprechen. Das rechte Zentralkollektiv der A-Niere schwillt in der B-Niere zu einem rechts von den normalen Kerngrößen liegenden relativ breiten Kollektiv an (Str. lab. III; subcort. IV; interm. III), dessen Größenordnung mit den Kollektiven der normalen Niere nicht in ein vergleichbares Verhältnis zu bringen ist. Wir möchten das als graphischen Ausdruck einer Kernschwellung interpretieren. Deren Entstehungsursachen dürften freilich unterschiedlicher Art sein.

Tabelle 3. Kennwerte der Teilkollektive der Regenerationsniere

	Koll.	%	Zentralwert C		90 % Streugrenzen				Streuspanne gs	
					g5		g95			
			log	num	log	num	log	num	log	num = F
Stratum laby- rinthicum	I.	7,20	1,5150	32,74	1,4770	29,99	1,5530	35,73	± 0,0380	1,092
	II.	13,72	1,5688	37,05	1,5263	33,60	1,6113	40,86	± 0,0425	1,103
	III.	41,81	1,6378	43,43	1,5749	37,57	1,7007	50,20	± 0,0629	1,156
	IV.	26,20	1,7170	52,12	1,6607	45,78	1,7733	59,33	± 0,0563	1,138
	V.	1,56	1,7850	60,96	1,7682	58,64	1,8018	63,36	± 0,0168	1,039
	VI.	7,41 ¹	1,8325	68,00	1,7793	60,16	1,8857	76,86	± 0,0532	1,130
Stratum sub- corticale	I.	1,55 ¹	1,4620	28,97	1,4321	27,05	1,4919	31,04	± 0,0299	1,071
	II.	4,38	1,5117	32,49	1,4735	29,75	1,5499	35,47	± 0,0382	1,092
	III.	11,70	1,5696	37,12	1,5203	33,14	1,6189	41,58	± 0,0493	1,120
	IV.	27,00	1,6449	44,15	1,5847	38,43	1,7051	50,72	± 0,0602	1,149
	V.	30,80	1,7285	53,52	1,6711	46,90	1,7859	61,08	± 0,0574	1,141
	VI.	4,73	1,7852	60,98	1,7506	56,31	1,8198	66,04	± 0,0346	1,083
	VII.	13,80	1,8330	68,08	1,7780	59,98	1,8880	77,27	± 0,0550	1,135
	VIII.	5,60 ¹	1,9340	85,91	1,8821	76,23	1,9859	96,81	± 0,0519	1,127
Zona inter- media	I.	2,27 ¹	1,4900	30,91	1,4568	28,63	1,5232	33,36	± 0,0332	1,080
	II.	5,11	1,5504	35,52	1,5055	32,03	1,5953	39,39	± 0,0449	1,109
	III.	26,42	1,6160	41,31	1,5609	36,39	1,6711	46,89	± 0,0551	1,135
	IV.	45,78	1,6925	49,26	1,6323	42,88	1,7527	56,59	± 0,0602	1,149
	V.	5,91	1,7538	56,73	1,7218	52,70	1,7858	61,07	± 0,0320	1,077
	VI.	9,60	1,7984	62,87	1,7528	56,60	1,8440	69,83	± 0,0456	1,111
	VII.	4,24 ¹	1,8625	72,86	1,8170	65,61	1,9080	80,91	± 0,0455	1,111
Henlesche Schleifen	I.	26,07 ¹	1,3845	24,24	1,3340	21,58	1,4350	27,23	± 0,0505	1,123
	II.	38,00	1,4567	28,62	1,4006	25,15	1,5128	32,57	± 0,0561	1,138
	III.	25,32	1,5244	33,45	1,4684	29,40	1,5804	38,06	± 0,0560	1,138
	IV.	5,66 ¹	1,6294	42,60	1,5760	37,67	1,6828	48,18	± 0,0534	1,131
Aus- führungs- gänge	I.	9,52 ¹	1,5127	32,56	1,4690	29,44	1,5564	36,01	± 0,0437	1,106
	II.	30,29	1,5801	38,03	1,5264	33,60	1,6338	43,04	± 0,0537	1,132
	III.	38,30	1,6372	43,37	1,5878	38,71	1,6866	48,60	± 0,0494	1,120
	IV.	19,43 ¹	1,7002	50,15	1,6492	44,59	1,7512	56,39	± 0,0510	1,125

¹ Zahlen enthalten auch extrapolierte Werte.

Wahrscheinlich setzt sich dieses Kollektiv aus einer funktionellen Kernschwellung und aus einem pathologischen, durch Energiemangel bedingten Kernhydrops zusammen. Denn seine Schenkel reichen einerseits tief in den Bereich der normalen Kerngrößen, andererseits in die Gruppe der doppelten Kernvolumina hinein.

An das Kollektiv der heterogen geschwollenen Kerne schließt sich nun das Kollektiv der doppelten Kernvolumina an. Die aus den Zentralwerten errechneten Kernvolumina verhalten sich zum mittleren Kollektiv der Normalkerne in der B-Niere bzw. zu dem linken Zentralkollektiv in der A-Niere wie 2:1 (vgl. Abb. 5 und Zahlentabellen 2 und 3).

Merkwürdig ist die Diskrepanz bezüglich des prozentualen Anteils zwischen den verschiedenen Zonen. Während er im Stratum labyrinthicum und sub-corticale nur eine geringe Schwankung aufweist (26 bzw. 31%), steigt er in der Zona intermedia auf 46%. Gleichzeitig können wir beobachten, daß der Gipfel der mitotischen Kernteilungen gerade in dieser Zone in dem vorangehenden Versuchstag liegt. Solche Parallelität läßt die Folgerung zu, daß ein Teil der zur Mitose vorbereiteten Kerne infolge des gestörten Stoffwechsels sich offensichtlich

endomitotisch weiterentwickelt hat. Dafür sprach ja auch schon die Karyologie (s. Mitt. II).

Das nächste, in allen seinen Dimensionen kleine Kollektiv (Str. lab. V, subcort. VI, intermed. V) erhebt sich so charakteristisch zwischen den Gruppen der

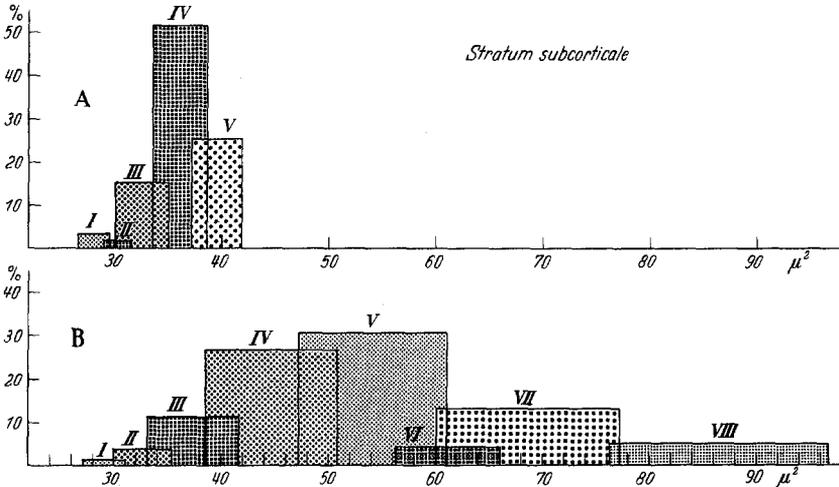


Abb. 4. Schematische Umzeichnung der Abb. 2 mit numerischer Transformation des Abszissenmaßstabes. Hierbei eklatante Kerngrößenzunahme der Regenerationsniere ersichtlich

	A	B				
Stratum labyrinthicum	IV 139,7	I 140,9	III 215,3	IV 283,1	VI 427,9	
Stratum subcorticale	III 139,7	II 139,3	IV 220,7	V 294,6	VII 422,6	VIII 599,0
Zona intermedia	IV 130,4	I 129,2	III 199,7	IV 260,1	VI 375,0	VII 458,0

Abb. 5. Verhältnis der mittleren Kernvolumina der einzelnen Kollektive zueinander. Römische Zahlen: Kollektive. Arabische Zahlen: mittlere Kernvolumina in μ^3

doppelten Kernvolumina, daß wir seine Anwesenheit nicht als Zufall abtun können. Wenn wir die Tatsache im Auge behalten, daß neben regenerativen Vorgängen immer wieder auch (durch temporäre regionale Gefäß-Spasmen bedingte) degenerative Prozesse komplizierend ins Spiel treten, könnte es sich unseres Erachtens um Kerne handeln, die der Nekrobiose anheimfallen, d.h. nach vorausgegangenem Hydrops in die Karyolyse münden.

Das VI. und letzte Kollektiv im Stratum labyrinthicum, das VII. im Stratum subcorticale und das VI. in der Zona intermedia verhalten sich volumenmäßig

zu den Kollektiven der geschwollenen Kerne (Str. lab. III, subcort. IV, interm. III) wiederum wie 2:1 (vgl. Abb. 5), was für ihre endomitotische Entstehung spricht.

Schließlich liegen *die letzten Kollektive* im Stratum subcorticale (VIII) und in der Zona intermedia (VII) mit geringen, aber annähernd gleichen Anteilen (5,60 bzw. 4,24%) *in der Größenordnung der oktoploiden Kernvolumina* — bezogen jeweils auf die zugehörige Zone. Derartige Regelmäßigkeiten treten in der Basalzona nicht so deutlich hervor. Hier ist die Größenzunahme vergleichsweise geringer, aber dennoch hochsignifikant. Die ersten drei Kollektive der Henleschen Schleifen entsprechen etwa den normalen Verhältnissen — abgesehen von einer geringen Rechtsverschiebung des dritten Kollektivs. Das vierte Kollektiv weist gegenüber dem zweiten eine Volumenverdoppelung auf. Die Kerne der Ausführungsgänge zeigen allgemein eine Größenzunahme. Kollektiv I der B-Niere entspricht etwa Kollektiv IV der A-Niere, die folgenden Kollektive deuten wieder auf ein Verdoppelungswachstum hin (Koll. II, III, IV der B-Niere: Koll. I, II, III, IV der A-Niere).

Erörterungen

Die hier mitgeteilten Ergebnisse lassen keinen Zweifel darüber, daß die gefundenen Kernveränderungen ausschließlich der postischämischen Stoffwechselsituation in der Niere zur Last zu legen sind. Indessen können die wirksamen Faktoren nicht auf eine einzige, einheitliche Ursache bezogen werden. Vielmehr kommen histologisch-karyologisch und bei der vergleichenden statistischen Darstellung der Karyometrie nach dreitägiger Wiederdurchblutung mehrere, zum Teil gut voneinander unterscheidbare, zum Teil aber sich überlagernde Prozesse zum Ausdruck. Sie haben ursächlich mit dreierlei zu tun, nämlich:

1. mit einer gesteigerten Funktionsbelastung reversibel getroffener, jetzt mehr oder minder wiedererholter Epithelien,
2. mit einer regelhaften, d. h. ungestörten regenerativen Zellneubildung und
3. mit intermittierenden Phasen (mutmaßlich spastisch ausgelöster und regional begrenzter) akuter Schäden, die teils zu erneuten De- oder Hyperhydrierungen führen, teils Störungen des Mitoseablaufes bewirken.

Das augenfälligste Phänomen ist die allenthalben verwirklichte Kerngrößenzunahme, ersichtlich an einer enormen Rechtsverschiebung der Wahrscheinlichkeitslinie. Sie ist im Stratum subcorticale am stärksten und in der Zona basalis vergleichsweise am geringsten (in den Henleschen Schleifen noch etwas geringer als in den Ausführungsgängen). Es handelt sich dabei um eine Anteilsverschiebung zugunsten der Großkerne, und zwar derart, daß zu diesem Zeitpunkt nur noch 7—20% dem in der normalen Vergleichsniere aber 90% betragenden Hauptkerngrößensbereich angehören. Als weiteres grundsätzliches Kennzeichen des späteren postischämischen Stadiums muß die Abnahme der Kleinkerne (verglichen mit der normalen Niere) und die Vermehrung von Teilkollektiven gelten. Kollektive dürfen nun keinesfalls obligat mit Kernklassen gleichgesetzt werden. Denn *Kernklassen* bilden scharf voneinander abgegrenzte Einheiten, die jeweils einen chromosomal bedingten, volumengerechten Größensbereich zusammenfassen. *Kollektive* dagegen repräsentieren aktuelle Zustandsvarianten, die zum Teil auf einer in Gang befindlichen DNS-Reduplikation beruhen können, zum Teil aber sicher nicht auf chromosomale Vorgänge beziehbar sind. Sie dokumentieren

also aus der Urverteilung spontan sich abscheidende Komplexe, deren Streuung, Mittelwert und prozentualer Anteil von der momentanen funktionellen Situation bzw. Affektion zum Zeitpunkt der Stichprobenentnahme abhängig ist.

Außer diesen allgemeinen Feststellungen sind nun einige spezielle Aussagen abzuleiten. Zunächst einmal ist bewiesen, daß die Kerngrößenzunahme im Restitutions-Stadium der Niere streng der geometrischen Reihe folgt (im Gegensatz zur arithmetischen Reihe der Normal-Niere). Ein großer Prozentsatz läßt sich als funktionelle Kernschwellung im Sinne BENNINGHOFFS interpretieren. Hier muß man eine gesteigerte Hydratation und Entspiralisierung der Ruhekernchromosomen ebenso wie eine Steigerung der Eiweiß- und RNS-Synthese (daher auch Nucleolenvergrößerung, s. ALTMANN, STÖCKER) bei gleichbleibender DNS-Menge für die Volumenvermehrung verantwortlich machen. Eine solche Forcierung der nuclearen Aktivität hängt bei der Ischämie-Niere in der Hauptsache mit cellulären Restitutionsprozessen und einer Plasmavermehrung als Ersatz für verlorengegangene Strukturen, aber zum Teil auch mit der verstärkten Resorption von Eiweiß-Stoffen und sonstigen Substanzen aus dem damit angeereicherten Primärharn zusammen (vgl. POLSTER). Es handelt sich also um ein quantitatives und qualitatives Anpassungsphänomen.

Die gleiche Größengruppe enthält ferner Zellen, deren Kerne aus einer energetischen Mangelsituation heraus schließlich, und zwar wahrscheinlich vorwiegend osmotisch, hydropisch sind, ohne daß eine gleichsinnige Eiweißvermehrung parallel geht (= postischämischer Kernhydrops, CAIN). Das sind diejenigen Exemplare, die volumetrisch mehr als verdoppelt sind und dabei in der Relation Karyoplasma : Nucleolus eine unproportionierte Verschiebung (vgl. STÖCKER) zugunsten des Karyoplasmas zeigen. Solche Entkoppelung der sonst gewohnten volumetrischen Proportionalität zwischen Karyoplasma und Nucleolus finden wir auch dann, wenn die rein hydropische Schwellung des Karyoplasmas beim pathologischen Kernödem vergleichsweise geringgradiger ist als bei einer funktionellen Kernschwellung (also auch dann im Verhältnis zu kleiner Nucleolus).

Von den bisherigen Formen sind scharf abgrenzbar jene rein chromosomalen Vorgänge, die — volumetrisch gesehen — zu einer volumengerechten Vervielfachung der Substanz mit dem Resultat tetra- und oktoploider Zellen geführt haben. Sie müssen besonders in das Stratum subcorticale und in die Zona intermedia lokalisiert werden. Eben diese Bezirke enthalten interessanterweise auch gegenüber der Norm vergrößerte Zwischenkollektive, in denen die Kernschwellung entweder eine bestimmte Phase der DNS-Reduplikation anzeigt, oder aber (und das scheint im Vergleich mit der Histologie für die Mehrzahl zuzutreffen) auf einer Aneuploidie beruht. Insgesamt scheinen an der Vergrößerung der Zwischenkollektive also hauptsächlich Abweichungen vom normalen DNS-Gehalt und nur in geringerem Maße Ereignisse im Wasser-, Salzionen-, Protein- und RNS-Haushalt beteiligt zu sein.

Während alle anderen Kernvergrößerungen, wie die Histologie gezeigt hat, sich bis zum Ende der 1. Woche zurückbilden, persistieren polyploide Großkerne noch längere Zeit. Dieser auffällige Befund muß als Zeichen der abgelaufenen und überstandenen Nierenschädigung gelten. Er ist in unseren Versuchen ausschließliches Rest-Symptom lebhafter regenerativer Prozesse und nicht etwa unmittelbarer Ausdruck gesteigerter funktioneller Belastung.

Zusammenfassung

Karyometrie und Häufigkeitsanalyse ergeben auf dem Höhepunkt der tubulocellulären Restitution (nach temporärer Nierenischämie bei der Ratte), verglichen mit der normalen Niere, eine starke Anteilsverschiebung zugunsten von Großkernen sowie eine gleichzeitige Vermehrung von Teilkollektiven in allen Parenchymbezirken. Die Kernvergrößerung folgt der geometrischen Reihe (im Gegensatz zur arithmetischen Reihe der normalen Niere). Sie kann auf verschiedenen Vorgängen beruhen: 1. auf einer funktionellen Kernschwellung im Dienste der allgemeinen Restitution und Reparatur oder im Rahmen verstärkter resorptiver Zelleistungen (dabei proportionierte Relation Karyoplasma:Nucleolus), 2. auf einem postischämischen Kernhydrops infolge weiter bestehenden Energiemangels (Vergrößerung außerhalb des Verdoppelungsrhythmus, unproportionierte Verschiebung der Relation Karyoplasma:Nucleolus), 3. auf einer volumengerechten Verdoppelung oder Vervielfachung der Substanz (rein chromosomal bedingt). Die gegenüber der Norm vermehrten „Zwischenkollektive“ repräsentieren zum Teil bestimmte Phasen der DNS-Synthese, zum Teil eine Aneuploidie und zum Teil eine Kerndehydratation. Persistenz von Großkernen ist in unseren Versuchen ein Restsymptom lebhafter regenerativer Prozesse.

Studies of the Results of a Transitory Experimental Renal Ischemia. III. Karyometrie and frequency analysis of the "varied nuclear pattern" during the regeneration phase

Summary

Karyometry and frequency analyses indicate that at the peak of the tubulocellular restitution following temporary renal ischemia in the rat, there is (when compared with the normal kidney) a marked displacement towards larger nuclei and a simultaneous increase of populations of nuclei of intermediate size in all regions of the parenchyma. The nuclear enlargement is geometrical, whereas in normal kidneys it is arithmetical. The reasons for this may be due to various processes: 1) to a functional nuclear swelling indicating a general recovery and repair, or intensified cellular resorptive functions (whereby there is a proportional karyoplasm:nucleolus ratio). 2) to a post-ischemic nuclear hydrops resulting from a continuous deficiency of energy (enlargement exceeding the duplication rhythm, non-proportional displacement of the karyoplasm-nucleolus ratio). 3) to a doubling of volume or a multiplication of the substance (limited entirely by chromosomes). In contrast to the average, the increase of nuclei of intermediate size represent in part certain phases of the DNA synthesis, in part an aneuploidy, and in part a nuclear dehydration. The persistence of large nuclei in our studies is evidence of a previous active regenerative process.

Literatur

- ALTMANN, H.-W.: Über den Funktionswechsel des Kernes im exokrinen Gewebe des Pankreas. *Z. Krebsforsch.* 58, 632—645 (1952).
 BENNINGHOFF, A.: Funktionelle Kernschwellung und Kernschrumpfung. *Anat. Nachr.* 1, 50—52 (1949).
 CAIN, H.: Karyologische Befunde bei Regenerationsvorgängen in der Niere. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 45. Tagg 1961, S. 174—178.

- CAIN, H., u. ST. FAZEKAS: Studien über die Folgen einer vorübergehenden experimentellen Nierenischämie. II. Wiederherstellung der tubulären Strukturen. *Virchows Arch. path. Anat.* (im Druck).
- CASPERSSON, T., T. FREDRIKSSON and K. G. THORSSON: A microplanimeter for measurement of endonuclear structures. *Hereditas (Lund)* **49**, 201 (1935).
- DAEVES, K., u. A. BECKEL: Großzahlmethodik und Häufigkeitsanalyse, 2. Aufl. von „Großzahlforschung und Häufigkeitsanalyse“. Weinheim 1958.
- FAZEKAS, ST.: Experimentell-histologische Untersuchungen zur Frage des akuten post-ischämischen Nierenversagens. *Med. Inaug.-Diss. Würzburg* 1962.
- KULENKAMFF, H., u. W. KOLB: Die Tageszeit von Tierversuchen und ihre Bedeutung für karyometrische Untersuchungen. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **122**, 121-136 (1960).
- POLSTER, CHR.: Karyometrische und karyologische Untersuchungen an den Hauptstückepithelien der Rattenniere bei experimenteller Eiweißnephrose. *Virchows Arch. path. Anat.* **332**, 420—430 (1959).
- STÖCKER, E.: Autoradiographische Untersuchungen zur Deutung der funktionellen Kernschwellung am exokrinen Pankreas. *Z. Zellforsch.* **57**, 47—62 (1962).
- STÖCKER, E.: Zur Frage der funktionellen und pathologischen Kernschwellung. *Naturwiss.* **50**, 130 (1963).
- , u. H.-W. ALTMANN: Die Größe des Nucleolus und die Nucleolus-Karyoplasma-Relation als Ausdruck synthetischer Aktivitäten. *Z. Zellforsch.* **65**, 351—377 (1963).

Professor Dr. H. CAIN,
Pathologisches Institut, 87 Würzburg, Luitpoldkrankenhaus