

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Medizinischen Universität Debrecen  
(Vorstand: Prof. Dr. P. ENDES) und dem Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie  
der Universität Rostock (Direktor: Prof. Dr. A. BIENENGRÄBER)

**Enzymhistochemische und histologische Untersuchungen  
am Nierenautotransplantat der Ratte zur Frage der Abhängigkeit  
der Aktivität des juxtaglomerulären Zellapparates  
von der Nierenfunktion**

Von

**I. DÉVÉNYI, H. SCHILL und D. TESSMANN**

(Eingegangen am 21. Oktober 1964)

Nach Ansicht von McMANUS setzt die Granulaentstehung im juxtaglomerulären Apparat der Niere funktionstüchtige Nephren voraus. ENDES, DÉVÉNYI und GOMBA, die das Verhalten der juxtaglomerulären granulierten Zellen (JGZ) am autotransplantierten Nierengewebe bei Ratten untersuchten, konnten jedoch in allen Transplantaten JGZ nachweisen, deren Granulierung ab 2. Monat post op. maximale Indexwerte erreichen kann. Diese Autoren halten daher eine normale Funktion des Nierengewebes für die Existenz bzw. Aktivierung der JGZ nicht für erforderlich. Mit den folgenden enzymhistochemischen Untersuchungen an Nierenautotransplantaten soll ein weiterer Beitrag in der Frage der Beziehung zwischen tubulärer Funktion und juxtaglomerulärem Zellapparat gegeben werden.

**Material und Methodik**

Die Versuche wurden an 31 weiblichen, 130—140 g schweren Ratten eines Wistar-Stammes durchgeführt. Unter sterilen Kautelen wurde in Äthernarkose durch einen Paravertebralschnitt die linke Niere freigelegt und etwa die Hälfte ihrer konvexen Oberfläche bis zu einer Tiefe von etwa 1,5 mm excidiert. Das gewonnene Organstück wurde sofort in eine körperwarme physiologische Kochsalzlösung, der einige Tropfen Penicillin zugesetzt waren, gegeben und in drei gleichgroße Teile zerlegt. Die Nierenstücke wurden isoliert in Skapulahöhe in die Subcutis verpflanzt. Die Wundheilung erfolgte bei allen Tieren p.p. Die Versuchstiere wurden nach 24 Std, nach 3, 7, 14 Tagen (je drei Ratten), 28 (fünf Ratten), 45 (acht Ratten) und 60 Tagen (sechs Ratten) in leichter Äthernarkose durch Kardiotoomie getötet.

**Histologische Untersuchungen.** Von je einem Transplantat der einzelnen Versuchstiere wurden nach Formolfixierung und Paraffineinbettung Serienschnitte hergestellt. Jeder 5. Schnitt wurde zum Nachweis der granulierten Zellen des juxtaglomerulären Apparates nach der kombinierten Trichrom-Methode (nach ENDES) gefärbt und auf JGZ bei 600facher Vergrößerung untersucht.

**Enzymhistochemische Untersuchungen.** Methodische Einzelheiten nach den Angaben von PEARSE. Die saure Phosphatase und Esterase wurden an fixierten Gefrierschnitten (Fixierungsdauer 16 Std in kaltem Formol-Calcium), die übrigen Enzyme an nativen Gefrierschnitten nachgewiesen.

Zur Kontrolle dienten außer Nieren von Normaltieren Organstücke von Transplantatgröße aus der kontralaterale Nieren der Versuchstiere ohne Passage der penicillinhaltigen Kochsalzlösung, nachdem Vorversuche keine Beeinflussung der Fermentaktivität durch die Lösung ergaben.

### Ergebnisse

Mit der Excision wird vorwiegend die äußere Rindenschicht der Niere erfaßt, in der hauptsächlich die proximalen Abschnitte der Hauptstücke, die Masse der Glomerula sowie weniger zahlreich Mittelstücke und Sammelrohre anzutreffen sind.

**Histologische Befunde.** In einen Tag alten Transplantaten sind die einzelnen Nephrenabschnitte noch differenzierbar. Die Tubuli, die zum Teil eine deutliche Dilatation ihrer Lichtung aufweisen, zeigen eine trübe und hydropische Schwellung ihrer Epithelien sowie disseminierte Zellnekrosen. In den Glomerula fallen oft Quellungen der Capillarwände auf. Ihr erweiterter Kapselraum enthält häufig granuläre eosine Massen. Im Interstitium liegen verstreut leukocytenechte Resorptionsinfiltrate. Nach weiteren 2 Tagen sind die dystrophischen und nekrotisierenden Veränderungen im Transplantat fortgeschritten. Besonders in der Randzone der Nierengewebsstücke besteht eine örtlich unterschiedlich starke monohistiocytäre Reaktion mit angedeuteter fibroplastischer Tendenz.

Am 7. Tag zeigt das Transplantat neben nekrotischen eine Reihe primitiv regenerierter Tubulusabschnitte. Die Glomerula sind reduziert; lediglich in der Randzone sind einzelne relativ gut erhaltene Nierenkörperchen zu erkennen. Im Bereich untergegangener Harnkanälchen und Glomerula sind disseminierte grobschollige Kalksalz-Niederschläge zu verzeichnen. Die resorpitive Zellulation hat zugenommen und erstreckt sich auf alle Abschnitte des Nierenstückes.

Am 1., 3. und 7. Versuchstag weisen die JGZ schwere Degenerationszeichen auf und sind fast völlig degranuliert.

Nach 2 Wochen ist die Resorption der Nekrose weitgehend abgeschlossen. Es ist eine ausgeprägte Fibrosierung des Transplantates eingetreten, die im Verlauf der nächsten 14 Tage noch weiter fortschreitet. Es sind aber auch in den Transplantaten, die bereits recht gut vascularisiert sind, erhaltene Strukturelemente zu beobachten. So zeigen einige Glomerula annähernd normal dick erscheinende Capillarschlingen mit deutlicher Blutfüllung. Daneben sind regenerierte Tubuli mit undifferenziertem Epithel zu ermitteln, die aber gegenüber dem 7. Tag zahlenmäßig reduziert sind. Die JGZ sind in dieser Versuchsperiode nur äußerst spärlich in der Wand der afferenten Arteriolen zu finden und enthalten nur wenig Granula.

Das histologische Bild der Transplantate vom 45. und 60. Tag gleicht weitgehend dem vom 28. Tag. Auffällig sind lediglich geschlängelt verlaufende Arteriolen mit relativ dicker zellreicher Wandung. In diesen sind teilweise vor ihrem Eintritt in die Glomerula, teilweise längs ihres Verlaufes reich granulierte JGZ häufig aufzufinden.

**Enzymatische Befunde (Tabelle).** In den Kontrollen entspricht das ferment-histochemische Bild den von WACHSTEIN sowie RANDERATH und HIERONYMI an der normalen Rattenniere erhobenen Befunden. Da die einzelnen Abschnitte der Harnkanälchen (z.B. Macula densa) in den nativen Gefrierschnitten der Transplantate nicht mehr identifizierbar sind, war eine detaillierte Einschätzung der Enzymaktivität für die einzelnen Tubulusabschnitte nicht möglich. Im wesentlichen dürfte sich die Befunderhebung auf die proximalen Anteile der Hauptstücke beziehen, da diese Kanälchenabschnitte den Hauptanteil der Tubuli in den Transplantaten stellen und normaliter die stärkste Enzymaktivität aufweisen.

### Besprechung

Die Ansicht von ENDES u. Mitarb., daß die Existenz funktionstüchtiger Nephren für die Aktivität der JGZ nicht nötig sei, läßt sich durch unsere enzym-histochemischen Befunde untermauern. Die anfängliche Schädigung und Inaktivierung der JGZ ist pathogenetisch auf die im jungen Transplantat bestehende

Tabelle. Verhalten der tubulären Enzymaktivität in verschiedenen alten Autotransplantaten der Rattenniere (histochemische Schätzungsgrade)

	1. Tag	3. Tag	7. Tag	14.—60. Tag
Alkalische Phosphatase . . . .	++	+	Ø	Ø
Saure Phosphatase . . . . .	++	+	Ø	Ø
Unspezifische Esterase . . . .	+++	+	(+)	Ø
Succinatdehydrogenase . . . .	+++	+	(+)	Ø
Cytochromoxydase . . . . .	+	Ø	Ø	Ø
NADH <sub>2</sub> -Oxydase . . . . .	+	Ø	Ø	Ø
Glutamatdehydrogenase . . . .	Ø	Ø	Ø	Ø
α-Glycerophosphatdehydrogenase	+	(+)	Ø	Ø

+= Intensität der Enzymaktivität (bezogen auf eine Intensität von ++++ in der normalen Niere). Ø= keine Enzymaktivität.

Hemmung der Oxydation zu beziehen, die mit zunehmender Vaskularisierung des Nierengewebes behoben wird. Vom 1. Versuchstag an ist ein nahezu kontinuierlicher Aktivitätsverlust der tubulären Enzyme zu verzeichnen, der spätestens am 14. Tag komplett erscheint und bis zum Versuchsende bestehen bleibt. Die primitiven Tubulusregenerate dürften zwar eine für den Erhaltungsstoffwechsel notwendige — histochemisch nicht erfaßbare — Enzymaktivität besitzen, doch kann dieser offenbar sehr geringe Enzymbesatz als Kriterium für eine tubuläre Funktionstüchtigkeit keine Bedeutung haben.

### Zusammenfassung

An verschiedenen alten (bis 60tägigen) Autotransplantaten der Rattenniere lassen sich in späten Versuchphasen zahlreiche stark granulierte Zellen des juxtaglomerulären Apparates nachweisen. Da bereits weit vor diesem Zeitpunkt histochemisch keine tubulären Enzyme mehr nachweisbar sind, kann die Existenz funktionstüchtiger Nephren nicht als Voraussetzung für die Granulabildung und damit für eine Leistungsfähigkeit des juxtaglomerulären Zellapparates gesehen werden.

### Enzym-Histochemical and Histological Studies of Renal Autotransplants of the Rat with Questions Regarding the Dependency of the Activity of the Juxtaglomerular Apparatus on Renal Function

#### Summary

In the late phases of the renal autotransplants of the rat (up to 60 days old), numerous intensely granulated cells may be demonstrated in the juxtaglomerular apparatus. Since long before this time no tubular enzymes can be revealed histochemically, the existence of functioning nephrons cannot be regarded as a prerequisite for the formation of granules nor as a prerequisite for a functional capacity of the juxtaglomerular apparatus.

#### Literatur

ENDES, P., J. DÉVÉNYI u. Sz. GOMBA: Das Verhalten der granulierten Zellen des juxtaglomerulären Apparates im transplantierten Nierengewebe. Virchows Arch. path. Anat. **336**, 485—488 (1963).

- McMANUS, J. F. A.: Further observations on the glomerular root of the vertebrate kidney.  
Quart. J. micr. Sci. 88, 39—44 (1947).
- PEARSE, A. G. E.: Histochemistry, sec. Edit. London: J. & A. Churchill 1961.
- RANDERATH, E., u. G. HIERONYMI: Erkrankungen der Harnorgane. In: COHRS, JAFFÉ u.  
MEESSEN: Pathologie der Laboratoriumstiere, Bd. 1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: 1958.
- WACHSTEIN, M.: Histochemical staining reactions of the normally functioning and abnormal  
kidney. J. Histochem. Cytochem. 3, 246—270 (1955).

Dozent Dr. I. DÉVÉNYI

Pathologisches Institut der Medizinischen Universität  
Debrecen 12 (Ungarn)

Dr. H. SCHILL und Dr. D. TESSMANN  
Pathologisches Institut der Universität  
Rostock, Stempelstraße 14