

Der juxtaglomeruläre Apparat der Niere bei primärem und sekundärem Hyperaldosteronismus

WERNER WEGMANN

Pathologisches Institut der Universität Zürich (Direktor: Prof. Dr. E. Uehlinger)

Eingegangen am 18. August 1969

The Juxtaglomerular Apparatus of the Kidney in Primary and Secondary Aldosteronism

Summary. In one secondary case and one primary case of aldosteronism (Bartter's syndrome and Conn's syndrome), the author describes morphologic changes in the kidney and adrenal by light microscopy and in the kidney by electron microscopy. The results are correlated with the clinical findings.

The etiology and pathogenesis of Bartter's syndrome are still unsettled. Primary tubulopathy with loss of sodium or an acquired nephritis of early infancy are considered possible causes. Hyperplasia and hypergranulation of the juxtaglomerular cells are morphologic consequences of a maximally increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone-axis. The macula densa is also involved in the hyperplasia. The adrenal reaction to continuous stimulation consists in a hyperplastic zona glomerulosa.

In Conn's syndrome, the autonomous secretion of aldosterone causes an inhibited production of renin through salt metabolism and renal blood flow. Accordingly, the juxtaglomerular apparatus, including the macula densa, becomes atrophic. The juxtaglomerular cells are de-granulated and show regressive alterations.

Semi-quantitative methods, including determination of cell number and granulation index grant the establishment of a valid correlation between morphology and functioning of the juxtaglomerular apparatus. Electron microscopy shows the metabolic activity of the single cell, and furthermore permits a clear distinction between specific secretion (renin granules) and regressive alterations of cells (non specific, i.e., lipofuscin granules).

Zusammenfassung. Anhand eines sekundären (Bartter-Syndrom) und eines primären Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom) werden die morphologischen Befunde an Niere und Nebenniere lichtmikroskopisch und für die Niere auch elektronenmikroskopisch dargestellt und mit den klinischen Befunden korreliert.

Die Ätio-Pathogenese des Bartter-Syndroms ist umstritten. Als mögliche Ursachen werden eine primäre natriumverlierende Tubulopathie oder eine frühkindliche erworbene Nephritis diskutiert. Die aufs höchste gesteigerte Aktivität der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse äußert sich morphologisch in einer Hyperplasie und Hypergranulierung der juxtaglomerulären Zellen. Auch die Macula densa nimmt an der Hyperplasie teil. Die Nebenniere antwortet auf die Dauerstimulation mit einer Hyperplasie der Zona glomerulosa.

Beim Conn-Syndrom bewirkt die autonome Aldosteronsekretion über den Salzhaushalt und die Nierendurchblutung eine Hemmung der Reninproduktion. Entsprechend zeigt der juxtaglomeruläre Apparat einschließlich der Macula densa eine Atrophie. Die juxtaglomerulären Zellen sind weitgehend degranuliert und zeigen regressive Veränderungen.

Durch semiquantitative Methoden mit Bestimmung der Zellzahl und des Granulationsindex kann eine gute Korrelation zwischen Morphologie und Funktion des juxtaglomerulären Apparates hergestellt werden. Mit Hilfe der Elektronenmikroskopie wird auch die Stoffwechselaktivität der Einzelzelle erfaßt. Sie gestattet zudem eine sichere Unterscheidung zwischen spezifischen Sekretionsprodukten (Reningranula) und regressiven Zellveränderungen (unspezifische bzw. Lipofuscin-Granula).

1898 isolierten Tigerstedt und Bergmann aus der Nierenrinde eine blutdrucksteigernde Substanz, die sie Renin nannten. Es dauerte aber noch viele Jahre, bis der juxtaglomeruläre Apparat der Niere beschrieben und seine endokrine Funktion erkannt wurde. Unter den Pionieren der Morphologie des juxtaglomerulären Apparates sind folgende Autoren zu nennen: Ruiter beschreibt 1925 erstmals granuliert Zellen im Vas afferens. Oberling beobachtet 1927 die reiche Innervation der epitheloiden Zellen beim Menschen. Goormaghtigh beschreibt 1932 eine zweite Zellgruppe, die sich von den Epitheloidzellen unterscheidet und die er als sensorische Elemente auffaßt. Zimmermann (1933) führt bei seiner ausführlichen Beschreibung des Glomerulum der Säugerniere die Begriffe „Polkissen“ und „Macula densa“ ein.

Die ersten elektronenmikroskopischen Untersuchungen des juxtaglomerulären Apparates der Labortiere (Bohle, 1959; Oberling und Hatt, 1960; Hartroft und Newmark, 1961; Bucher und Reale, 1961a, b, 1962a, b; Latta und Maunsbach, 1962) bestätigten im wesentlichen die Befunde der früheren Untersucher. Beim Menschen ermöglichte das Elektronenmikroskop die Unterscheidung von spezifischen und unspezifischen Granula (Biava und West, 1966; Barajas, 1966).

Nachdem vorerst dem juxtaglomerulären Apparat nur eine lokale Regulation der glomerulären Durchblutung zugestanden wurde, schreiben ihm Goormaghtigh und Grimson auf Grund ihrer Beobachtung, daß eine Drosselung der Nierendurchblutung zu einer Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates führt, bereits 1939 erstmals auch eine endokrine Funktion zu.

Die letzten 20 Jahre haben zahlreiche Arbeiten aus Laboratorium und Klinik gebracht. Es darf heute als gesichert gelten, daß das Renin in den juxtaglomerulären Zellen gebildet wird. Meilensteine dieser schrittweise fußfassenden Erkenntnis waren folgende Beobachtungen: Nach Nierenfraktionierung zeigt nur die Fraktion eine blutdrucksteigernde Wirkung, welche Glomerula mit Vas afferens und efferens enthält (Cook und Pickering, 1959). Es besteht eine gute Übereinstimmung zwischen Granulierung der juxtaglomerulären Zellen und extrahierbarem Renin (Pitcock u. Mitarb., 1959). Fluoreszenzmarkierte Renin-Antikörper werden im juxtaglomerulären Apparat fixiert (Edelman und Hartroft, 1961). Nach Ultrazentrifugation homogenisierter Rattennieren (Chandra u. Mitarb., 1962) und durch Entnahme von Granula mit der Mikropipette (Cook, 1968) kann die Reninaktivität der juxtaglomerulären Granula direkt nachgewiesen werden.

1946 beobachtet Dunihue nach experimenteller Adrenalectomie eine Hypergranulierung des juxtaglomerulären Apparates und macht damit erstmals auf eine Beziehung des juxtaglomerulären Apparates zur Nebenniere aufmerksam. Die heute immer mehr in den Vordergrund gerückte Funktionsachse Renin-Angiotensin-Aldosteron wurde 1958 von Gross als Hypothese aufgestellt und in den folgenden Jahren durch tierexperimentelle und klinische Arbeiten voll bestätigt.

Im folgenden soll dargestellt werden, wie sich die funktionelle Wechselwirkung zwischen Niere und Nebenniere unter den pathologischen Bedingungen eines Bartter- und eines Conn-Syndroms bzw. eines sekundären und eines primären Hyperaldosteronismus morphologisch äußert.

Beobachtungsgut und Methoden

Beim Fall I (Bartter-Syndrom) handelt es sich um einen 4jährigen Knaben, beim Fall 2 (Conn-Syndrom) um einen 42jährigen Mann. In beiden Fällen standen eine offene Nierenbiopsie und eine Rippenbiopsie, von der Nebenniere beim Bartter-Syndrom eine Biopsie und beim Conn-Syndrom die ganze linke Nebenniere zur Verfügung. Das Material wurde für die lichtmikroskopische Untersuchung in 4%igem Formalin fixiert. An etwa 4 μ dicken Paraffinschnitten wurden folgende Färbungen angefertigt: Hämalaun-Eosin, van Gieson, Trichromfärbung nach Goldner, Elastinfärbung nach Weigert, Silber-Methenaminfärbung, PAS, Bowie-Färbung modifiziert nach Wilson und Thioflavin T-Färbung.

Für die elektronenmikroskopische Untersuchung erfolgte die Fixation der Nierenbiopsien teils in Cacodylat-gepuffertem 1%igem Osmium, teils in 2,5%igem Glutaraldehyd mit Osmiumnachfixation. Nach Einbettung in Epon 612 wurden mit einem LKB-Ultratom I mittels Diamantmesser Semi-Dünnschnitte und Dünnschnitte angefertigt. Die Semi-Dünnschnitte wurden mit alkalischer Toluidinblaulösung gefärbt. Die Dünnschnitte wurden mit Bleicitrat und Uranylacetat kontrastiert und in einem Zeiss-Elektronenmikroskop EM 9 auf Kupfernetzchen ohne Trägerfolien untersucht.

I. Bartter-Syndrom, D. Michele, 4 Jahre

1. Anamnese und klinische Befunde

In der Familie des kleinen Patienten sind keine Erb-leiden und insbesondere keine Nieren-leiden bekannt. Der Knabe wird als drittes von 4 Kindern eines italienischen Ehepaares geboren. Das Geburtsgewicht beträgt 4 kg, die Körperlänge 53 cm. Im 1. Lebensjahr zeigt der Knabe ein normales Wachstum und eine normale Gewichtszunahme. Ab dem 2. Lebensjahr machen sich in zunehmendem Maße Polydipsie, Polyurie, Anorexie und Obstipation bemerkbar. Entsprechend kommt es nun zu einer Verzögerung von Wachstum und Gewichtszunahme. 1965 wird in einem auswärtigen Spital die Diagnose eines Diabetes insipidus gestellt. Eine entsprechende Behandlung bleibt aber ohne Erfolg. Nach Angaben der Eltern trank der Knabe in den letzten Monaten etwa 2 Liter Milch und 1 Liter Wasser täglich. Wenn ihm diese Flüssigkeitsmenge wegen Nykturie eingeschränkt wurde, ging er heimlich Wasser trinken.

Bei der Spitalaufnahme am 31. 1. 67 im *Kinderspital Zürich* (Direktor: Prof. A. Prader) ist der 4jährige Knabe psychisch und geistig altersgemäß entwickelt. Er zeigt jedoch einen beträchtlichen *Wachstumsrückstand*, einen sehr spärlichen Panniculus, eine mäßige Exsiccose, ein kleines Gesicht mit hoher Stirne und eine schwach ausgebildete und hypotone Skelettmukulatur. Die Körperlänge entspricht mit 67,5 cm einem 2jährigen, das Gewicht mit 10,5 kg einem 13½ Monate alten und das Knochenalter einem 36 Monate alten Kind. Der *Blutdruck* beträgt 105/65 mm Hg.

Der Patient war bis heute im Laufe der Jahre 1967 und 1968 4mal im Kinderspital Zürich hospitalisiert. G. Fanconi u. Mitarb. werden an anderer Stelle über die genauen klinischen Daten und den Verlauf dieses und eines weiteren Falles von Bartter-Syndrom berichten.

Im folgenden sind nur die wichtigsten klinischen Daten, die für die Charakterisierung und für das Verständnis der Krankheit notwendig sind, erwähnt.

Die tägliche Urinmenge beträgt 1,5–2,5 Liter. Im Urin sind Eiweiß und Zucker neg., das Sediment ist ohne pathologischen Befund. Urinkulturen neg. Das spezifische Gewicht liegt meist zwischen 1006–1008. Die Kaliumausscheidung im Urin ist mit 30–60 mÄq/24 h mäßig erhöht. Es besteht eine Hypercalciurie von 10–20 mg/kg/24 h. Die Phosphatausscheidung im Urin und die Phosphatclearance sind in einigen Bestimmungen leicht erhöht. Im Hochspannungsschromatogramm zeigt sich eine partielle Aminoacidurie, die Lysin und Glycin betrifft. Im Säulenchromatogramm ist dagegen nur Lysin nachweisbar. Die Urin-Osmolalität liegt meist um 200 mosm/l. Sie steigt im Konzentrationsversuch nicht über 400 mosm/l.

Im Serum sind Magnesium, Osmolalität und Harnstoff normal. Das Natrium liegt außer in exsiccotischen Phasen meist um 135 mÄq/l. Der Chloridgehalt beträgt 90–100 mÄq/l. Die eindrucklichste Elektrolytstörung besteht in einer konstanten *Hypokalämie* von 2,2 bis

3,4 mÄq/l mit Tiefstwerten bis zu 1,9 mÄq/l. Das Serumcalcium liegt bei mehreren Bestimmungen an der unteren, das Serumphosphat hingegen an der oberen Normgrenze. Auch die alkalische Phosphatase ist leicht erhöht. Das Cholesterin ist mit 250–271 mg-% mäßig erhöht. Im Blut läßt sich ein wechselnder Basenüberschuß mit Werten von +0,1 bis +7 mval/l nachweisen.

Das Hb beträgt 9,5–10,5 g-%. Der Hämatokrit ist erniedrigt (29,5–34,5). Die Elektrophorese ergibt eine leichte Hyperproteinämie. Die Immunelektrophorese zeigt normale Immunglobuline mit mäßiger Erhöhung der Beta- und Gammaglobuline. Die Blutsenkungsreaktion ist auf 35/73 mm erhöht. Die Thrombocyten sind auf 480 000–680 000 erhöht.

Die Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule zeigen eine mäßige Osteoporose.

Die Nierenfunktionsproben ergeben folgendes: Der Konzentrationsversuch fällt stark pathologisch aus mit einem maximalen spezifischen Gewicht von nur 1008. Die maximale Osmolalität beträgt 355. Der Vasopressintest bleibt ohne Effekt auf das spezifische Gewicht des Urins. Die Kreatininclearance ist normal. Die Phenolrot-Ausscheidung ist mit 58 % nach 2 Std leicht vermindert. Bei der Säurebelastung zeigt sich ein normales Ansäuerungsvermögen. Auf einem intravenösen Pyelogramm kommen große Nieren mit etwas weiten Kelchen zur Darstellung.

Die hypokaliämische Alkalose mit Hyperkaliurie gibt Anlaß zu einer Prüfung des *Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems*: Die *Aldosteronsekretionsrate* (Doppel-Isotopen-Methode nach Peterson. Norm für 1–15jährige Kinder 57–162 µg/24 h) ist trotz Normalkost und einer Zulage von 3 g NaCl/die auf 300 µg/24 h erhöht. Die wiederholt gemessene *Aldosteronsekretionsrate* (Normalwert für 1–5 jährige Kinder 3,5 µg/24 h) schwankt je nach Salzzufuhr zwischen 3,1 µg/24 h (Normalkost + 5 g NaCl) und 91 µg/24 h (salzlose Diät). Die Ausscheidung der übrigen Corticosteroide ist normal (17-Ketosteroide 2,04 mg/24 h, 17-Hydroxycorticoide 1,71 mg/24 h).

Die *Plasmareninaktivität* (Bestimmung nach Boucher u. Mitarb.) ist selbst bei Normalkost und einer täglichen Zulage von 5 g NaCl auf 9700 ng-% erhöht und steigt nach Normalkost und 12,5 mg Hydrochlorothiazid (Esidrex, Ciba) auf den ungewöhnlich hohen Wert von 14000 ng-%. Beim Angiotensintest (modifiziert nach Kaplan) erfolgt ein signifikanter BD-Anstieg erst bei 1000 ng/kg/min. Ein gesunder Vergleichspatient benötigte für den gleichen BD-Anstieg 16 ng/kg/min.

Klinisch und labormäßig liegen somit alle für ein Bartter-Syndrom typischen Befunde vor. Was noch fehlt, ist der Nachweis einer Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates. Am 18. 5. 67 wird deshalb in der Chirurgischen Abteilung des Kinderspitals Zürich (Direktor: Prof. M. Grob) eine offene Nierenbiopsie rechts durchgeführt. Die Niere erweist sich dabei als makroskopisch normal. Sie mißt 7,5:5 cm. Aus der makroskopisch unauffälligen rechten Nebenniere und aus der 11. Rippe rechts wird ebenfalls ein kleines Biopsiestück entnommen.

Der Patient erhält z. Z. therapeutisch Aldactone 50 mg/die und Kaliumphosphat 3 g/die. Unter dieser Therapie hat das Wachstum des Knaben etwas zugenommen. Die Calciurie ist zurückgegangen. Das Serumkalium liegt aber nach wie vor im unteren Normbereich. Die verminderte Ansprechbarkeit auf Angiotensininfusionen hat sich nicht verändert.

2. Nierenbiopsie

Lichtmikroskopische Befunde

Die Biopsie enthält rund 100 Glomerula, von denen die meisten zarte Capillarschlingen zeigen. In einigen besteht eine diskrete mesangiale Sklerose und vereinzelt auch eine angedeutete mesangiale Proliferation. Die capillären Basalmembranen sind durchwegs zart. Schlingenkapselverwachsungen oder Halbmondbildungen sind nirgends vorhanden. In Verdöpfung begriffene oder vollständig hyalinisierte Glomerula sind nur selten anzutreffen. Die Harnkanälchen der Nierenrinde sind größtenteils intakt. Das Interstitium zeigt eine mäßige und herdförmig ausgebildete interstitielle Fibrose, in deren Bereich einige atrophische Tubuli liegen. Vor allem subcapsulär sind einzelne lymphohistiocytäre Infiltrate vorhanden. Im Nierenmark ist die interstitielle Fibrose ausgeprägter als in der Rinde. Die Markkanälchen, vorwiegend die Henleschen Schleifen, zeigen wechselnde Grade der Atrophie. Im Interstitium, z. T. zwischen Epithel und Basalmembran, seltener intraepithelial, liegen in herdförmiger

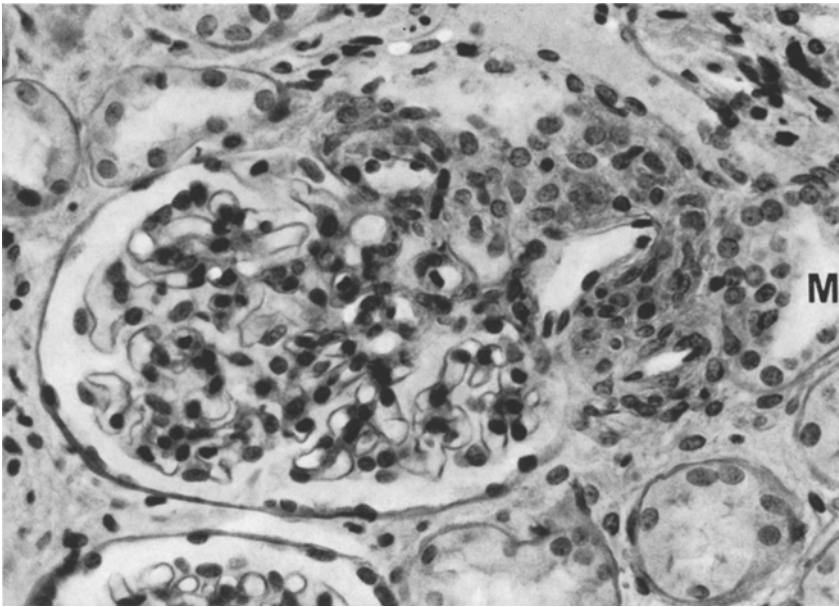


Abb. 1. Bartter-Syndrom: Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates. Vermehrung der juxtaglomerulären Zellen um das Vas afferens und efferens. Am rechten Bildrand eine ungewöhnlich zellreiche Macula densa (*M*). Glomerulum normal. MB-Nr. 6316/67, HE, 325×

Verteilung kleinere und größere Kalkschollen. Diese Kalkablagerungen sind häufig von eigentlichen histiocytären Granulomen begleitet. Das Interstitium enthält nur spärliche Rundzellinfiltrate.

Die Gefäße sind ohne pathologische Veränderungen.

Juxtaglomerulärer Apparat. Die juxtaglomerulären Apparate scheinen in der Biopsie auffallend zahlreich vertreten zu sein. Dies dürfte durch eine Vergrößerung der einzelnen Apparate bedingt sein, so daß diese viel häufiger als unter normalen Verhältnissen auf einer Schnittebene getroffen werden. In den stark entwickelten Apparaten umgeben große epitheloide Zellen das Vas afferens manschettenförmig, so daß eindrucksmäßig eine Gefäßwandverdickung resultiert (Abb. 2). Manchmal ist auch das Vas efferens von Epitheloidzellen umgeben (Abb. 1). In Einzelfällen wird das Glomerulum durch den gewaltig entwickelten juxtaglomerulären Apparat förmlich eingedellt. Die juxtaglomerulären Zellen setzen sich manchmal entlang dem Gefäßstiel in das Glomerulum hinein fort. Obwohl die juxtaglomerulären Apparate in der äußeren Rindenhälfte durchwegs stärkere Grade der Hyperplasie aufweisen, sind auch hyperplastische Apparate in der inneren Rindenschicht vorhanden. In der Bowie-Färbung kommen in fast jedem Apparat eine bis mehrere, z. T. stark granulierte Zellen zur Darstellung. Einzelne granulierte Zellen liegen auch in Distanz vom Glomerulum entlang dem Vas efferens. Nach Thioflavin-T-Färbung (Janigan, 1965) leuchten die Granula im Fluoreszenzmikroskop gelblich auf, wodurch die Erkennung der granulierten Zellen wesentlich erleichtert wird und vor allem sehr rasch möglich ist (Abb. 2). Der juxtaglomeruläre Index (JGI nach Hartroft und Hartroft, 1963) ist mit 146 bzw. 151 außerordentlich stark erhöht. Die juxtaglomeruläre Zellzahl (JGCC nach Turgeon und Sommers, 1961) ist mit 403 bzw. 425 Zellen pro 25 Apparate ebenfalls beträchtlich erhöht. Es überwiegen die Zelltypen II und III.

Die Zwischenstücke enthalten bei ihrer Passage am Glomerulum auffallend häufig sehr schöne Macula densa-Formationen, wobei die Kerne nicht selten sogar in 2 Reihen angeordnet sind (Abb. 1). Macula densa-Formationen mit bis 20 oder mehr Kernen sind keine Seltenheit. Zwischen Macula densa und juxtaglomerulären Zellen erscheint die sonst scharf gezeichnete tubuläre Basalmembran unterbrochen.

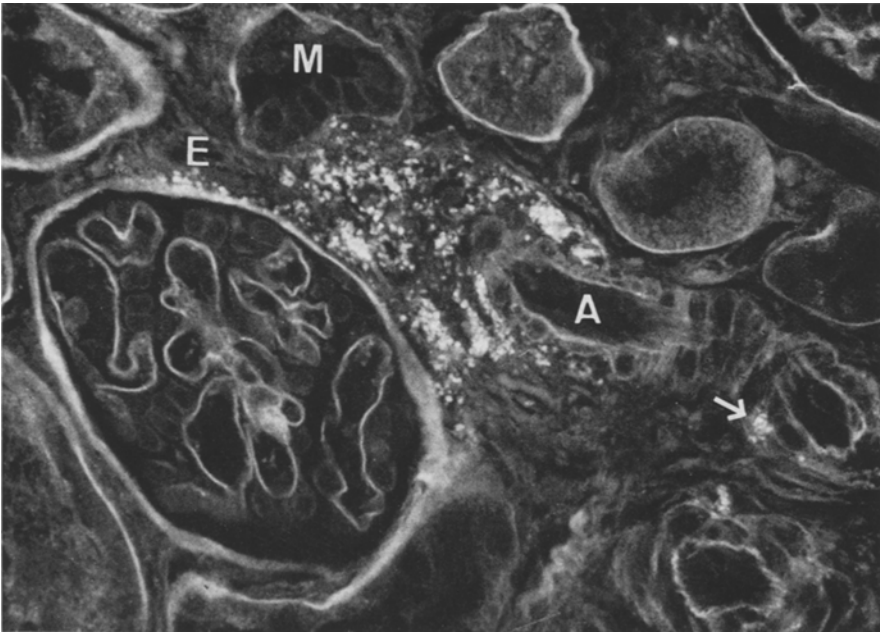


Abb. 2. Bartter-Syndrom: Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis der Granula. Fluoreszenzmikroskopische Darstellung der granulierten Zellen in einem hyperplastischen juxtaglomerulären Apparat nach Thioflavin T-Färbung. Auch die Goormaghtighschen Zellen im Kontakt mit der Macula densa und entlang der Bowmanschen Kapsel sind granuliert. Einzelne granulierte Zellen liegen auch außerhalb des juxtaglomerulären Apparates in der Wand des Vas afferens (\rightarrow). *A* Vas afferens, *E* Vas efferens, *M* Macula densa. MB-Nr. 6316/67, 400 \times

Elektronenmikroskopische Befunde

Glomerula. Elektronenmikroskopisch erscheinen die Glomerula stärker verändert als lichtmikroskopisch. Es handelt sich aber um diskrete und meist nur fokal ausgebildete Läsionen. Die deutlichsten Veränderungen weist das Endothel der Capillarschlingen auf, indem die dünne gefensterte Endothelschicht oft durch ein breites, porenloses, z. T. sogar mehrschichtiges Endothel ersetzt ist. Einzelne Capillarschlingen sind durch Zellproliferation vollständig verschlossen. Hier und da sind in einer kleinen Restlichtung endotheliale Mikrovilli ausgebildet. Auch die mesangialen Zellen und die mesangiale Zwischensubstanz sind herdförmig mäßig vermehrt. Die capillären Basalmembranen sind z. T. etwas aufgesplittert und mäßig verdickt. Über den stärker befallenen Capillarschlingen sind die Fußfortsätze der Deckepithelzellen streckenweise miteinander verschmolzen. Auch die Kapselepithelzellen sind an einzelnen Stellen etwas proliferiert.

Tubuli. Eine hypokaliämische vacuoläre Tubulopathie ist weder licht- noch elektronenmikroskopisch nachweisbar. Wohl sind in den Hauptstücken einzelne Extracellularräume mäßig erweitert. Es handelt sich dabei aber um einen diskreten und relativ seltenen Befund. Die Mehrzahl der Rindenkanälchen zeigt keine Veränderungen. Entsprechend den lichtmikroskopisch sichtbaren herdförmigen Tubulusatrophien sind auch elektronenmikroskopisch degenerative Tubulus-

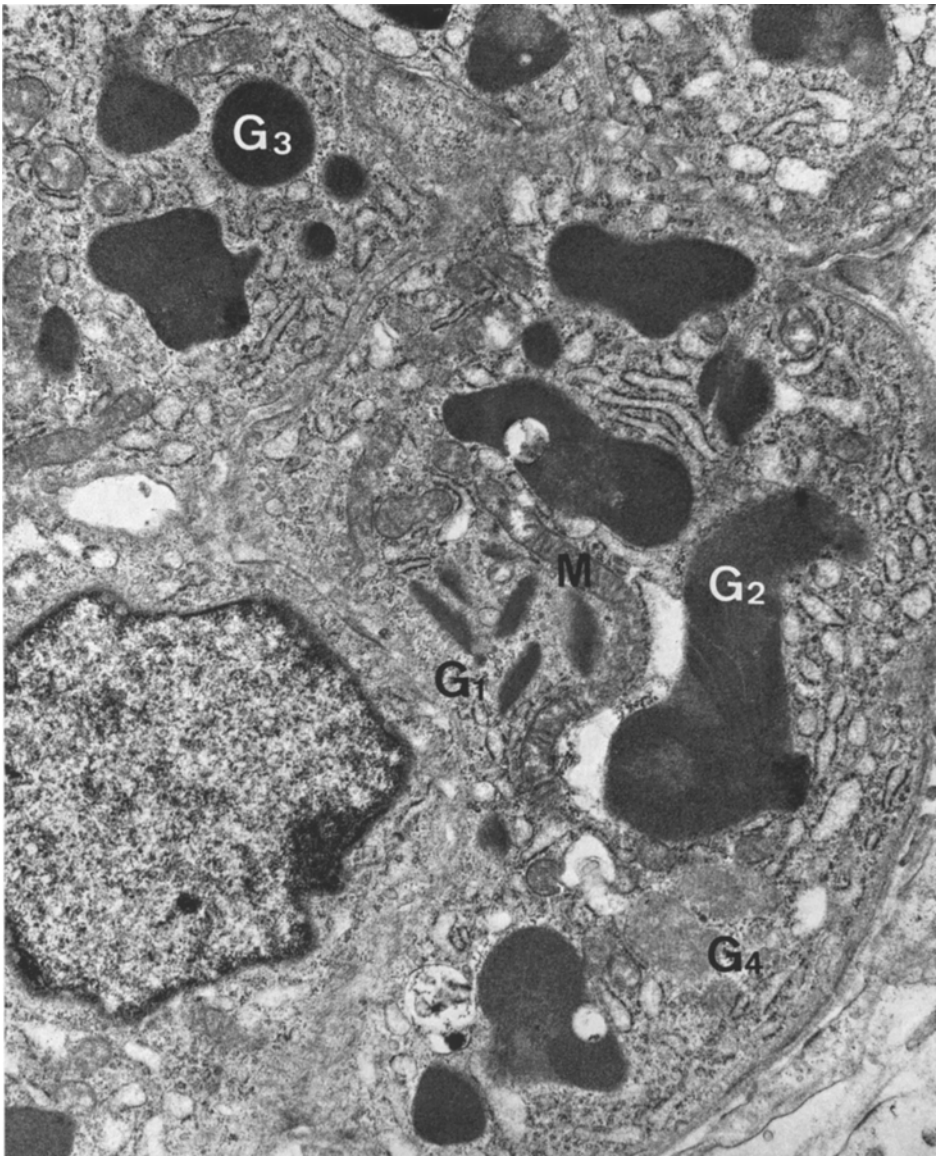


Abb. 3. Bartter-Syndrom: Spezifische Granula. Gruppe von Epitheloidzellen mit verschiedenen Entwicklungsstufen spezifischer Granula. G_1 rhombenförmige Protogranula, G_2 zusammengesetzte Granula (Mosaikstruktur), G_3 homogene Granula, G_4 abgebläste Granula. Der Durchmesser der Granula variiert von $0,6-3,6 \mu$. Die Zellen enthalten ein reichlich entwickeltes granuläres endoplasmatisches Reticulum und zahlreiche Ribosomen. Die mäßig zahlreichen Mitochondrien (M) sind z. T. auffallend lang. EM-Nr. 1832/67, $14000\times$

veränderungen vorhanden. So kann man einzelne Tubuli mit entdifferenziertem Epithel und einer unregelmäßig verdickten und gewellten Basalmembran finden. Vereinzelt Hauptstücke enthalten geschrumpfte Epithelzellen mit pyknotischem Kern. Das Interstitium enthält meist reichlich kollagene Fibrillen.

Juxtaglomerulärer Apparat. Endothelzellen, Membrana limitans interna und Muskelzellen des Vas afferens sind unauffällig. Die sehr reichlich vorhandenen und großen Epitheloidzellen sind vorwiegend halbmondförmig, teils aber auch konzentrisch um das Vas afferens angeordnet. Liegt die Schnittebene nahe am Hilus des Glomerulums, so ersetzen die Epitheloidzellen auch die glatten Muskelfasern des Vas afferens, so daß sie in unmittelbarem Kontakt mit der Membrana limitans interna stehen. Gegen den Glomerulumstiel und die Macula densa zu finden sich oft dicht beieinanderliegende, kleinere juxtaglomeruläre Zellen, deren Kern häufig nicht getroffen ist. Die Kerne der Epitheloidzellen sind durchwegs größer als diejenigen der Endothel- und Muskelzellen und z.T. auch größer als die der Macula densa. Ihr Kernchromatin ist lockerer und gleichmäßiger verteilt. Die Kerne besitzen einzelne schmale tiefe oder flache Einbuchtungen und einen randständigen Nucleolus. Die Mehrzahl der Epitheloidzellen enthält sehr reichlich Granula von unterschiedlicher Größe und Konfiguration (Abb. 3). Der Längsdurchmesser der Granula liegt zwischen 0,6 und 3,6 μ . Die kleinen Granula befinden sich stets im Bereich eines Golgi-Feldes, wobei sie teilweise in den Golgi-Bläschen gefunden werden. Sie besitzen eine charakteristische Rhombenform mit kristalloider Struktur (sog. Protogranula). Bei starker Vergrößerung wird ein feines hexagonales Strichmuster sichtbar, das je nach Fokussierung parallel oder senkrecht zum Längsdurchmesser des Granulums verläuft (Abb. 4). Hier und da liegen auch mehrere rhombenförmige Granula mosaikartig in einer Cytoplasmavacuole, die auch kleine Golgi-Vesikel oder wechselnd dichtes, granuläres Material enthalten kann. Die größeren Granula sind vorwiegend homogen gebaut oder andeutungsweise fein granuliert. Sie sind teils rund, teils besitzen sie aber auch ausgesprochen unregelmäßige polycyclische Umrisse. Sie werden von einer einschichtigen Membran begrenzt. In einzelnen der großen Granula sind noch schattenhaft die ursprünglichen kleinen Rhombenformen als Mosaikstruktur zu erkennen. Völlig homogene Granula sind selten. Meist enthalten sie einzelne, kleine Vesikel, kleine elektronendichte Einschlüsse oder unregelmäßige Aufhellungen. Ein Durchtritt von Granula durch die Zellmembran konnte nie beobachtet werden. Hingegen ist nicht selten in einem erweiterten Interzellularraum wolkiges, unscharf begrenztes Material vorhanden, das sich von der cellulären Basalmembran unterscheidet, und das nur wenig heller ist als die intracellulären Granula (Abb. 5). Auch die sog. Goormaghtighschen Zellen im Winkel zwischen Vas afferens und efferens enthalten nicht selten Sekretgranula.

Die Epitheloidzellen zeigen alle Zeichen der gesteigerten Aktivität mit einem reichlich entwickelten rauen endoplasmatischen Reticulum, vielen Ribosomen und stark entfalteten Golgi-Apparaten. Die Abstammung von glatten Muskelfasern des Vas afferens wird durch randständig oft noch erkennbare Myofibrillen dokumentiert. Der lichtmikroskopisch gewonnene Eindruck, daß Epitheloidzellen auch im Gefäßstiel des Glomerulums vorhanden seien, konnte elektronenmikroskopisch nicht bestätigt werden.

3. Nebennierenbiopsie

Die Biopsie aus der rechten Nebenniere zeigt eine teils angedeutet knotig verbreiterte, teils verschmälerte Rinde, die in allen Schichten einen gleichmäßig kräftigen Lipidgehalt aufweist. Entsprechend dem Alter des Patienten ist die innere Kapsel an mehreren Stellen

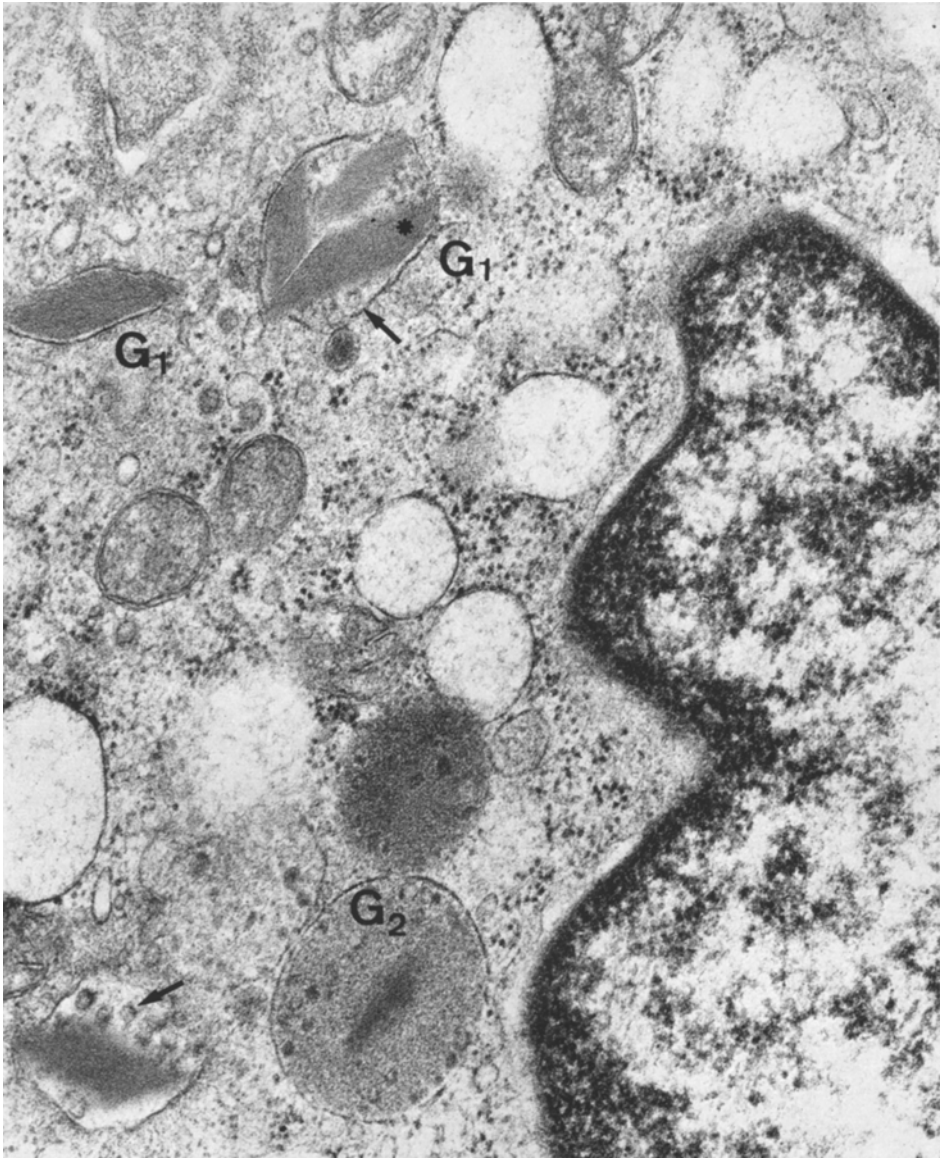


Abb. 4. Bartter-Syndrom: Protogranula. Rhombenförmige, in Golgi-Vesikeln liegende Protogranula (G_1), die z. T. ein feines Strichmuster (*) erkennen lassen. In anderen Granula sind die kristallförmigen Vorstufen in Auflösung begriffen (G_2). Die Protogranula sind von Mikrobläschen (\rightarrow) begleitet, die auch noch in späteren Entwicklungsstufen innerhalb der Granula erkennbar sind. EM-Nr. 2883/68, 47000 \times

noch deutlich erkennbar. Alle Rindenzoneen bestehen aus mittelgroßen hellen Spongiocyten (Abb. 6). Die Abgrenzung der Zona glomerulosa von der Fasciculata ist meist unscharf. Die Glomerulosa ist nicht in allen Rindenabschnitten gleich stark entwickelt. Gesamthaft ist sie aber gegenüber Vergleichsfällen deutlich verbreitert. Sie ist aus wechselnd großen Zellballen aufgebaut, die fast ausschließlich aus großen Spongiocyten bestehen. Die Fasciculata ist

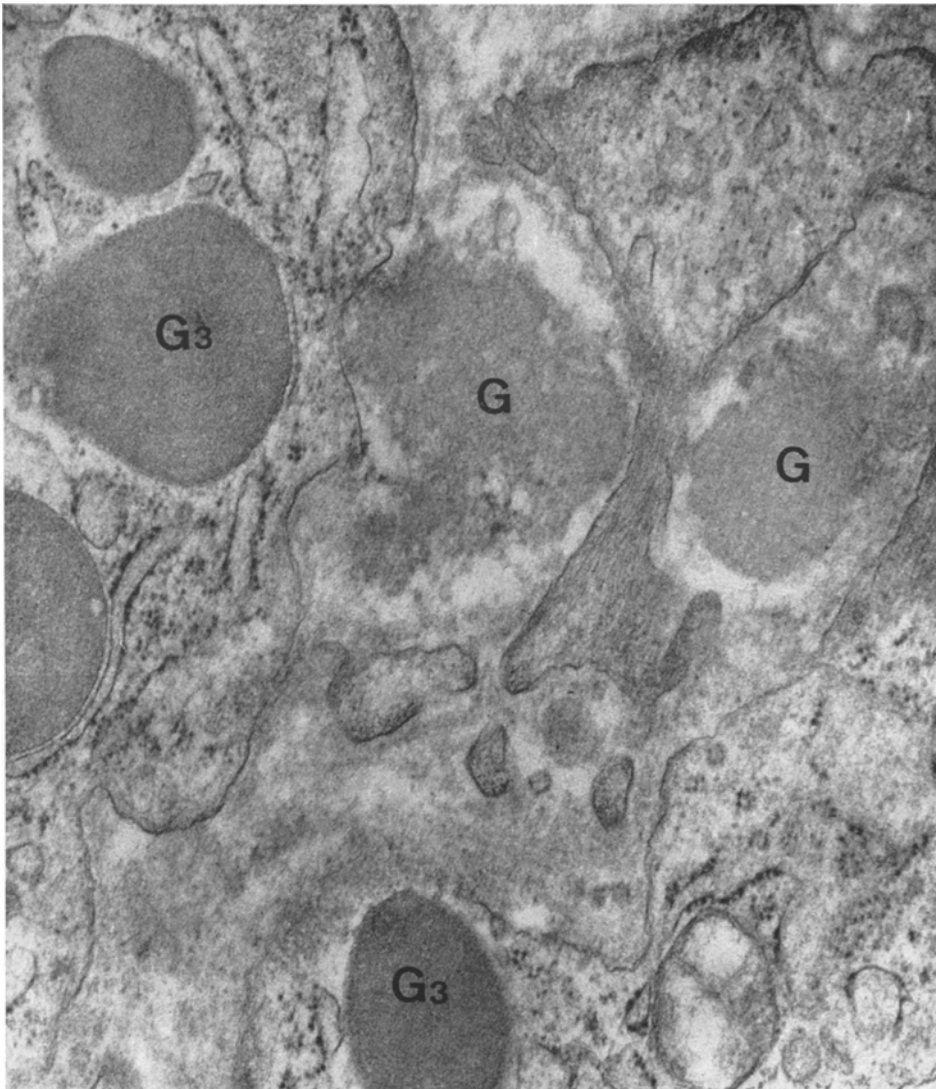


Abb. 5. Bartter-Syndrom: Spezifische Granula (?) im Interzellulärraum. Ausgeweiteter Interzellulärraum zwischen juxtaglomerulären Zellen, der zwei aus den Zellen ausgeschleuste (?) und in Auflösung begriffene Granula enthält (*G*). Die angrenzenden Zellen enthalten homogene, intakte Granula (*G*₃). EM-Nr. 1743/67, 47 000 ×

ziemlich schmal. Auch die Zona reticularis besteht über größere Abschnitte fast ausschließlich aus Spongiocyten. In allen drei Rindenschichten liegen immer wieder einzelne mehrkernige Zellen mit chromatindichten Kernen. An einer Stelle ist ein die ganze Rindenbreite umfassendes Knötchen ausgebildet, das sich cytologisch von der Rindrinde nicht unterscheidet, das jedoch zu einer Kompression der anliegenden Zellagen geführt hat.

Nebennierenmarkzellen sind in der Biopsie keine vorhanden. Die Kapselgefäße sind unauffällig.

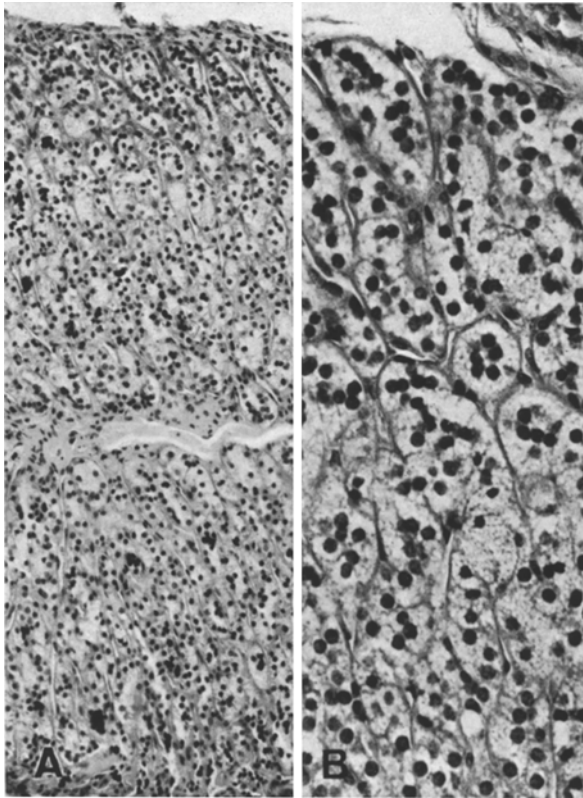


Abb. 6 A u. B. Bartter-Syndrom: Hyperplasie der *Zona glomerulosa* der Nebennierenrinde. A Übersicht der Nebennierenrinde. Die gesamte Rinde besteht aus Spongicyten. MB-Nr. 6316/67, HE, 100 \times . B Äußere Rindenhälfte. Die *Zona glomerulosa* ist kräftig entwickelt und besteht aus auffallend großen Spongicyten. Sie geht ohne scharfe Grenzen in die *Zona fasciculata* über. HE, 250 \times

4. Rippenbiopsie

Die Rippenbiopsie zeigt eine sehr kräftig entwickelte Corticalis, die sich aus regulären Tafelosteonen aufbaut. Subperiostal liegen einzelne fibro-osteoklastische Herde in Form länglicher Tunnels, die durch gefäßreiches Fasermark ausgefüllt werden. Die Grenzlinien zur Corticalis sind unregelmäßig gezahnt und von einzelnen ein- und mehrkernigen Osteoklasten besetzt. An einigen Stellen innerhalb der Corticalis deuten unregelmäßig gekrümmte Kittlinien auf geheilte Läsionen hin.

Epikrise (Bartter-Syndrom). Der 4jährige Sohn italienischer Eltern zeigt seit dem 2. Lebensjahr zunehmend Polydipsie, Polyurie und Anorexie mit Wachstumsrückstand. Die klinische Untersuchung ergibt eine hypokaliämische Alkalose, eine stark erhöhte Plasmareninaktivität, eine erhöhte Aldosteronsekretions- und Exkretionsrate und eine vasale Angiotensinresistenz. Die Nierenfunktion ist im Sinne einer hypokaliämischen Nephropathie gestört mit pitressinresistenter Konzentrationsschwäche. Im weiteren bestehen eine Hypercalciurie und eine partielle Aminoacidurie, jedoch ein normales Ansäuerungsvermögen.

Die Nierenbiopsie ergibt eine Hyperplasie und eine Hypergranulierung des juxtaglomerulären Apparates sowie eine interstitielle Fibrose und mäßige Calcinose im Markbereich. Die Nebennierenbiopsie zeigt eine lipidreiche Rinde mit Verbreiterung der Zona glomerulosa und angedeuteter mikronodulärer Hyperplasie. In der Rippenbiopsie ist eine deutliche Fibroosteoklasie erkennbar.

Durch Kaliumzulage und Aldactone ließen sich Hypokaliämie und Wachstum günstig beeinflussen.

II. Conn-Syndrom, C. Benito, 42 Jahre

1. Anamnese und klinische Befunde

Es handelt sich um einen 42jährigen, kräftigen, leicht adipösen Italiener. Die Mutter und ein Bruder litten angeblich an einer Hypertonie. Beim Patienten wird 1962 anlässlich einer Untersuchung wegen einer Psoriasis ein Blutdruck von systolisch um 200 mm Hg festgestellt. 1965 führen vorübergehende, arbeitsabhängige Muskelschmerzen zur Entdeckung einer *Hypokaliämie* von 2,5 mÄq/l.

1967 wird der Patient in der Medizinischen Abteilung des Bürgerspitals Zug (Chefarzt: PD Dr. G. Keiser) und in der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Zürich (Direktor: Prof. R. Hegglin) eingehend untersucht. Es ergeben sich dabei folgende *Hauptbefunde*: Ohne antihypertensive Therapie liegen die Blutdruckwerte um 250/155 mm Hg, unter Antihypertensiva zwischen 230/140 und 180/130 mm Hg. Das EKG zeigt Sinusrhythmus, einen überdrehten Linkstyp, Linkshypertrophie, Linksschaden und/oder Coronarinsuffizienz.

Blutchemisch besteht eine ausgeprägte *Hypokaliämie* mit Werten um 3 mÄq/l, die sich durch perorale Kaliumgaben nicht beeinflussen läßt. Das Serumkalium steigt nie über 3,5 mÄq/l. Trotz der Hypokaliämie ist die renale Kaliumausscheidung erhöht (82—192 mÄq/24 h). Entsprechend ist das Gesamtkörperkalium um 15 % erniedrigt. Die Serumnatriumwerte liegen im oberen Normbereich oder darüber (140—146 mÄq/l). Die Alkaliereserve beträgt 28 mÄq/l, das pH des arteriellen Blutes 7,43. Die Serumchloride sind normal.

Blutchemisch liegt somit die Konstellation einer hypokaliämischen, hypernatriämischen Alkalose vor. Von seiten der Niere besteht eine Polyurie mit 1,5—3 Liter täglich und eine mäßig eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit auf 1018. Im Urin sind Eiweiß und Zucker negativ. Das Urinsediment ist unauffällig. Das Urin-pH schwankt zwischen 6,3 und 7,6. Die Werte von Serumharnstoff, Serumkreatinin und der verschiedenen Clearance-Untersuchungen (Kreatinin, Insulin, PAH, Hippuran, Cobalamin) liegen im Normbereich. Ein i.v. Pyelogramm, ein Nierenangiogramm und ein Radionephrogramm ergeben keine pathologischen Befunde. Da ein Phäochromocytom (normale Vanillin-Mandelsäure im Urin) und eine reno-vasculäre Hypertonie (normales Nierenangiogramm) ausgeschlossen werden können, bleibt die Abgrenzung einer essentiellen Hypertonie mit malignem Verlauf von einem primären Hyperaldosteronismus. Die entsprechenden Untersuchungen ergeben folgende Resultate:

Die *Aldosteronsekretionsrate* (Doppel-Isotopen-Methode nach Peterson: Norm 50 bis 200 µg/24 h) ist auf 335—500 µg/24 h erhöht. Die *Plasmareninaktivität* (Bestimmung nach Boucher) beträgt nüchtern liegend 40 ng-%, nach Salzzug 40 ng-%, nach Salzzug und körperlicher Belastung 10 ng-% und nach Lasix i.v. und aufrechter Körperhaltung 90 ng-%. Die Werte liegen alle im unteren Normbereich oder darunter. Der *Angiotensininfusionstest* (modifiziert nach Kaplan) ergibt den auffallend niedrigen Wert von 1,6 ng/kg/min.

Die Ausscheidung der 17-Ketosteroide (9,7 mg) und 17-Hydroxycorticoide (8,0 mg) im 24 h-Urin ist normal. Das Plasmacortisol ist bei 4 Bestimmungen mit 4,1—8,1 g-% deutlich erniedrigt (normal 12—30 g-%).

Diese Resultate gestatten die Laboratoriumsdiagnose eines *primären Hyperaldosteronismus*. Obwohl das Retropneumoperitoneum keinen eindeutigen Befund ergibt, wird der Patient dem Urologen zur operativen Revision der Nebennieren überwiesen. Beim Eingriff (Urologische Universitätsklinik Zürich, Direktor: Prof. G. Mayor) am 28. 11. 67 findet der Operateur in der linken Nebenniere einen kleinen verdächtigen Tumor, während die rechte Nebenniere unauffällig ist. Die linke Nebenniere wird vollständig entfernt. Sie enthält auf Schnitt einen kirschgroßen, goldgelben Knoten.

Tabelle. Gegenüberstellung der wichtigsten klinischen Befunde, der Laboratoriumswerte und der pathologisch-anatomischen Befunde beim Bartter-Syndrom (D., Michele, 4 Jahre) und Conn-Syndrom (C. Benito, 42 Jahre)

	Bartter-Syndrom	Conn-Syndrom
Blutdruck (mm Hg)	105/65	250/155
<i>Urin:</i>		
Menge (l/24 h)	1.5—2.5	1.5—3.0
Spezifisches Gewicht	1006—1008	max. 1018
K (mÄq/24 h)	30—60	82—192
<i>Serum:</i>		
Alkalireserve	erhöht	erhöht
Na (mÄq/l)	um 135	140—146
K (mÄq/l)	(1.9) 2.2—3.4	um 3.5
Plasmareninaktivität nach Boucher (ng-%)	9700—14000	40—90
Angiotensininfusionstest (modifiziert nach Kaplan) (ng/kg/min)	1000	1.6
Aldosteronsekretion (µg/24 h) (Doppel-Isotopen-Methode nach Peterson)	300	335—500
<i>Juxtaglomerulärer Apparat</i>		
Juxtaglomerulärer Index (Hartroft u. Hartroft, 1953)	146, 151	0
Juxtaglomeruläre Zellzahl (Turgeon u. Sommers, 1961)	403, 425	231, 234
<i>Nebenniere</i>	Hyperplasie der Zona glomerulosa	Rindenadenom und geringe mikronoduläre Hyperplasie

In der ersten postoperativen Woche normalisiert sich der Blutdruck vorerst, steigt dann aber rund 1 Monat nach dem Eingriff auf Werte von 170—190 mm Hg systolisch und 110 bis 120 mm Hg diastolisch. Es besteht somit noch eine beträchtliche Resthypertonie. Gleichzeitig verschlechtert sich auch die Nierenfunktion, indem das Serumkreatinin auf 1,5 mg-% ansteigt und die Kreatinin-clearance auf 62 bzw. 75 ml/min zurückgeht. Normalisiert haben sich dagegen das Serumnatrium und -kalium sowie der Angiotensininfusionstest. Im EKG ist der Linksschaden nicht mehr nachweisbar. Am 20. 12. 67 wird der Patient aus der Spitalbehandlung entlassen.

2. Nierenbiopsie

Lichtmikroskopische Befunde

Die Nierenkeilbiopsie enthält einiges über 100 meist intakter Glomerula. Unregelmäßig über die Rinde verstreut liegen einzelne kleine Narbenbezirke mit hyalinisierten Glomerula. Die Nierenkanälchen sind außerhalb der herdförmigen Narbenbezirke intakt. Die Wandung der Arteriolen ist meist beträchtlich verdickt und enthält hyaline Einlagerungen. Die Aa. interlobulares besitzen eine auffallend dicke Media und wechselnd ausgeprägte, vorwiegend konzentrisch ausgebildete fibro-elastische Intimapolster.

Juxtaglomerulärer Apparat. Die juxtaglomerulären Apparate sind auffallend wenig entwickelt. Es fällt schwer, sie in der Biopsie überhaupt zu finden. Die meisten juxtaglomerulären Zellen sind klein. Sie enthalten vorwiegend kleine spindelförmige, chromatindichte Kerne, die dicht beieinander liegen (Abb. 7). Relativ häufig enthalten die Zellen große Vacuolen, wodurch die Zellkerne z. T. halbmondförmig eingedellt werden. Große Zellen mit runden Kernen findet man nur ausnahmsweise. In der Bowie-Färbung können in keinem einzigen Apparat

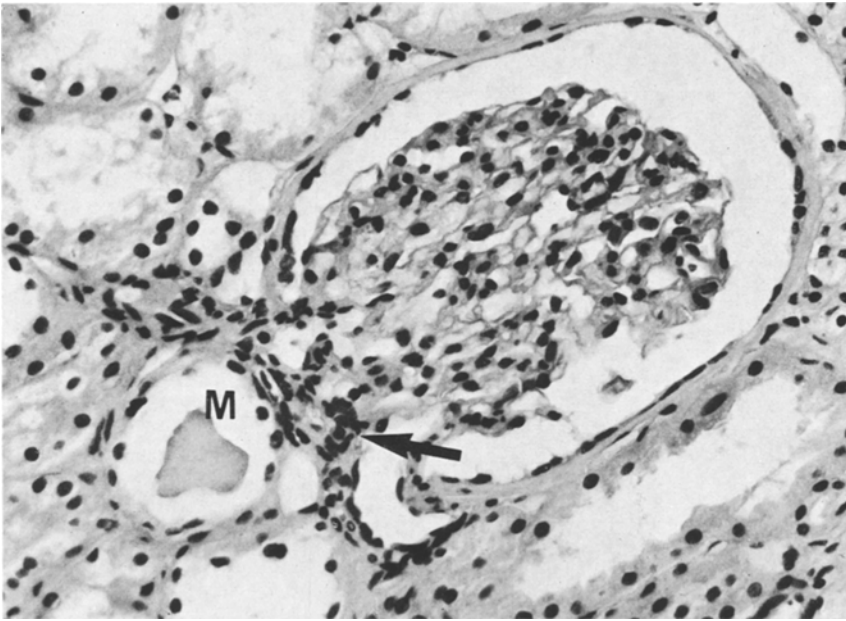


Abb. 7. Conn-Syndrom: Glomerulum mit juxtaglomerulärem Apparat. Die juxtaglomerulären Zellen (→) sind klein und besitzen eng zusammengelagerte spindelförmige, chromatindichte Kerne. Das Mittelstück (*M*) besitzt keine Macula densa-Formation. MB-Nr. 15616/67, HE, 250×

sog. spezifische Granula dargestellt werden. In der Silber-Methenaminfärbung und fluoreszenzmikroskopisch nach Thioflavin-T-Färbung können hingegen ziemlich reichlich kleine, unregelmäßig geformte Granula in den juxtaglomerulären Zellen, aber auch in der Media der Arteriolen gefunden werden.

Die Auszählung der juxtaglomerulären Zellen (JGCC nach Turgeon und Sommers, 1961) ergibt 231 bzw. 234 Zellen pro 25 juxtaglomeruläre Apparate. Da in der Bowie-Färbung keine spezifischen Granula nachweisbar sind, ist der juxtaglomeruläre Index (JGI nach Hartroft und Hartroft, 1953) gleich Null.

Die Mittelstücke zeigen kaum je schöne Macula densa-Formationen. Schmale, zylindrisch transformierte Tubulusepithelzellen mit lumenwärts orientierten Zellkernen sind nur ganz selten vorhanden. Meist bestehen nur eine mäßige Zunahme der Epithelzellhöhe und nur eine angedeutete Anhäufung von Zellkernen.

Elektronenmikroskopische Befunde

Glomerula. Elektronenmikroskopisch zeigt fast jedes Glomerulum eine mesangiale Sklerose, die teils nur herdförmig, teils mehr diffus ausgebildet ist und hauptsächlich aus einer nodulären Ablagerung von basalmembranartigem Material besteht. Die Mesangiumzellen sind nicht proliferiert. Die Capillarschlingen und die Kapselepithelzellen sind im allgemeinen ohne pathologische Veränderungen.

Juxtaglomerulärer Apparat. Die subendotheliale Schicht des Vas afferens ist durch Einlagerung von granulärem Material außerhalb der Membrana limitans interna teils mehr diffus, teils mehr knotig verbreitert. Zwischen den Ablagerungen liegen manchmal einzelne schlanke Ausläufer von Endothelzellen.

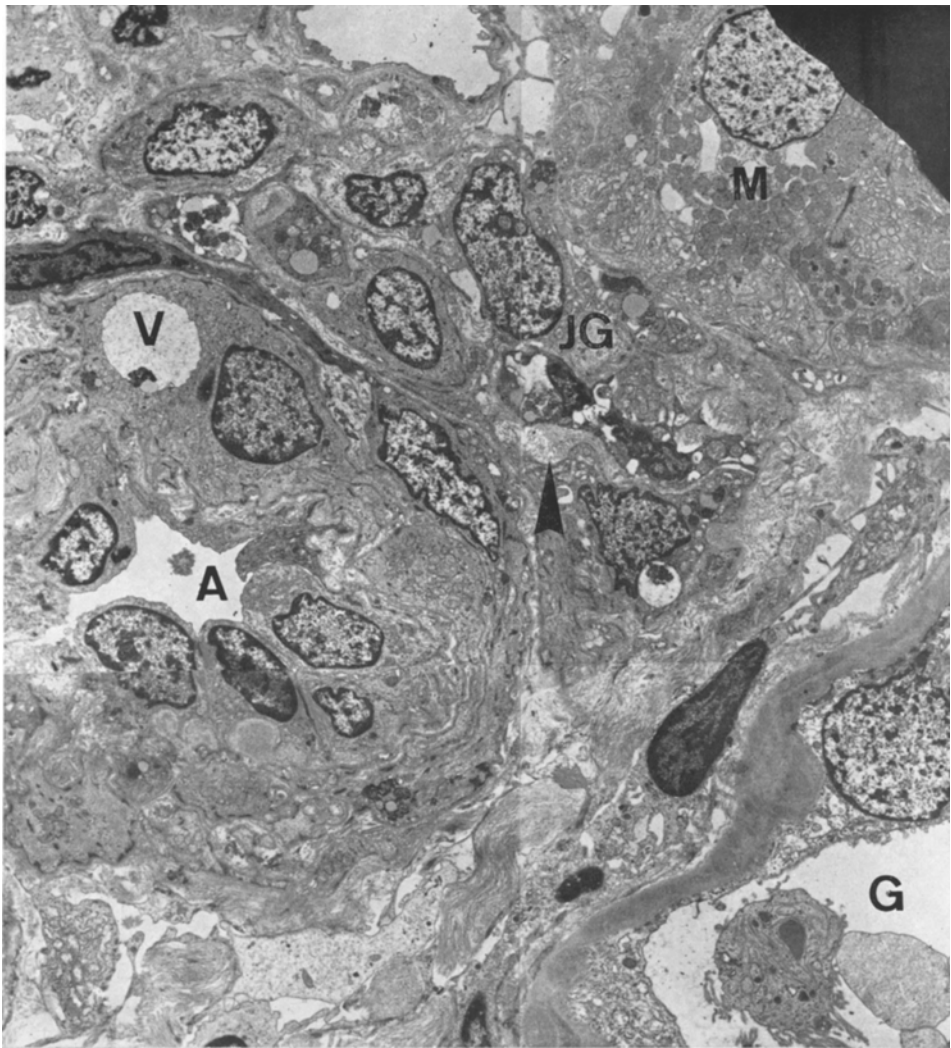


Abb. 8. Conn-Syndrom: Juxtaglomerulärer Apparat. Zwischen Vas afferens (A) und Macula densa (M) liegt eine Gruppe von kleinen juxtaglomerulären Zellen (JG) mit unspezifischen Granula (Vacuolen mit polymorphem Inhalt). Die Muskelfasern des Vas afferens enthalten z. T. ebenfalls Vacuolen (V). Spezifische Granula sind keine vorhanden. Zwischen den juxtaglomerulären Zellen liegen kollagene Fibrillenbündel (→). G Glomerulum. Zusammengesetztes Bild EM-Nr. 2668—73/68, 3400×

Die juxtaglomerulären Zellen sind relativ klein. Eine sichere Unterscheidung der Epitheloidzellen um das Vas afferens von den Goormaghtighschen Zellen ist kaum mehr möglich (Abb. 8). Die Zellkerne sind ziemlich vielgestaltig. Teils zeigen sie flache Eindellungen, teils gezahnte Konturen. Das Kernchromatin ist etwas grobschollig und oft an der Kernperipherie verdichtet. Die auffallendste Veränderung besteht in großen Cytoplasmavacuolen mit verschiedenem Inhalt, von denen z. T. mehrere pro Zelle ausgebildet sind (Abb. 9). Es handelt sich um

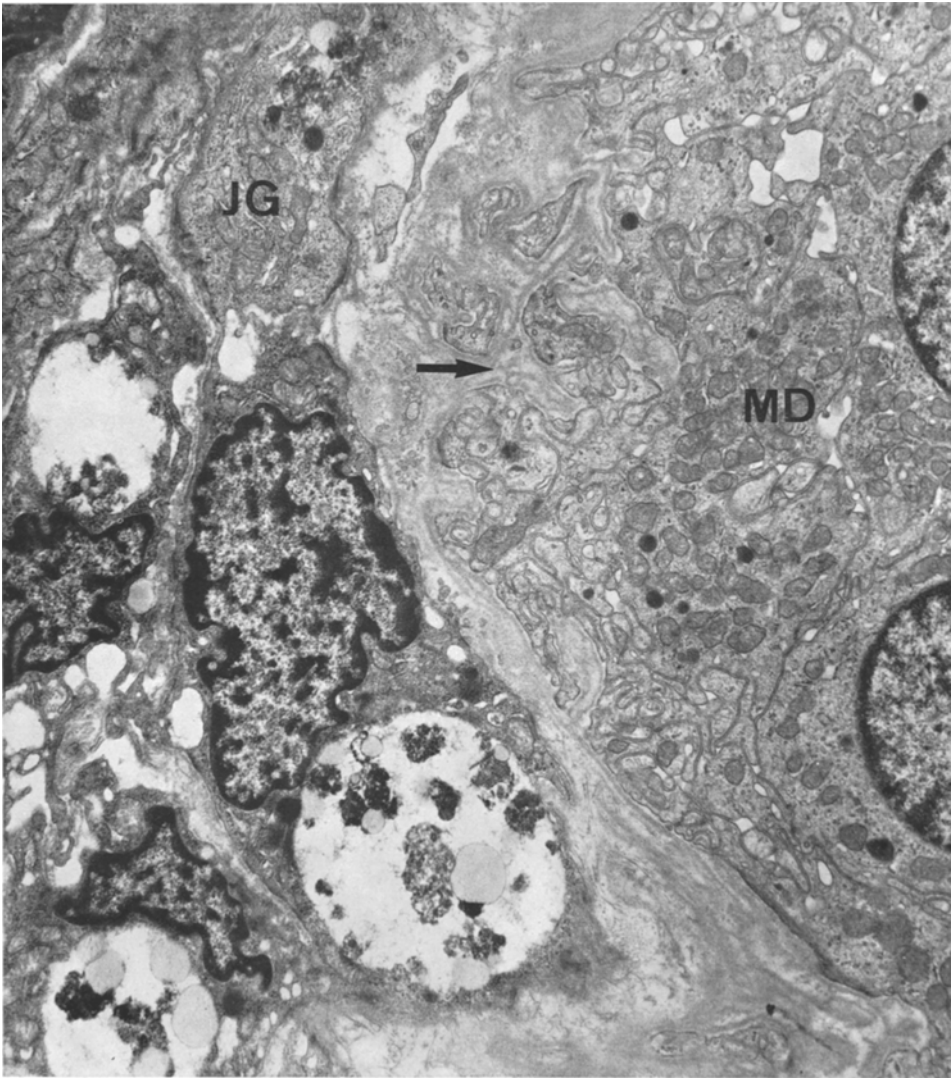


Abb. 9. Conn-Syndrom: Grenzgebiet Macula densa — juxtaglomeruläre Zellen. Die juxtaglomerulären Zellen (JG) enthalten große Vacuolen mit polymorphem Inhalt, jedoch keine spezifischen Granula. Das basale Labyrinth der Macula densa-Zellen (MD) ist wie üblich ungeordnet und die Basalmembran ist in dünne Einzellamellen aufgesplittet (→). EM-Nr. 1559/68, 7000×

die gleichen Einschlüsse, wie sie auch in den Muskelfasern des Vas afferens vorhanden sind, nämlich um eine Zusammenlagerung von Fetttropfen, granulärem und schalenförmigem, kristallinem Material. Das letztere zeigt bei starker Vergrößerung eine deutliche parallele Streifung oder ein hexagonales Muster (Abb. 10). Diese Einschlüsse sind nicht durchwegs an Vacuolen gebunden. Sie liegen öfters ohne begrenzende Membran frei im Grundplasma. Das endoplasmatische Retikulum besitzt nur einen dürftigen Ribosomenbesatz. In vielen Zellen ist es un-

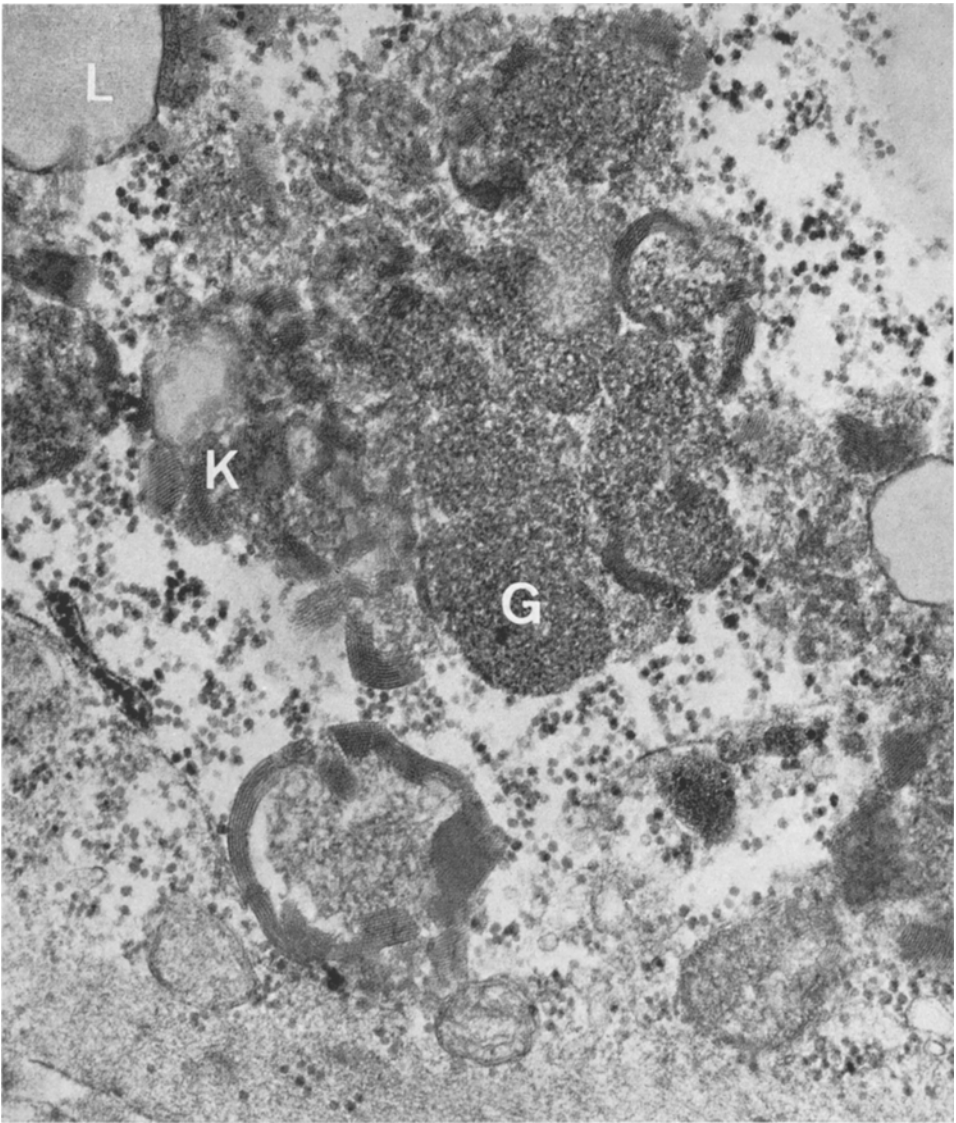


Abb. 10. Conn-Syndrom: Unspezifische Granula. Die unspezifischen Granula der juxtaglomerulären Zellen und der Muskelzellen des Vas afferens bestehen aus kristallinem (K) und granulärem (G) Material und aus Lipidtropfen (L). EM-Nr. 2610/68, 46000×

regelmäßig ausgeweitet, wobei auch der perinucleäre Raum an der Erweiterung teilnimmt. Dadurch entstehen kleinere und größere perinucleäre Vacuolen, die bei größerer Ausdehnung zu einer tiefen Eindellung des Kernes führen. Diese perinucleären Vacuolen sind optisch meist leer. Auch der Golgi-Apparat ist nur wenig entwickelt und in den meisten Zellen kaum mehr nachzuweisen. Nur in ganz wenigen juxtaglomerulären Zellen, die auch ein reichlicheres endoplasmatisches Reticulum und einen schönen Golgi-Apparat zeigten, konnten vereinzelt

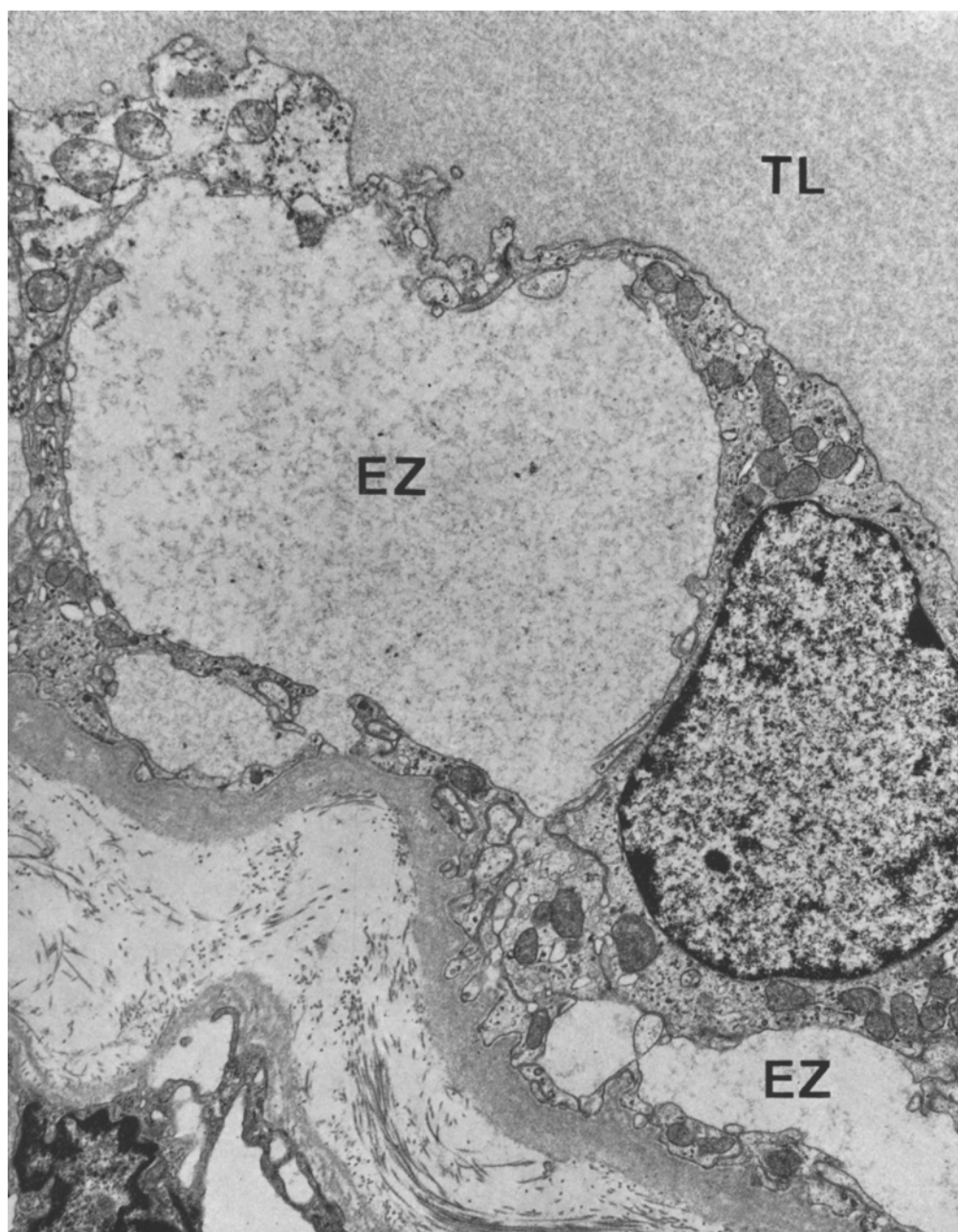


Abb. 11. Conn-Syndrom: Vacuoläre Tubulopathie. Starke Erweiterung einzelner zum basalen Labyrinth gehörender Extracellularräume (EZ) in einem distalen Tubulus. TL Tubuluslichtung EM-Nr. 2632/68, 18000 ×

spezifische Granula gefunden werden. Die Zwischenzellräume sind meist durch verdickte Basalmembranen und Einlagerungen von kollagenen Fibrillen verdickt (Abb. 8).

Zwischen Macula densa und den juxtaglomerulären Zellen bestehen normale Grenzverhältnisse. Hier und da sind im basalen Labyrinth der Macula densa einzelne ausgeweitete Interzellularräume vorhanden, die sich aber auf das äußere Drittel bis Viertel der Zelle beschränken. Die Macula densa-Zellen sind nur unwesentlich höher als die Zellen der gegenüberliegenden Wand des Mittelstückes. Die Cytoplasmaorganellen sind unauffällig.

Tubuli. Lichtmikroskopisch sind in den proximalen und distalen Tubuli mäßig zahlreiche basale Vacuolen sichtbar. Das elektronenmikroskopische Äquivalent besteht in einer Ausweitung des basalen Labyrinths, also des Extrazellulärspaces. Bei der Durchsicht der Bilder ergibt sich, daß diese Vacuolen in den distalen Tubuli häufiger anzutreffen sind als in den proximalen (Abb. 11).

3. Nebennierenbiopsie

Die linke Nebenniere mißt 6:2:1½ cm. Sie ist am einen Ende etwas plump vorgebuckelt. Auf Schnitt präsentiert sich hier ein kirschgroßes, rundliches, intensiv goldgelb gefärbtes Adenom mit einem Durchmesser von 1,5 cm. Die restliche Nebennierenrinde ist dünn und unregelmäßig kleinfleckig gelblich gefärbt. Sie mißt 0,5–1,5 mm. Das Nierenmark wird zum größten Teil von einer frischen, operativ bedingten Blutung eingenommen.

Mikroskopisch grenzt das Adenom mit einer Seite unmittelbar an das Markgewebe an. Auf der gegenüberliegenden Seite ist es unscharf gegen das restliche Nebennierenrindengewebe abgesetzt. Es unterscheidet sich von diesem aber deutlich durch seine großen, hellen, schaumigen Zellen, während die angrenzenden Rindenzellen meist klein sind und ein kompaktes eosinophiles Protoplasma aufweisen. Das Adenom besteht aus vorwiegend ungeordnet zusammengefügt Zellballen, zwischen denen nur wenig gefäßtragendes Stroma liegt. Die Adenomzellen zeigen beträchtliche Größenunterschiede. Sie besitzen sehr scharf gezeichnete Zellgrenzen, ein ganz helles, schaumiges Cytoplasma und vorwiegend kleine runde, chromatin-dichte Kerne. Relativ häufig sind auch mehrkernige Zellen oder hyperchromatische Rieskerne vorhanden.

Die Nebennierenrinde läßt nur in einzelnen Abschnitten einen dreischichtigen Aufbau erkennen. Auf eine relativ breite, kleinzellige Glomerulosa folgt eine schmale Fasciculata und anschließend eine verhältnismäßig breite Reticularis. Meist ist die Dreischichtung aber nicht mehr zu erkennen und ersetzt durch helle spongiocytäre Felder, die die ganze Rindenbreite einnehmen und z. T. einen säulenförmigen, z. T. aber auch einen ungeordnet knotigen Aufbau mit Kompression des anliegenden Parenchyms erkennen lassen.

Im Nebennierenmark liegen einzelne Inseln aus Rindenzellen, die vorwiegend ein eosinophiles körniges Protoplasma zeigen, z. T. aber auch spongiocytär umgewandelt sind.

Die Nebennierenkapsel enthält einzelne, sehr kleine Knötchen mit Rindenzellen. Die Kapsel selbst ist etwas fibrös verdickt. Die Kapselarteriolen besitzen eine verdickte und häufig auch hyalinisierte Wandung.

4. Knochenbiopsie

Die bei der Nebennierenexploration beidseits resezierte 11. Rippe zeigt mikroskopisch eine kräftige Corticalis. Die Knochenbälkchen der Spongiosa sind lamellär gebaut. Die Breitseiten sind teils glatt, teils etwas gezähnt, ohne daß jedoch Zeichen für einen stärkeren Knochenabbau vorliegen.

Epikrise (Conn-Syndrom). Bei einem 42jährigen Italiener ergibt die klinische Abklärung einer seit 5 Jahren bekannten Hypertonie (250/155 mm Hg) die labormäßig typische Konstellation eines primären Hyperaldosteronismus. Es besteht eine hypokaliämische Alkalose mit erhöhter Kaliurie, ein erhöhtes Serumnatrium, eine stark erhöhte Aldosteronsekretion, eine geringe Plasmareninaktivität und eine erhöhte Empfindlichkeit auf exogenes Angiotensin. Die Nierenfunktion ist im Sinne einer hypokaliämischen Nephropathie gestört. Nach Resektion der

linken Nebenniere, die ein kirschgroßes Rindenadenom enthält, normalisieren sich die Serumelektrolyte. Es bleibt jedoch eine Resthypertonie von 160/110 mm Hg bestehen. Die Nierenbiopsie zeigt eine mittelschwere Arterio- und Arteriolo-sklerose und eine Atrophie des juxtaglomerulären Apparates mit Degranulierung und degenerativen Veränderungen der juxtaglomerulären Zellen. In den proximalen und distalen Tubuli ist eine mäßige vacuoläre Tubulopathie vorhanden. In der Nebennierenrinde findet sich neben dem Adenom eine mäßig entwickelte mikronoduläre Hyperplasie.

Diskussion

Auf die *Normalhistologie des juxtaglomerulären Apparates* soll hier nicht eingegangen werden. In der neueren Literatur finden sich zahlreiche gute Arbeiten über die Ultrastruktur des normalen juxtaglomerulären Apparates. Eine zusammenfassende Beschreibung gibt Hatt (1967).

Die Funktion des juxtaglomerulären Apparates. Das von den juxtaglomerulären Zellen freigesetzte Renin, ein Globulin, hat Enzymcharakter. Es wirkt auf ein im Serum vorhandenes α -2-Globulin, das Angiotensinogen, das vorerst zu dem noch inaktiven Dekapeptid Angiotensin I umgewandelt wird. Durch sofortige Abspaltung zweier Moleküle durch ein „converting-enzyme“ entsteht das Oktapeptid Angiotensin II. Dieses besitzt eine ausgeprägte vasoconstrictorische und damit blutdrucksteigernde Wirkung. Zugleich ist es aber auch der wichtigste Regulator der Aldosteronsekretion.

Für die Regulation der Reninsekretion gibt es zwei sich ergänzende Haupttheorien: Die erste, ältere, hauptsächlich von Tobian u. Mitarb. (1959) vertretene, in letzter Zeit aber in Frage gestellte Theorie sieht den juxtaglomerulären Apparat als Druck-(Baro)-Receptor, der auf die Wandspannung des Vas afferens anspricht. Ein Nachlassen der Wandspannung durch Blutdruckabfall im arteriellen System oder eine Verminderung der Nierendurchblutung bildet den Anreiz für eine gesteigerte Reninproduktion. In dieser Konzeption wird die Macula densa nicht berücksichtigt. Sie erscheint als nutzloses, rätselhaftes Anhängsel des juxtaglomerulären Apparates. Eine zweite, neuere Theorie (Macula densa-Theorie) faßt den juxtaglomerulären Apparat vorwiegend als Chemoreceptor auf, der auf das tubuläre Natriumangebot anspricht (Vander, 1967; Nash u. Mitarb., 1968). Der Macula densa wird damit eine zentrale Stellung zugewiesen. Nach einer hauptsächlich von Thureau u. Mitarb. (1967) vorgetragenen Konzeption wird über die Macula densa in Abhängigkeit von der frühdistalen, tubulären Natriumkonzentration die glomeruläre Durchblutung reguliert. Nach dieser Auffassung entspräche der juxtaglomeruläre Apparat der Niere vorwiegend einem intrarenalen natriumsparenden Mechanismus.

(Thureau hat die amüsante Rechnung angestellt, daß bei einer Einschränkung der tubulären Natriumresorption um 50% und gleichbleibender glomerulärer Filtration der Organismus innerhalb von 3 Std das letzte Natriumion verlieren würde.)

Überzeugend wirkt auch die Vorstellung, daß der Sekretreiz für das Renin durch die Differenz zwischen der Natriumkonzentration des Plasmas im Vas afferens und derjenigen des Tubulusinhaltes auf Höhe der Macula densa bestimmt wird (Biava und West, 1966b).

Nach Werning u. Mitarb. (1969) kommen auch intracelluläre Volumenreceptoren, die in den Zellen des juxtaglomerulären Apparates liegen würden, als

Regulatoren der Reninsekretion in Frage. Damit wird der intracelluläre Natriumgehalt bei der Kontrolle der Reninsekretion ganz in den Vordergrund gerückt.

Eine modifizierte baroreceptive Theorie, bei der die sensorischen Rezeptoren außerhalb der Niere, nämlich in den großen Venen oder in den Herzkammern liegen würden, schlagen Brubacher und Vander (1968) vor. Bei Hypovolämie würde in diesen Rezeptoren ein reninstimulierendes Hormon gebildet.

Die Reninproduktion unterliegt auch einer Steuerung durch den Sympathicus, die zwar für die Reninbildung nicht unerlässlich ist, aber diese doch modifizieren kann (Vander und Luciana, 1967).

Die verschiedenen experimentell, z. T. gut belegten Auffassungen über die Funktion des juxtaglomerulären Apparates brauchen einander nicht zu widersprechen. Welche Teilfunktion die wichtigste ist, läßt sich z. Z. nicht mit Sicherheit entscheiden. Es dürfte aber außer Zweifel stehen, daß sie sich bei der Volumen- und Natriumhomöostase sinnvoll ergänzen. Die Anatomie des juxtaglomerulären Apparates ist ohne weiteres mit der Annahme einer baroreceptiven (Vas afferens), chemoreceptiven (Macula densa) und neuralen (Nervenfasern zwischen den juxtaglomerulären Zellen) Steuerung vereinbar.

Im folgenden sollen die weiter oben dargelegten Befunde bei Über- und Unterfunktion des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems diskutiert werden:

I. Bartter-Syndrom

Obwohl es sich beim Bartter-Syndrom um eine seltene Krankheit handelt, nimmt es bei der noch nicht abgeschlossenen Diskussion über die Regulation der Reninsekretion eine Schlüsselstellung ein. Die Erstbeschreibung des Syndroms erfolgte durch Pronove u. Mitarb. (1960) und Bartter u. Mitarb. (1962). Es ist charakterisiert durch eine Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates, einen sekundären Hyperaldosteronismus, eine hypokaliämische Alkalose und arterielle Hypotonie. Bis heute sind etwa 40 Fälle bekannt. Die klinischen Symptome der Krankheit (Wachstumsverzögerung, Polydipsie, Polyurie, Salzunger, Muskelschwäche, tetanische Anfälle) treten am häufigsten zwischen dem 3. Lebensmonat und dem 4. Jahr auf (Cannon u. Mitarb., 1968). Bevor Renin- und Aldosteronbestimmungen möglich waren, wurde wahrscheinlich die gleiche Krankheit als kaliumverlierende Tubulopathie, chronische idiopathische Hypokaliämie, kongenitaler renaler Diabetes insipidus und unter anderen, ähnlichen Bezeichnungen beschrieben.

Obwohl die meisten Fälle nur sporadisch auftreten, liegen doch mehrere Mitteilungen über eine familiäre Häufung vor, wobei einzelne Familienangehörige das Syndrom auch nur teilweise manifestieren können, indem z. B. nur eine Konzentrationsschwäche der Niere vorhanden ist (Greenberg u. Mitarb., 1966).

Die morphologischen Befunde (Hyperplasie und Hypergranulierung der juxtaglomerulären Zellen, Verbreiterung der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde) und die Laborbefunde (erhöhtes Plasmarenin, erhöhte Aldosteronsekretion und -exkretion) lassen keinen Zweifel offen, daß bei dieser Krankheit der juxtaglomeruläre Apparat und damit die Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse einer intensiven Dauerstimulation ausgesetzt sind. Die Frage ist nur, durch was diese Stimulation ausgelöst und aufrecht erhalten wird, und weshalb der Blutdruck nicht erhöht ist.

Beim Menschen ist keine andere Krankheit bekannt, bei der die Überfunktion des juxtaglomerulären Apparates morphologisch und labormäßig derart ausgeprägt in Erscheinung tritt. In unserem Fall sind die für das Bartter-Syndrom geforderten morphologischen Befunde lückenlos vorhanden und für den juxtaglomerulären Apparat auch elektronenmikroskopisch belegt.

Ätiologie und Pathogenese des Syndroms sind umstritten. Nach der ursprünglichen Konzeption Bartters (1962) sprechen die Gefäße nicht auf die blutdrucksteigernde Wirkung des Angiotensins II an (vasale Angiotensin II-Resistenz). Eine hypotone Kreislaufregulation mit verminderter Wandspannung im Vas afferens würde damit den Anreiz zur erhöhten Reninausschüttung bilden. Diese Theorie ist einseitig auf die baroreceptive Funktion des juxtaglomerulären Apparates ausgerichtet. Obwohl die Barttersche Theorie in Ermangelung einer besseren von vielen Autoren anerkannt wurde, kann ihr sogleich entgegengehalten werden, daß es verschiedene Zustände mit gesteigerter Renin- und Aldosteronsekretion gibt, die ohne Hypertonie einhergehen. Hierher gehören z. B. die chronische Herzinsuffizienz, die dekompensierte Lebereirrhose mit Ascites und die Nephrose (Johnston und Jose, 1963). Das Angiotensin II kann nur dann eine pressorische Wirkung ausüben, wenn Zellvolumen und Zellnatrium in der Gefäßwand normal sind. Ein experimentell durch Lithium erzeugter intracellulärer Natriummangel vermindert die pressorische Wirkung des Angiotensins (Heizmann und Klaus, 1967). Im gleichen Sinne wirkt auch ein Kaliummangel (Friedman u. Mitarb., 1952). Bei Hunden mit renaler Hypertonie läßt sich der Blutdruck durch chronischen hochgradigen Natriumentzug normalisieren (Friedman u. Mitarb., 1952).

Renin- und Aldosteronsekretion sind beim Bartter-Syndrom nicht starr auf einem hohen Niveau einreguliert. Eine Erhöhung des Plasmavolumens durch Infusion physiologischer Kochsalzlösung oder von Dextran bewirkt einen signifikanten Abfall des Plasmarenins (Beilin u. Mitarb., 1967). Nach Albumininfusionen wurde ein rascher Anstieg des Serum-Kaliums und eine verminderte Aldosteronsekretion beobachtet (Bruan u. Mitarb., 1966). (Bei unserem Fall konnte leider die Wirkung einer Albumininfusion wegen einer allergischen Reaktion mit Austritt von Serum ins Zwischengewebe klinisch nicht verwertet werden.)

Es erscheint zwingend, beim Bartter-Syndrom einen Defekt in der Regulation des Natrium- und Wasserhaushaltes anzunehmen, wobei Renin und Aldosteron gemeinsam auf die Wiederherstellung der Homöostase hinarbeiten. Solange aber die Korrektur ungenügend bleibt, kann sich auch keine Hypertonie entwickeln. Aus der Literatur kristallisiert sich immer mehr die Meinung heraus, daß der Basisdefekt des Bartter-Syndroms in einer Störung der Natriumresorption in den Hauptstücken oder im aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleife liege. Nach Klaus u. Mitarb. (1968) wäre die Ursache des Natriumverlustes in einem angeborenen partiellen Defekt und/oder einer Cortisolresistenz der Na-K-ATPase zu suchen. Die Na-K-ATPase ist nach neueren Untersuchungen für die tubuläre Natrium-Resorption von großer Bedeutung (Katz und Ebstein, 1967).

Eine primäre Tubulopathie wäre auch mit morphologisch intakten Tubuli vereinbar. Als weitere mögliche Ursache muß eine im frühen Kindesalter erworbene natriumverlierende Nephritis in Betracht gezogen werden (Cannon u. Mitarb., 1968). In unserem Fall bestehen nur diskrete Läsionen an den Glomerula.

Sie genügen jedenfalls nicht für die Diagnose einer Glomerulonephritis. Eindeutige glomerulonephritische Läsionen wurden zwar bei einzelnen Fällen von Bartter-Syndrom beschrieben. Auch kleine atrophische oder undifferenzierte Glomerula wurden beobachtet.

Die interstitiellen und tubulären Veränderungen, die vor allem die äußere Markzone betreffen, lassen sich in unserem Fall auf die Nephrocalcinose zurückführen. Andererseits könnte die interstitielle Fibrose und Nephrocalcinose auch Ausdruck einer hypokaliämischen Nephropathie sein. Eine Hypercalciurie oder Nephrocalcinose wurde beim Bartter-Syndrom bisher nur vereinzelt beschrieben. Die proximalen Tubuli zeigen hingegen weder licht- noch elektronenmikroskopisch eindeutig pathologische Befunde. Sie lassen auch die zu erwartende hypokaliämisch bedingte vacuoläre Degeneration der Tubulusepithelzellen vermissen. Die diskreten glomerulären Veränderungen lassen sich als Folge des Hyperreninismus erklären. Experimentell können nach wiederholten Reningaben an den Glomerula gleiche Veränderungen auftreten (Fisher und Masson, 1961).

Unsere Befunde liefern somit keine Hinweise für eine erworbene Nephritis. Sie unterstützen im Gegenteil die Annahme einer primären Tubulopathie.

Der Basisdefekt des Bartter-Syndroms ist auch im Bereich der Macula densa vermutet worden, die in einem Fall (Camadio und Blizzardi, 1962) eine Zellatrophie mit pyknotischen Kernen aufwies. In unserem Fall ist die Macula densa in den meisten juxtaglomerulären Apparaten überaus deutlich ausgebildet. Ihre Zellkerne sind intakt und z. T. sogar in zwei Reihen angeordnet, so daß man versucht ist, von einer Hyperplasie der Macula densa zu sprechen. Wenn der Basisdefekt, wie vermutet, in einer natriumverlierenden Tubulopathie liegt, so wäre eine „Arbeitshypertrophie“ der Macula densa durchaus verständlich. Als Informationsstelle des juxtaglomerulären Apparates für das fröhdistale tubuläre Natriumangebot wäre sie gleichsam chronisch überbeansprucht. Auch die Gruppe um Bartter beschreibt bei ihren 3 publizierten Fälle eine Hyperplasie der Macula densa.

Eine Erhöhung der Thrombocyten wurde von Royer u. Mitarb. (1964) bei zwei seiner Fälle beobachtet. Auch in unserem Fall war eine mäßige Thrombocytose vorhanden, deren Bedeutung unklar ist.

Die gesteigerte Aktivität der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Funktionsachse ist an der Nebenniere auch morphologisch faßbar. Im Tierexperiment läßt sich zeigen, daß sich bei Natriummangel die Granulierung des juxtaglomerulären Apparates und die Breite der Zona glomerulosa gleichsinnig verhalten (Hartroft und Hartroft, 1955). Auch beim Menschen besteht bei Natriummangel diese positive Beziehung (Pitcock und Hartroft, 1958).

In den Fällen von Bartter-Syndrom, wo die Nebenniere untersucht werden konnte, wird eine Verbreiterung der Zona glomerulosa oder einfach ein Lipidreichtum aller Zonen beschrieben. Unser Fall zeigt sowohl eine verbreiterte Glomerulosa als auch einen vermehrten Lipidgehalt aller drei Schichten mit Andeutung einer knotigen Hyperplasie.

Die Pathogenese der Fibrosteoklasie ist bei unserem Fall unklar. Eine renale Calciurie führt in der Regel nicht zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus. Trotzdem ist man geneigt, hier einen solchen Mechanismus anzunehmen, da bei wiederholten Bestimmungen das Serum-Calcium an der unteren und die Serum-

phosphate an der oberen Normgrenze lagen. Zudem waren Phosphatausscheidung im Urin, Phosphatclearance und alkalische Phosphatase in einigen Bestimmungen leicht erhöht.

Die allen typischen Fällen von Bartter-Syndrom gemeinsame Wachstumsverzögerung ist durch die chronische Hypokaliämie bedingt. Es steht z. Z. jedenfalls keine bessere Erklärung zur Verfügung.

In der Literatur sind auch noch andere, widersprüchliche Angaben zu finden, die sich schwerlich in eine einheitliche Theorie einfügen lassen. Wahrscheinlich besitzt das Bartter-Syndrom keine einheitliche Ätio-Pathogenese. Als wichtigste Basisdefekte kommen eine primäre Tubulopathie (inborn error of metabolism) oder eine im frühen Kindesalter erworbene glomeruläre oder interstitielle Nephritis in Betracht. Unser Fall ist auf Grund der pathologisch-anatomischen Befunde eher der ersten Gruppe zuzuordnen.

II. Conn-Syndrom

Da die klinischen Symptome des Conn-Syndroms schon genügend bekannt sind, kann hier auf eine Beschreibung verzichtet werden. Eine Übersicht der möglichen morphologischen Befunde an der Nebennierenrinde (solitäre oder multiple Adenome, mikronoduläre Hyperplasie und Mischformen) geben Dohm und Städtler (1968).

Wie bei der Diskussion des Bartter-Syndroms dargelegt wurde, ist das Angiotensin der wichtigste Stimulator der Aldosteronsekretion. Bei Annahme eines negativen Rückkoppelungsmechanismus über Serum-Natrium und Blutvolumen ist bei einer autonomen Aldosteronsekretion ein Versiegen der Reninproduktion zu erwarten. Tatsächlich findet man beim Conn-Syndrom ein erniedrigtes oder nicht mehr meßbares Plasmarenin. Die Reninaktivität im Pasma läßt sich nicht oder nur in geringem Maße durch Salzzug oder aufrechte Körperhaltung erhöhen (Wolff, 1968). Tierexperimentell beobachtete erstmals Dunihue (1949) nach Gabe von Mineralocorticoiden eine Abnahme der granulierten Zellen im juxtaglomerulären Apparat. Der gleiche Effekt tritt ein nach hoher Kochsalzaufnahme. Eine fast vollständige Degranulierung wird erreicht durch kombinierte Gabe von Desoxycorticosteron und NaCl (Hartroft und Hartroft, 1953).

In unserem Fall zeigt die elektronenmikroskopische Untersuchung in Übereinstimmung zu den Befunden von Bohle u. Mitarb. (1967) nicht nur eine Degranulierung, sondern auch degenerative Zellveränderungen. Die juxtaglomerulären Zellen sind verkleinert. An Stelle der spezifischen Granula enthalten sie reichlich unspezifische Granula mit meist großen Vacuolen. Ribosomen, endoplasmatisches Reticulum und Golgi-Apparate nehmen quantitativ ab. Die Basalmembranen sind verdickt, die Interzellulärräume entsprechend verbreitert. Zum Teil enthalten sie kollagene Fibrillen. Die juxtaglomerulären Zellen zeigen damit alle Merkmale einer verminderten oder sogar stillgelegten sekretorischen Aktivität. Auch die glatten Muskelfasern des Vas afferens enthalten häufig Vacuolen und unspezifische Granula von gleicher Struktur wie diejenigen der juxtaglomerulären Zellen. Da letztere von den glatten Muskelfasern des Vas afferens abstammen, verwundert es nicht, daß beide Zelltypen formal die gleichen regressiven Veränderungen entwickeln. Ursache hierfür ist für die glatten Muskelfasern der Gefäßwand die

Hypertonie, für die juxtaglomerulären Zellen der fehlende Anreiz für eine sekretorische Aktivität.

Auch die Macula densa ist in die „Atrophie“ des juxtaglomerulären Apparates mit einbezogen. Lichtmikroskopisch fällt es schwer, einigermaßen schön ausgebildete Macula densa-Formationen überhaupt zu finden. Kerne in Doppellagen kommen nie vor. Bohle u. Mitarb. (1967) versuchten, diese Atrophie der Macula densa auch quantitativ zu erfassen. Bei normalen Kontrollnieren fanden sie bei der Auszählung von 300 Glomerula 10—18%, die an Mittelstücke mit Macula densa-Formationen grenzten. Beim Conn-Syndrom wiesen nur 8—8,6% der Mittelstücke Macula densa-Formationen auf. Bei unserem Fall ergibt die Auszählung von 100 Glomerula beim Conn-Syndrom 10%, beim Bartter-Syndrom 40% Macula densa-Formationen.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß die kleine unscheinbare Zellgruppe am vasculären Pol des Glomerulums eine recht zuverlässige Aussage über die Aktivität der Funktionsachse Renin-Angiotensin-Aldosteron gestattet. Wird zusätzlich noch die Elektronenmikroskopie eingesetzt, so sollte es fast möglich sein, die entsprechenden klinisch-chemischen Laboratoriumswerte aus dem morphologischen Substrat herauszulesen.

Verdankungen. Die klinischen Angaben zum Bartter-Syndrom verdanke ich Herrn Prof. Dr. A. Prader, Direktor des Universitäts-Kinderspitals Zürich, diejenigen zum Conn-Syndrom Herrn Prof. R. Hegglin, Direktor der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Zürich, Herrn PD Dr. G. Keiser, Chefarzt der Medizinischen Abteilung des Bürgerspitals Zug und Herrn Prof. Dr. G. Mayor, Direktor der Urologischen Universitätsklinik Zürich. Die Werte der Corticosteroidbestimmungen wurden mir durch Herrn Prof. A. Labhart, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik, die Aldosteron- und Reninwerte durch Herrn Prof. W. Siegenthaler, ehemals Medizinische Universitäts-Poliklinik Zürich, zur Verfügung gestellt. Die Bestimmung des Gesamtkörperkaliums erfolgte im Labor für Dosimetrie und Strahlenschutz des Kantonspitals Zürich (Leiter: Prof. Dr. G. Joyet).

Literatur

- Barajas, L.: Development and ultrastructure of the juxtaglomerular cell granule. *J. Ultrastruct. Res.* **15**, 400—413 (1966).
- Bartter, F. C., Pronove, P., Gill, J. R., MacCardle, R. C.: Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. *Amer. J. Med.* **33**, 811—828 (1962).
- Beilin, L. J., Schittmann, N., Crane, M., Nelson, D. H.: Hypokalemic alkalosis and hyperplasia of the juxtaglomerular Apparatus without hypertension or edema. *Brit. med. J.* **1967/4**, 327—331.
- Biava, C. G., West, M.: Fine structure of normal human juxtaglomerular cells. II. Specific and nonspecific cytoplasmic granules. *Amer. J. Path.* **49**, 955—979 (1966).
- Bohle, A.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Struktur des Gefäßpols der Niere. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **43**, 219—225 (1959).
- Helber, A., Meyer, D., Schürholz, J., Wolff, H. P.: A light and electron microscopic investigation of the juxtaglomerular apparatus of the kidneys of patients with Conn's syndrome. In: *Progress in nephrology. Proceedings of the Vth Symposium of the „Gesellschaft für Nephrologie“*, 1967, S. 302—311, ed. by G. Peters and F. Roch-Ramel. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969.
- Brubacher, E. S., Vander, A. J.: Sodium deprivation and renin secretion in unanaesthetized dogs. *Amer. J. Physiol.* **214**, 15—21 (1968).
- Bryan, G. T., MacCardle, R. C., Bartter, F. C.: Hyperaldosteronism, hyperplasia of the juxtaglomerular complex, normal blood pressure, and dwarfism: report of a case. *Pediatrics* **37**, 43—50 (1966).

- Bucher, O., Reale, E.: Zur elektronenmikroskopischen Untersuchung der juxtaglomerulären Spezialeinrichtungen der Niere. I. Problemstellung und erste Beobachtungen. *Z. Zellforsch.* **54**, 167—181 (1961a).
- — Zur elektronenmikroskopischen Untersuchung der juxtaglomerulären Spezialeinrichtungen der Niere. II. Über die Macula densa des Mittelstückes. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **67**, 514—528 (1961b).
- — Zur elektronenmikroskopischen Untersuchung der juxtaglomerulären Spezialeinrichtungen der Niere. III. Die epitheloiden Zellen der Arteriola afferens. *Z. Zellforsch.* **56**, 344—358 (1962a).
- — Zur elektronenmikroskopischen Untersuchung der juxtaglomerulären Spezialeinrichtungen der Niere. IV. Die Goormaghtighschen Zellen. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **123**, 206—220 (1962b).
- Camacho, A. M., Blizzardi, R. M.: Congenital hypokalemia of probable renal origin. *Amer. J. Dis. Child.* **103**, 535—555 (1962).
- Cannon, P. J., Leeming, J. M., Sommer, S. C., Winters, R. W.: Juxtaglomerular cell hyperplasia and secondary hyperaldosteronism (Bartter's syndrome): a reevaluation of the pathophysiology. *Medicine (Baltimore)* **47**, 107—131 (1968).
- Chandra, S., Skelton, F. R., and Bernardis, L. L.: Separation of renal pressor activity by ultracentrifugation. *Lab. Invest.* **13**, 1192—1197 (1964).
- Cook, W. F.: The detection of renin in juxtaglomerular cells. *J. Physiol. (Lond.)* **194**, 73P—74P (1968).
- Pickering, G. W.: The location of renin in rabbit kidney. *J. Physiol. (Lond.)* **149**, 526—536 (1959).
- Dhom, G., Städtler, F.: Morphologische Befunde an der Nebennierenrinde bei primärem Aldosteronismus. *Virchows Arch. path. Anat. Abt. A Path. Anat.* **345**, 176—199 (1968).
- Dunihue, F. W.: The effect of bilateral adrenalectomy on the juxtaglomerular apparatus (abstract). *Anat. Rec.* **96**, 536 (1946).
- The effect of adrenal insufficiency and of desoxycorticosterone on the juxtaglomerular apparatus (abstract). *Anat. Rec.* **103**, 442 (1949).
- Edelman, R., Hartroft, P. M.: Localization of renin in juxtaglomerular cells of rabbit and dog through the use of fluorescent-antibody technique. *Circulat. Res.* **9**, 1069—1077 (1961).
- Fanconi, G., Schachenmann, G., Nüssli, R., Prader, A.: *Helv. paediat. Acta*. In Vorbereitung.
- Fisher, E. R., Masson, G. M. C.: Renal lesions in renin proteinuria. *Arch. Path.* **71**, 480—484 (1961).
- Frieden, J., Stamler, J., Hwang, W., Kuramoto, K., Katz, L. N.: Effect of chronic salt depletion on blood pressure of renal hypertensive dogs. *Amer. J. Physiol.* **168**, 500—503 (1952).
- Friedman, M., Freed, S. C., Rosenman, R. H.: Effect of potassium administration on peripheral vascular reactivity and blood pressure of potassium-deficient rat. *Circulation* **5**, 415—418 (1952).
- Goormaghtigh, N.: Les segments neuro-myoartériels juxtaglomérulaires du rein. *Arch. Biol. (Liège)* **43**, 575—591 (1932).
- Grimson, K. S.: Vascular change in renal ischemia: cell mitosis in the media of the renal arterioles. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **42**, 227—228 (1939).
- Greenberg, A. J., Arboit, J. M., New, M. I., Worthen, H. G.: Normotensive secondary hyperaldosteronism. *J. Pediat.* **69**, 719—727 (1966).
- Gross, F.: Renin und Hypertension, physiologische oder pathologische Wirkstoffe. *Klin. Wschr.* **36**, 693—706 (1958).
- Hartroft, P. M., Hartroft, W. S.: Studies on renal juxtaglomerular cells. I. Variations produced by sodium chloride and desoxycorticosterone acetate. *J. exp. Med.* **97**, 415—427 (1953).
- — Studies on juxtaglomerular cells. II. Correlation of the degree of granulation of juxtaglomerular cells with width of the zona glomerulosa of the adrenal cortex. *J. exp. Med.* **102**, 205—212 (1955).
- Newmark, L. N.: Electron microscopy of renal juxtaglomerular cells. *Anat. Rec.* **139**, 185—199 (1961).

- Hatt, P.-Y.: The juxtaglomerular apparatus. In: *Ultrastructure in biological systems*, vol. 2.: *Ultrastructure of the kidney*, S. 117—141 (A. J. Dalton and F. Haguenau, edit.). New York and London: Academic Press 1967.
- Heizmann, A., Klaus, D.: Der Einfluß von Lithiumchlorid auf die Blutdruckwirkung von Renin, Angiotensin und Noradrenalin bei Ratten. *Klin. Wschr.* **45**, 659—660 (1967).
- Janigan, D. T.: Fluorochrome staining of juxtaglomerular cell granules. *Arch. Path.* **79**, 370—375 (1965).
- Johnston, C. I., Jose, A. D.: Reduced vascular response to angiotensin II in secondary hyperaldosteronism. *J. clin. Invest.* **42**, 1411—1420 (1963).
- Katz, A. I., Epstein, F. H.: The role of sodium-potassium-activated adenosine triphosphatase in the reabsorption of sodium by the kidney. *J. clin. Invest.* **46**, 1999—2011 (1967).
- Latta, H., Maunsbach, R. B.: The juxtaglomerular apparatus as studied electron microscopically. *J. Ultrastruct. Res.* **6**, 547—561 (1962).
- Nash, F. D., Rostorfer, H. H., Bailie, M. D., Wathen, R. L., Schneider, E. G.: Renin release: relation to renal sodium load and dissociation from hemodynamic changes. *Circulat. Res.* **22**, 473—487 (1968).
- Oberling, C.: L'existence d'une housse neuromusculaire au niveau des artères glomérulaires de l'homme. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* **184**, 1200—1202 (1927).
- Hatt, P.-Y.: Etude de l'appareil juxtaglomérulaire du rat au microscope électronique. *Ann. Anat. path.* **5**, 441—474 (1960).
- Pitcock, J. A., Hartroft, P. M.: The juxtaglomerular cells in man and their relationships to the level of plasma sodium and to the zona glomerulosa of the adrenal cortex. *Amer. J. Path.* **34**, 863—883 (1958).
- — Newmark, L. N.: Increased renal pressor activity (renin) in sodium deficient rats and correlation with juxtaglomerular granulation. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **100**, 868—869 (1959).
- Pronove, P., MacCardle, R. C., Bartter, F. C.: Aldosteronism, hypokalemia and a unique renal lesion in a five year old boy. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* **51**, S. 167—168 (1960).
- Royer, P., Delaitre, R., Mathieu, H., Gabilan, J.-C., Raynaud, Cl., Pasqualini, J. R., Debris, P., Gerbeaux, S., Habib, R.: L'hypokaliémie chronique idiopathique avec hyperkaliurie de l'enfant. *Rev. franç. Étud. clin. biol.* **9**, 61—87 (1964).
- Ruyter, J. H. C.: Über einen merkwürdigen Abschnitt der Vasa afferentia in der Mäuseniere. *Z. Zellforsch.* **2**, 242—248 (1925).
- Thurau, K., Schnermann, J., Nagel, W., Horster, M., Wahl, M.: Composition of tubular fluid in the macula densa segment as a factor regulating the function of the juxtaglomerular apparatus. *Circulat. Res.* **20**, Suppl. II, 79—90 (1967).
- Tigerstedt, R., Bergman, P. G.: Niere und Kreislauf. *Skand. Arch. Physiol.* **8**, 223—271 (1898).
- Tobian, L., Tomboulion, A., Janecek, J.: The effect of high perfusion pressure on the granulation of juxtaglomerular cells in an isolated kidney. *J. clin. Invest.* **38**, 605—610 (1959).
- Turgeon, C., Sommers, S. C.: Juxtaglomerular cell counts and human hypertension. *Amer. J. Path.* **38**, 227—241 (1961).
- Vander, A. J.: Control of renin release. *Physiol. Rev.* **47**, 359—382 (1967).
- Luciano, J. R.: Neural and humoral control of renin release in salt depletion. *Circulat. Res.* **20**, Suppl. II, 69—75 (1967).
- Werning, C., Baumann, K., Weidmann, P., Gysling, E., Siegenthaler, W.: Die Plasmarenin-inaktivität bei dekompensiertem und nicht-dekompensiertem Diabetes insipidus. *Schweiz. med. Wschr.* **99**, 661—668 (1969).
- WOLFF, H. P.: Aldosteron in clinical medicine. *Acta endocr. (Kbh.), Suppl.* **124**, 65—86 (1968).
- Zimmermann, K. W.: Über den Bau des Glomerulums der Säugerniere. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **32**, 177—278 (1933).

Dr. Werner Wegmann
Pathologisches Institut der Universität
Schmelzbergstr. 12
CH-8000 Zürich