

Endokrine Faktoren bei der experimentellen renalen Hypertonie

Autor(en): **Bein, H.J. / Desaulles, P.A. / Loustalot, P.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche**

Band (Jahr): **14 (1958)**

Heft 3-4

PDF erstellt am: **26.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307372>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus den Forschungslaboratorien der CIBA Aktiengesellschaft, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

Endokrine Faktoren bei der experimentellen renalen Hypertonie

Von H. J. Bein, P. A. Desaulles und P. Loustalot

In einer ersten Arbeit (1) unterschieden wir bei der sogenannten renalen Hypertonie der Ratte zwischen Faktoren, die eine Blutdruckerhöhung verursachen, und solchen, die mesenchymale Reaktionen hervorrufen, wobei diese nicht mit den druckerhöhenden gekoppelt sein müssen. Dabei war die Rolle sexualspezifischer Einflüsse unverkennbar. Neben der histologischen Untersuchung verschiedener Gefäßgebiete wurde versucht, mit Hilfe der Fremdkörper-Granulom-Methode (4) die allgemeine Reaktivität des Mesenchyms zu bestimmen. Diese war bei hypertonen, einseitig nephrektomierten Weibchen abhängig vom Verlauf der Hypertonie signifikant gesteigert. Bei nicht-hyperton gewordenen Tieren war die Steigerung nur angedeutet.

In Weiterverfolgung dieser Untersuchungen fand sich bei entsprechenden Versuchsgruppen von Männchen keine Steigerung, sondern eine Hemmung der entzündlichen Fremdkörper-Reaktion, so daß geschlechtsbedingte Unterschiede auch in diesem Falle deutlich sind. Da Gefäßläsionen bei Männchen im allgemeinen häufiger und schwerer sind als bei Weibchen, wird durch die Granulom-Methode offenbar nur ein Teilfaktor der mesenchymalen Reaktivität erfaßt.

Bei der offensichtlichen Bedeutung extrarenaler Faktoren stellt sich die Frage ihrer Isolierung:

Die Exstirpation der kontralateralen Niere beschleunigt nicht nur die Hochdruckentwicklung bei Männchen und Weibchen, erhöht die systolischen Druckmaxima, verstärkt das Ausmaß der pathologischen Gefäßveränderungen, sondern führt auch zu einer qualitativen Änderung des Hochdrucks (1). Wir führten deshalb unsere Untersuchungen über den Einfluß verschiedener endokriner Organe vorerst an Tieren durch, die allein durch Einengen einer Nierenarterie hyperten geworden waren. In dieser Mitteilung resümieren wir unsere Beobachtungen nach Ablatio der Gonaden, der Samenblasen und der Parathyreoidea, wobei als Kriterien vorerst nur die Hypertonieentwicklung und das Ausmaß der histologischen Gefäßveränderungen benützt werden sollen.

Methodik

Alle Versuche wurden an weißen, geschlechtsreifen Ratten, die zu Beginn der Versuche 140–160 g wogen, durchgeführt.

Hypertonie wurde – analog dem Vorgehen von *Wilson* und Mitarb. (6) – durch Einengen der linken Nierenarterie mit einer feinen Silberklammer ausgelöst (Details siehe 1).

Für die Untersuchung wurden je etwa 100 männliche und weibliche parathyreoidektomierte und je 50 männliche und weibliche gonadektomierte und 50 Tiere nach Samenblasenexstirpation verwandt.

Gonadektomie und Samenblasenexstirpation wurden zugleich mit Parathyreoidektomie 3 Tage vor der Nierenoperation durchgeführt. Jede die Gesamtdauer des Versuches überlebende Ratte (165–169 Tage nach Anlegen der Nierengefäßklammer) wurde pathologisch-anatomisch untersucht. Für die Bewertung wurden die histologischen Befunde der Nebennieren, der Nieren, der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse, der Mesenterialgefäße, der Aorta und des Myokards herangezogen (Details: 1). Derart wurden 45 männliche und 41 weibliche gonadektomierte sowie 65 männliche und 71 weibliche parathyreoidektomierte Tiere und 38 Ratten ohne Samenblase histologisch durchuntersucht.

Der Erfolg der Parathyreoidea-Exstirpation wurde durch systematische mikroskopische Durchmusterung der Schilddrüse und ihrer Lage gesichert. Bei 8 weiblichen Tieren fanden sich histologisch noch vereinzelt Zellen der Nebenschilddrüse; diese Tiere wurden deshalb ausgeschieden.

Das Festsetzen der Grenze zwischen «normotonem» und «hypertonem» Tier bleibt bis zu einem gewissen Grad willkürlich: In unseren Versuchen wählten wir sie bei 160 mm Hg; dieser Wert ist so weit oberhalb der Schwankungen der nicht-operierten Rattenpopulation, daß Ratten mit 160 mm Hg und mehr als sicher hyperten bezeichnet werden können (1). Er kann jedoch zu hoch sein, wenn es gilt, lediglich Entwicklungstendenzen zu erfassen. Wir haben deshalb jeweils dieselben Auswertungen durchgeführt, indem wir einen Anstieg des systolischen Druckes um 30 mm Hg – wobei jedoch ein Mindestwert von 130 mm Hg erreicht sein mußte – ebenfalls bewerteten. Mit beiden Berechnungsarten ergaben sich nun grundsätzlich übereinstimmende Resultate.

Ergebnisse und Diskussion

In unserer Versuchsreihe erfolgt die Hypertonieentwicklung nach Samenblasenexstirpation früher als bei Nicht-Operierten. Bei gonadektomierten Männchen ist sie im Vergleich zu normalen Tieren ebenfalls etwas beschleunigt. Man könnte deshalb vermuten, daß Gonadektomie

Tabelle

	Grad und Häufigkeit histopathologischer Gefäßläsionen	Tendenz der Hypertonieanfälligkeit
♂ Nach Exstirpation der Gonaden der Samenblasen der Parathyreoidea	++ (—) ++ + +	} Steigerung
♀ Nach Exstirpation der Gonaden der Parathyreoidea	+ ++ +	} Abschwächung

die Hochdruckentwicklung sekundär über die Samenblase oder vielleicht auch andere Adnexorgane beeinflußt. Parathyreoidektomie ergibt keine wesentlichen zeitlichen Verschiebungen, bewirkt jedoch – gleich wie das Entfernen der Hoden und Samenblasen – eher Steigerung der Hypertonieanfälligkeit.

Bei weiblichen Ratten bewirken Gonadektomie und Parathyreoidektomie im Gegensatz zu den Männchen Tendenz zur Hemmung oder zur Retardierung der Hypertonieentwicklung.

Das Entfernen der Gonaden einerseits und der Parathyreoidea andererseits ergibt somit bei jungen, jedoch geschlechtsreifen Ratten eine Änderung der Hypertonieanfälligkeit, eine Änderung, deren Tendenz sich bei Männchen und Weibchen verschieden auswirkt. Vielleicht würde Kastration juveniler, noch nicht geschlechtsreifer Tiere noch stärkere Auswirkungen bedingen. Andererseits wäre auch zu prüfen, ob sich durch Wegnahme solcher endokriner Organe zu einem anderen Zeitpunkt der Hypertonie-Entwicklung wieder andere Tendenzen ergeben würden.

Die Entwicklung der mikroskopisch feststellbaren Gefäßschäden wird durch das Entfernen der Gonaden bzw. der Adnexorgane ebenfalls verändert (siehe Tab.), jedoch unabhängig von jeder Änderung der Hypertonieanfälligkeit:

Bei männlichen Tieren ist das Ausmaß der Gefäßläsionen stärker als bei weiblichen; überdies sind Sklerosierungen viel häufiger anzutreffen (1). Ovariectomie verstärkt den Grad und die Häufigkeit der Gefäßläsionen, so daß deren Ausmaß etwa normalen, renal hypertonen Männchen entsprechen würde. Während Gonadektomie bei den weiblichen Ratten die pathologisch-anatomischen Läsionen verstärkt, bleibt sie bei Männchen in dieser Beziehung ohne wesentliche Einwirkung.

Überraschenderweise ist das Ausmaß der Gefäßschädigungen bei Tieren ohne Samenblase nun sehr wesentlich eingeschränkt, und zwar nicht

nur im Vergleich mit nicht-operierten hypertonen, sondern auch mit gonadektomierten Ratten; Sklerosierungen finden sich nur bei einzelnen Tieren und nur in leichtem Grade. Bei diesen Ratten ohne Samenblasen läßt sich eine weitere auffallende und diese Versuchsgruppe auszeichnende Tatsache erheben: Während Häufigkeit, Verteilung und Schwere der Gefäßschädigung im Einzelfall unabhängig von der Hochdruckentwicklung sind, sind die Gefäßschäden nach Ablatio der Samenblasen mit dem Druckverlauf gekoppelt. So besteht jeweils eine positive Korrelation zur Hochdruckdauer, zur durchschnittlichen und zur maximalen systolischen Druckhöhe sowie zur Schnelligkeit der Hypertonie-Entstehung. Da alle Versuche 24 Wochen nach der Nierenoperation beendet wurden, so fragt es sich, ob eine das Maximum von 24 Wochen übersteigende Hochdruckdauer bei diesen Tieren ebenfalls zu denselben schweren Gefäßschäden führen würde, die in der Regel bei männlichen Ratten beobachtet werden. Weiterhin ist die Absterberate außerordentlich gering, da von 42 die Operation überlebenden Tieren nur 4, und zwar in der 22. bis 24. Woche, starben. Falls zwischen diesem Befund und den relativ zurücktretenden Gefäßschäden ein ursächlicher Zusammenhang bestehen sollte, dann wäre die Bedeutung der Dissoziierung von Hypertonus und pathologischer Läsion eindrucklich. Wie oben beschrieben wurde, beeinträchtigt die Entfernung der Samenblasen die Hochdruckentstehung keinesfalls. Die fehlende Gefäßreaktion kann daher nicht auf einen nur leichten Hypertonus zurückgeführt werden. Da Entfernen allein der Gonaden die Gefäßläsionen nicht oder nicht wesentlich beeinflußt, muß der festgestellte Einfluß der Samenblasenexstirpation auf Faktoren beruhen, die der Steuerung der Gonaden nicht unterworfen sind. Weiterhin ist ersichtlich, daß die Ausbildung der pathohistologischen Gefäßveränderungen durch Umstände determiniert wird, die durch die üblichen Kriterien der Hypertoniefeststellung und des Druckverlaufes nicht oder nur ungenügend erfaßt werden und die mit dem Hochdruck nicht gekoppelt sein müssen.

1956 hoben *Lehr* und *Martin* (3) die Rolle der Parathyreoidea bei einer bestimmten Form renaler Hypertonie hervor. Sie zeigten überdies, daß Überdosierung von Cortexon nur in Gegenwart der Parathyreoidea zu Hochdruck und den charakteristischen Gefäßveränderungen führt. Die histologische Examination unserer parathyreoidektomierten männlichen sowie weiblichen Ratten ergab keine Verringerung der Gefäßschäden. In Übereinstimmung mit Literaturangaben (Übersicht siehe 5) fanden sich in eigenen Versuchen an 100 adrenalektomierten Männchen und 120 Weibchen nur dann hypertone Werte, sofern die Nebennieren regenerierten. Wenn auch für die Entwicklung der renalen Hypertonie

funktionierende Nebennieren notwendig sind, so kann deren Rolle – wenigstens bei der von uns gewählten experimentellen Form – unter der Annahme einer allgemeinen Gültigkeit der Befunde von *Lehr* nicht darin bestehen, vermehrt Cortexon auszusecheiden; es kann auch nicht angenommen werden, daß die Gefäße gegenüber Cortexon sensibilisiert würden. Ähnliche Überlegungen gelten für Aldosteron, da Gefäßschäden bei Aldosteron-Überdosierung (2) weit geringer sind als bei renal hypertonen, parathyreoidektomierten Ratten. Unsere Annahme deckt sich mit Überlegungen von *Wilson* und *Ledingham* (7), die ebenfalls keine Überproduktion eines gefäßaktiven Nebennierenstoffes annehmen, die aber andererseits eine gestörte Kapazität der Nieren zur Inaktivierung solcher Nebennierenstoffe postulieren. Es ist somit eine Dysregulation zwischen Niere und Nebenniere zu vermuten. Dabei muß auch der absolute oder relative Mangel eines oder mehrerer Nebennierenstoffe, die besonders für die Regulation und Ausscheidung des für die Hypertonie-Entwicklung wichtigen Natrium verantwortlich sein könnten, in Betracht gezogen werden.

Zusammenfassung

1. Bei der sogenannten renalen Hypertonie der geschlechtsreifen Ratte können die Faktoren, die eine Blutdruckerhöhung verursachen, von solchen, die mesenchymale Reaktionen hervorrufen, experimentell unterschieden werden.

2. Häufigkeit, Verteilung und Schwere der Gefäßschädigung müssen nicht von der Hochdruckentwicklung abhängig sein.

3. Gefäßläsionen sind im allgemeinen bei Männchen häufiger und schwerer als bei Weibchen.

4. Gonadektomie verändert bei Männchen das Ausmaß der histopathologischen Läsionen nicht, verstärkt sie jedoch bei Weibchen, obwohl die Hochdruckentwicklung in entgegengesetztem Sinne beeinflußt wird.

5. Im Gegensatz zur Gonadektomie sind die Gefäßläsionen bei Tieren ohne Samenblasen eindrucklich verringert. Die vorhandenen Schäden sind nur bei dieser männlichen Versuchsgruppe mit dem systolischen Hochdruckverlauf gekoppelt.

6. Parathyreoidektomierte männliche und weibliche Ratten weisen keine Verringerung der Gefäßschäden auf.

7. An Hand der von *Lehr* postulierten Korrelation zwischen der Nebenschilddrüse und einzelnen Nebennierenstoffen wird die Rolle der Nebenniere diskutiert.

Résumé

1. Il est possible, au cours de la soit-disant hypertension rénale du rat adulte, de différencier expérimentalement les facteurs responsables de l'hypertension de ceux produisant des réactions du mésenchyme.

2. Le nombre, la répartition et la gravité des lésions vasculaires ne sont pas nécessairement liés au développement de l'hypertension.

3. Les lésions vasculaires sont, en général, plus fréquentes et plus graves chez les mâles que chez les femelles.

4. L'ablation des gonades ne modifie pas chez les mâles l'étendue des lésions histopathologiques, mais au contraire, les augmente chez les femelles bien que la gonadectomie agisse chez celles-ci en sens inverse sur le développement de l'hypertension artérielle.

5. L'ablation des vésicules séminales diminue au contraire d'une manière frappante le nombre des lésions vasculaires. Les animaux mâles de ce groupe sont les seuls chez lesquels il est possible d'établir une corrélation entre l'apparition des lésions vasculaires et l'augmentation de la pression systolique.

6. Sur les rats parathyroéoprives, tant mâles que femelles, il n'est pas possible de mettre en évidence une réduction du nombre de lésions vasculaires.

7. On discute le rôle des surrénales sur la base des corrélations postulées par *Lehr* entre les parathyroïdes et les surrénales.

Riassunto

1. È possibile distinguere sperimentalmente nel corso della cosiddetta ipertonia renale del ratto maturo i fattori responsabili per l'aumento della pressione arteriosa da quelli producenti reazioni mesenchimali.

2. Frequenza, distribuzione e gravità delle lesioni vascolari non sono necessariamente dipendenti dall'aumento della pressione arteriosa.

3. Queste lesioni sono generalmente più frequenti e più gravi nei maschi che non nelle femmine.

4. La castrazione non modifica la gravità delle lesioni istopatologiche nei maschi nel mentre che l'aumenta nelle femmine; ciò nonostante il decorso della pressione arteriosa è modificato in senso inverso.

5. In contrasto ai maschi castrati quelli dopo ablazione della vescica seminale mostrano una netta riduzione delle lesioni vascolari. Soltanto in questo gruppo esiste un parallelismo tra l'aumento della pressione arteriosa e la gravità delle lesioni vascolari.

6. Le lesioni vascolari non sono soppresse o diminuite sia in maschi, sia in femmine dopo ablazione della paratiroidea.

7. Si discute l'importanza inerente ai reni ed alle ghiandole surrenali in rapporto alla correlazione postulata da *Lehr* tra la paratireoidea ed alcuni prodotti delle ghiandole surrenali.

Summary

1. In sexually mature rats with so-called renal hypertension, it is possible to distinguish experimentally between factors which cause a rise in blood pressure and factors which provoke mesenchymal reactions.

2. The incidence, distribution and severity of the vascular damage are evidently not dependent upon the development of the hypertension.

3. Vascular lesions are in general more frequent and more severe among male than among female animals.

4. Gonadectomy does not alter the extent of the histopathological lesions in males, but aggravates them in females, although it has the opposite effect on the development of hypertension.

5. In contrast to gonadectomy, the vascular lesions in animals with no seminal vesicles are markedly attenuated. Only in this group of male animals is there a direct parallel between the damage sustained and the course of the systolic hypertension.

6. No diminution in vascular damage was apparent in parathyroidectomized male and female rats.

7. The role of the adrenals is discussed in reference to *Lehr's* theory that a correlation exists between the parathyroid glands and certain adrenal substances.

1. *Bein, H. J., Desaulles, P. A. and Loustalot, P.*: *Experientia* **13**, 130 (1957). – 2. *Gross, F., Loustalot, P. und Meier, R.*: *Acta Endocr. (Kbh.)* **26**, 417 (1957). – 3. *Lehr, D. and Martin, C. R.*: *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **93**, 596 (1956). – 4. *Meier, R., Schuler, W. und Desaulles, P.*: *Experientia* **6**, 469 (1950). – 5. *Wakerlin, G. E.*: *Physiol. Rev.* **35**, 555 (1955). – 6. *Wilson, C. and Byrom, F. B.*: *Lancet* **236**, 136 (1939). – 7. *Wilson, C. and Ledingham, J. M.*: *Proc. 3rd Int. Congr. Internal Medicine, Stockholm 1954*, p. 86.

Diskussion:

F. Büchner (Freiburg i. Br.): *Goldblatt* hat schon 1938 gezeigt, daß für die Entstehung der Arterienwandveränderungen bei Ischämisierung der Niere die diastolische Blutdruckerhöhung entscheidender ist als die systolische. Alle weiteren Beobachtungen haben ihn bestätigt. So ergibt sich die Frage, ob bei den Ratten mit normalem systolischem Blutdruck, die Arterienwandveränderungen gezeigt haben, der *diastolische* Blutdruck erhöht war. Auch ist zu fragen, wie hoch in dem Kollektiv mit statistisch normalem systolischem Blutdruck nach Ischämie der Niere die systolischen Blutdruckwerte *vor dem Versuch* waren und welchen Anstieg des systolischen Blutdruckes sie innerhalb der statistischen Norm erfahren haben.

H. J. Bein (Schlußwort): Wir sind auch der Meinung, daß der diastolische Druck entscheidender ist als der systolische (*Bein* u. Mitarb. [1]). Leider existiert bei der Ratte keine Methode zur diastolischen Blutdruckbestimmung, die für große und langdauernde

Versuchsreihen geeignet wäre. Es erscheint jedoch wenig wahrscheinlich, daß bei den Tieren mit Gefäßläsionen, die keine wesentliche systolische Druckerhöhung und keine klinisch erfaßbare Kreislauf-Insuffizienz zeigten, nur der diastolische Druck allein erhöht sein sollte. Die Blutdruckwerte vor jedem Eingriff betragen für Weibchen 116 ± 9 mm Hg, für Männchen 112 ± 9 mm Hg (Lit. s. o.).