

## **2. Literaturübersicht**

### **2.1. Niere**

#### **2.1.1. Bau und Funktion der Niere**

Die Niere ist eine paarig angelegte, zusammengesetzte tubulöse, exkretorische Drüse. Hauptfunktionen der Niere sind die Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen und die Regulierung des Wasser- und Elektrolytgehaltes (SMOLLICH und MICHEL 1992), beruhend auf dem Mechanismus von Filtration, Reabsorption und Sekretion.

Dabei werden die Nieren ohne Unterbrechung von einer Blutmenge durchströmt, die etwa 20 % des vom Herzen in die Aorta abgegebenen Blutes entspricht (NICKEL et al.1995), wobei die Blutverteilung von Rinde und Mark ungleich ist. Diese hohe spezifische Durchblutung ist größer als die der meisten übrigen Organe (SCHEUNERT und TRAUTMANN 1987, KOCH und BERG 1990). Von der gesamten Nierendurchblutung erhält die Rinde ca. 90 % und das Mark ca. 10 % (SILBERNAGL und DEPOPOULOS 1991). Nach KOLB (1989) liegt die relative Nierendurchblutung bei unseren Haustieren in enger Beziehung zur Körperoberfläche. Die absolute Blutmenge, die innerhalb 24 Stunden durch beide Nieren strömt, beträgt 705 Liter beim Hund, 1005 Liter beim Schwein, 4500 Liter beim Rind und 6600 Liter beim Pferd.

Die Niere ist in den Cortex (Rinde) und die Medulla (Mark) unterteilt. Die grundlegende Baueinheit der Niere stellt das Nephron dar, welches aus einem Nierenkörperchen (Malpighisches Körperchen) und einem Tubulussystem besteht und eng mit dem blutführenden System verbunden ist. Das Nierenkörperchen besteht aus einem Knäuel parallel geschalteter Kapillarschlingen(COENEN 1989, MOSIMANN und KOHLER 1990), dem Glomerulus, welches in die doppelwandige Bowmansche Kapsel eingestülpt ist. Damit entsteht ein parietales und viszerales Blatt dieser Kapsel. Zwischen beiden liegt der Bowmansche Kapselraum, in den der Primärharn abfiltriert wird (LIEBICH 1999).

Aus dem Harnpol der Bowmanschen Kapsel geht das Hauptstück hervor, welches sich in die dem Nierenkörperchen nahe gelegene Pars contorta und in die gestreckt markwärts verlaufende Pars recta unterteilt. Aus der Pars recta geht das, bei Schwein und Rind verhältnismäßig lange, dünnkalibrige Überleitungsstück hervor (SMOLLICH und MICHEL 1985), welches sich zunächst weiter markwärts bewegt und dann, einen engen Bogen beschreibend, wieder rindenwärts richtet. An diesen Endteil der Schleife schließt sich über die

Pars recta des Mittelstücks eine weitere, dem Nierenkörperchen sehr nahe gelegene Pars contorta II an, um schließlich über das sich im Kaliber ständig vergrößernde Sammelrohrsystem der Nierenpapille (Rind, Schwein) zuzustreben.

Eine besondere Struktur zur Regulation des Blutdruckes, der  $\text{Na}^+$ -Konzentration und der Kontrolle der Durchblutung des Glomerulus stellt der juxtaglomeruläre Apparat dar. Dieser am Gefäßpol des Nierenkörperchen lokalisierte Komplex besteht aus der Macula densa, den epitheloiden Zellen und den extraglomerulären Mesangiumzellen (Goormaghtigh-Zellen).

Die Macula densa, eine modifizierte Epithelzellplatte, wirkt als Chemorezeptor für die  $\text{Na}^+$ -Ionenkonzentration, welche bei Erhöhung anliegende Polkissen (epitheloide Zellen) mit ihren kontraktilen Myosinfilamenten und dichten Granula anregt, die Protease Renin freizusetzen (LIEBICH 1999).

Dabei soll nach KOHLHARDT und VOTH (1963) die Granulierung der Polkissen im direkten Verhältnis zur Reninausschüttung stehen.

Durch diese Enzymfreisetzung wird das blutdruckregulierende Angiotensin-System aktiviert, welches die renale Durchblutung der Niere reduziert und die Natriumkonzentration im Harn über die glomeruläre Filtrationsrate vermindert.

Der vaskuläre Teil des Nephrons besteht aus einer Arteriole, dem Vas afferens, aus dem sich der Glomerulus entwickelt und einer heraustretenden Arteriole, dem Vas efferens.

Nach BICKHARDT (1992) unterliegt die glomeruläre Filtration einer gewissen Autoregulation. Die Steuerung der Nierenrindendurchblutung erfolgt durch Signale von Barorezeptoren in den Vasa afferentia und von Baro- und Chemorezeptoren in den Maculae densae des juxtaglomerulären Apparates, welche direkt auf die Vasa afferentia wirken und unabhängig von äußeren nervalen und humoralen Signalen sind. Durch sie werden im physiologischen Blutdruckschwankungsbereich der renokortikale Blutfluß, der effektive Filtrationsdruck und die glomeruläre Filtrationsrate konstant gehalten.

Dabei ist die Größe der glomerulären Filtrationsrate eine Funktion des effektiven Filtrationsdruckes, der durch den Blutdruck in den Nierenkapillaren, den hydrostatischen Druck im Bowmanschen Kapselraum sowie den onkotischen Druck der Plasmaproteine bestimmt wird (NICHELMANN 1991).

Kompensatorisch kommt es bei pathologischen Nephronenuntergängen mit Abnahme des Gewebedruckes und gleichbleibenden kortikalen Blutdruck zur Steigerung des effektiven Filtrationsdruckes in benachbarten intakten Glomeruli, welche mit Hypertrophie und Erhöhung des Filtrates reagieren.

Bei stark erniedrigtem Blutdruck in pathologischen Situationen (Schock) versagt jedoch die Autoregulation der Nierenrindendurchblutung (BICKHARDT 1992).

Die Nephrogenese verläuft nach SMOLLICH (1985) von der Vorniere (Pronephros), als erste Anlage, über die, bei einem Teil der Säugetiere (Rind, Schaf, Schwein, Pferd, Katze) vorübergehend funktionierende, embryonale Urniere (Mesonephros) zur Anlage der Nachniere (Metanephros). In dieser Phase entwickelt sich aus dem mesenchymalen Nachnierenblastem das harnbereitende Nephron.

Durch Eindringen des Urnierenganges (Ureterknospe) und anschließender Sprossung werden primäre Sammelröhren gebildet, welche sich weiter verzweigen und aufspalten. Durch diesen Prozeß wird das metanephrogene Blastem angeregt, sog. Epithelbläschen (Protonephrone) auszubilden, welche die Grundlage zur Ausbildung der tubulären harnbereitenden Nephronenanlage bildet.

Unterbleibt auf diesem Weg der Schwund der trennenden Epithelschranken, so entwickelt sich daraus das pathologisch-anatomische Bild der Zystenniere.

EISENBRANDT und PHEMISTER (1979) beschrieben diesen Vorgang der Nephrogenese anhand von Untersuchungen an Hundenieren und wiesen auf die speziebedingte, zeitliche Varianz des Abschlusses der Neubildung von Nephronen hin.

Bis zum Alter von 8 Tagen war eine subkapsuläre nephrogene Zone nachweisbar, welche in der Lage ist, neue Nephrene und interstitielles Gewebe zu bilden. In dieser Schicht wurden unterschiedliche Entwicklungsstadien von Nephronen gefunden, und unter dieser nephrogenen Zone waren unterschiedlich ausgereifte Nierenkörperchen nachweisbar.

Das korpuskuläre Volumen pro Nephron stieg zwischen 14. und 200. Tag dabei um 249 %. Im gleichen Zeitraum stieg das tubuläre Volumen pro Nephron um 303 %. Obwohl sich die wachsende Niere anatomisch von der adulten Niere unterscheidet, hält das einzelne Nephron während des Wachstums stets ein Gleichgewicht zwischen korpuskulärem und tubulärem Volumen aufrecht.

EVAN et al. (1984) konnten mit Hilfe von Scanner-Elektronenmikroskopen die Nierenentwicklung und Nephronentwicklung bei Hunden untersuchen. Bereits der Mesonephros besitzt nach Angaben der Autoren zahlreiche Nephrene mit jeweils einem Glomerulus, einem proximalen und distalen Tubulus und einem Sammelrohr, welcher in den Wolffschen Gang (mesonephrischer Gang, Urnierengang) mündet.

Der Mesonephros hat keine kortikalen und medullären Regionen. Zusätzlich zu den Strukturen entwickelt sich im Mark des Metanephros der tubuläre Abschnitt (Henlesche Schleife) und der dicke aufsteigende Ast.

Zur pränatalen Nephrogenese des Menschen und verschiedener Tierarten gibt es zahlreiche Mitteilungen, welche sich in der Tendenz ihrer Aussagen vielfach gleichen.

Bei den Untersuchungen zur Biomorphose verschiedener Organe beim Schwein unterstreicht WESEMEIER (1986) die Reduktion der morphologischen Heterogenität der Niere nach der Geburt. Dabei sind die juxtamedullären Partien weiter ausdifferenziert als die subkapsulären (OLBING 1978). Kurz vor der Geburt sind von den kapselnahen Nephronen lediglich 22 % an der Filtration beteiligt, wonach es am 3. Lebenstag bereits 98 % sind.

Bis zu einem Alter von 3 Wochen werden Nephronen kontinuierlich weitergebildet (FRIIS 1980).

Die glomeruläre Filtrationsrate nimmt in den ersten Lebenswochen deutlich zu, wobei die Steigerung eher hämodynamisch als durch morphologische Reifung verursacht wird (ALT et al. 1981). Die postnatale Zunahme beruht auf einer Vergrößerung der Filtrationsfläche, des Blutflusses, des effektiven Ultrafiltrationsdruckes in den Glomeruli sowie der erhöhten Permeabilität in den Basalmembranen (SPITZER u. BRANDIS 1974).

Nach LIEBICH (1999) besteht der glomeruläre Filterapparat aus dem Kapillarendothel, der Kapillarbasalmembran und den Podozyten mit den Schlitzmembranen. Durch die 70-100 nm großen Poren des Kapillarendothels werden zelluläre Bestandteile des Blutes sowie größere Moleküle des Blutes zurückgehalten. Die Kapillarbasalmembran stellt eine kontinuierliche Grenzschicht dar, welche den Übertritt von hochmolekularen Plasmasubstanzen mit einem Durchmesser größer als 10 nm verhindert. Die Schlitzmembran zwischen den anliegenden Podozyten ist nur für Stoffe kleiner als 7,5 nm passierbar.

DLOUHA et al. (1976) untersuchten die glomeruläre Filtrationsrate der einzelnen Nephronen in der superfiziellen, interkortikalen und juxtamedullären Zone bei 20, 40 und 60 Tage alten Ratten. Dabei konnte auf Grundlage der dargelegten Daten auf die zunehmende Rolle der superfiziellen Nephronen hingewiesen werden.

Nach den Untersuchungen zur Nephronausreifung von EVAN et al. (1984) hat das glomeruläre viszerale Epithel ursprünglich die Form von Säulen und verändert sich schließlich zur kuboiden Schicht mit fußartigen Fortsätzen. Das Endothel beginnt als Doppelschicht mit minimalen Fenstern. Mit zunehmender Ausreifung bildet sich eine einfache Schicht mit vielen

großen Löchern. Die Ausreifung des proximalen Tubulus ist durch die Veränderung der apikalen Mikrovilli und die Fältelung der lateralen und basalen Zelloberflächen gekennzeichnet. Zu den quantitativen und morphometrischen Parametern wurden in der Vergangenheit zahlreiche Untersuchungen durchgeführt. TORHORST et al. (1975) zeigten hochsignifikante Veränderungen von Nierenrindenparametern bei verschiedenen menschlichen Altersgruppen (1 Monat bis 75 Jahre) auf. Dabei wird die Zunahme der Nierenmasse durch das Tubuluswachstum begründet (FETTERMANN et al. 1965; DARMADY et al. 1973; DUNNILL und HALLEY 1973), welche die Glomeruli auseinanderdrängt und zu einer Abnahme der Glomerulidichte auf ein Zehntel seines Ausgangswertes führt.

Innerhalb des Untersuchungszeitraumes konnte keine Vermehrung der Nephronenanzahl festgestellt werden.

Intraglomerulär stieg das Mesangiumvolumen während des Lebens um 60 % an (WEHNER 1968). Die Gesamtkernanschnittszahl pro Glomeruluseinheitsfläche sinkt auf ein Drittel des Ausgangswertes, welches auf die Imbalance zwischen der Vergrößerung des Glomeruluseinzelvolumens um etwa 700 % und der Zunahme der Kernzahl pro Einzelglomerulus um lediglich 280 % zurückzuführen ist.

Abschließend fordern die Autoren bei der quantitativen Beurteilung von glomerulären Nierenerkrankungen den Vergleich mit gleichaltrigen Kontrollen.

NYENGAARD und BENDTSEN (1992) fanden beim Menschen positive, signifikante Korrelationen zwischen dem Alter und der Nierenmasse, sowie negative signifikante Korrelationen zwischen Alter und Glomerulianzahl. Zusätzlich korreliert die Körperoberfläche eines Individuums positiv mit seiner Stoffwechselrate. Die Glomerulianzahl ist dabei unabhängig von seiner Stoffwechselrate.

MOORE et al. (1993) untersuchten postmortem mit Hilfe von Computersystemen die Glomerulusfläche, den Umfang und den mittleren maximalen glomerulären Durchmesser von 114 Kindern unter 16 Jahren, welche bei Unfällen starben und vorher gesund waren. Die geschätzte Glomerulusfläche für Neugeborene beträgt  $7934 \mu\text{m}^2$ , welche sich bei einem 8 %igen Anstieg pro Jahr auf  $18219 \mu\text{m}^2$  im 15. Lebensjahr vergrößert.

Der mittlere maximale glomeruläre Durchmesser bei Neugeborenen wird auf  $112 \mu\text{m}$  geschätzt und erhöht sich bis zum 15. Lebensjahr auf  $167 \mu\text{m}$ .

Dabei korreliert die Größe der Glomeruli eher mit dem Alter als mit der Körpergröße, der Körpermasse oder dem Körpermasseindex.

Neben vielen anderen Nierenuntersuchungen u.a. von NASH und EDELMANN (1973) beim Menschen; EISENBRANDT und PHEMISTER (1979) und EZILIUS (1990) beim Hund; MAGASSA (1983); HACKBARTH et al.(1987) und SCHOELER (1987) bei Mäusen; FRANKE (1985) bei Hamstern; HAGEMANN und GUNTER (1986) bei Ratten; RIEGER (1989), MÖLLER (1994) und TILCH (1998) bei Schweinen; GENSICKE (1996) beim Meerschweinchen; GENSCHOW (1997) bei Rehen; NIETZ (1997) bei Kaninchen; STARKE (1997) bei Schafen und WAGNER (1997) bei Kälbern wurde auch in dieser Arbeit bestätigt, daß die Glomeruli der inneren Nierenrinde signifikant größer als die der mittleren und äußeren Rinde sind. Dabei besitzen weibliche Kinder größere Glomeruli als männliche in diesem Altersbereich.

HACKBARTH et al.(1987) hingegen konnten bei Mäusen feststellen, daß die Männchen neben einem geschlechtsspezifischen Unterschied in der Nierenmasse (HACKBARTH und HACKBARTH 1981) auch im Vergleich zur Körper- oder Nierenmasse große glomeruläre Durchmesser aufweisen. REMUZZI et al. (1988) konnten in ihren Untersuchungen diese geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Glomerulidurchmesser nicht bestätigen.

Laut THIESSEN (1976) besteht für das Schwein hinsichtlich der absoluten und relativen Nierenmasse keine signifikante Geschlechtsabhängigkeit.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch WAGNER (1997) bei Kälbern, wobei hier wiederum die männlichen gegenüber den weiblichen Kälbern signifikant größere Glomeruli aufweisen.

TILCH (1998) fand bei der Untersuchung von 100 weiblichen Schweinen der Rasse Piétrain und Deutsches Edelschwein, daß die Dichte der NK im Alternsgang in beiden Nierenrindenzonen abnimmt und die Größe der NK und Glomeruli zunimmt (RIEGER 1989, MÖLLER 1994). Dabei weisen die Pi gegenüber den Dt. ES in jeder Altersstufe die größeren NK- und Glomeruliwerte auf. TILCH (1998) vermutet, daß die Schweine der Rasse Pi einen höheren Blutdruck haben als die Schweine der Rasse Dt. ES und sieht darin die Ursache für die hohe Belastungsempfindlichkeit der Pi. Gestützt werden seine Vermutungen durch Untersuchungsergebnisse von MATTHIAS et al. (1974), FINKE (1988), MÖLLER (1994) und GROSCHKE (1996).

MONAGHAN et al. (1986) führten eine Untersuchung über die Altersveränderungen in der Rinderniere durch. Untersucht wurden neugeborene Kälber und 2,5 bis 3 Jahre alte Bullen sowie Kühe ohne Abnormalitäten bei den Harnuntersuchungen.

Lichtmikroskopische, Immunfluoreszenz- und elektronenmikroskopische Analysen ergaben einen leichten Anstieg des Verhältnisses von untergegangenen Nephronen mit steigendem

Alter, wobei das Verhältnis der veränderten Nephrone nicht größer als 10% in allen Altersgruppen war. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen wurden keine Beweise für eine diffuse proliferative Glomerulonephritis gefunden.

Es gibt in der Literatur theoretische und experimentelle Hinweise darauf hin, daß die Nierenkapsel ein kompensatorisches Nierenwachstum limitiert.

HANSEN (1983) führte einen Versuch durch, in dem er bei jungen und alten Ratten die Nierenkapsel ektomierte und sie mit einer anderen Gruppe verglich, wobei zusätzlich zur Kapselektomie eine unilaterale Nephrektomie durchgeführt wurde. Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung zeigten lediglich eine Hypertrophie der Fibroblasten an der Oberfläche. Daraus schlußfolgerte er, daß die Nierenkapsel keinen Einfluß auf das kompensatorische Wachstum der Niere hat.

SUNDELIN und BOHMANN (1990) erforschten die postnatale Entwicklung des interstitiellen Gewebes in der Rattenniere. Zur Untersuchung kamen 1, 3, 7, 14, 21 und 28 Tage alte Ratten. Der interstitielle Raum der Nierenrinde und des inneren und äußeren Marks war während der ersten postpartalen Lebenstage sichtbar. Das relative interstitielle Volumen der Rinde und des äußeren Markabschnittes fiel dann in Verbindung mit Wachstum und Differenzierung der oberflächlichen Nephrone deutlich ab, wohingegen das innere medulläre Interstitium groß blieb. Zusätzlich konnte aufgezeigt werden, daß sich in den ersten postnatalen Lebenstagen die überzähligen, massenhaft auftretenden Interstitial- bzw. Bindegewebszellen der Nierenrinde über zytoplasmatische Prozesse zu einem losen, lockeren Netzwerk verbinden, welches später weniger gut ausgeprägt ist. Die lipidreichen Bindegewebszellen des inneren Nierenmarks zeigten grundsätzlich die gleiche Ultrastruktur bei neugeborenen als auch bei adulten Tieren.

Zum epidermalen Wachstumsfaktor (EGF) in der Mausnieren liegen Erkenntnisse von OKA et al. (1988) vor. Die immunreaktive EGF-Konzentration pro mg Eiweiß steigt bei Mäusen zwischen erster und dritter Lebenswoche um das 20fache an, erreicht sein höchstes Niveau zwischen 5. und 7. Lebenswoche und fällt ab der 10. Woche deutlich ab. Nach der 7. Lebenswoche ist die Konzentration von EGF in der Niere weiblicher Tiere höher als bei männlichen. Die äußeren Markschichten besitzen dabei die höchsten Konzentrationen an EGF pro Gramm Naßgewebe, wobei die höchste EGF-Konzentration pro mm Länge im medullären und corticalen dicken aufsteigenden Schenkel der Henleschen Schleife gefunden wurde. Diese gemessene EGF-Konzentration ist 4,5fach höher als die in den Glomeruli, in den proximalen zusammengerollten und proximalen geraden Tubuli und etwa 3fach höher als in den distalen Tubuli und in den Sammelrohren.

### **2.1.2. Blutdruckregulation und belastungsbedingte Adaptationsveränderungen von Nierenparametern**

Die Niere nimmt im System der Blutdruckregulation eine zentrale Rolle ein. TIEDT und ZWIENER (1988) betrachten die Blutdruckregulation als ein vermaschtes System von zahlreichen gleichzeitig wirkenden Regelkreisen mit einer kurz-, mittel- bzw. langfristigen Blutdruckregulation.

Zur kurzfristigen Blutdruckregulation gehören die vasomotorischen Verstellungen mit ihren nervalen Pressor- und Dehnungsreflexen. Dabei spielen die Dehnungsreflexe von A- und B-Rezeptoren des Herzens, welche den Füllungsstatus in den Kammervorhöfen messen, die größte Bedeutung. Die von ihnen abgegebenen Signale werden zu den osmoregulatorischen Strukturen im Hypothalamus geleitet, welche dann über eine ADH-Sekretion die Blutvolumenregulation veranlassen (Gauer-Henry-Reflex).

Die nervale Kontrolle der Blutgefäße verläuft mit wenigen Ausnahmen über den Sympathikus, wobei die postganglionäre sowohl auf Alpha-Rezeptoren, deren Erregung konstriktorisch wirkt, als auch auf Beta-2-Rezeptoren erfolgt (SILBERNAGL und DESPOPOULOS 1991).

In den Gefäßen der Niere finden wir dabei vorwiegend Alpha-Rezeptoren.

Der Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus stellt neben der Streßrelaxation der Gefäße und dem transkapillären Flüssigkeitsaustausch die mittelfristige Blutdruckregulation dar. Die Mesangiumzellen von Säugerglomeruli sind in der Lage, Renin, Angiotensinogen und das Angiotensinogen-Converting-Enzym zu synthetisieren (SRAER et al. 1989). Dabei wird Renin aus den Granula der epitheloiden Zellen freigesetzt und wirkt dann auf das aus der Leber stammende Angiotensinogen, welches in das vasokonstriktorisch nicht wirksame Dekapeptid Angiotensin I umgewandelt wird. Dieses Angiotensin I wird mit Hilfe eines Converting Enzyms in der Lunge aber auch in der Niere in das Angiotensin II umgewandelt.

Diese Substanz, welche wesentlich potenter als Angiotensin I ist (GOODFRIEND und PEACH 1977), stellt einen starken biologischen Vasokonstriktor dar (BICKHARDT 1992) und wirkt durch die Bindung an die Rezeptoren der glatten Muskelzellen der Gefäßendothelien außerordentlich stark verengend und führt zum Blutanstieg. Ein weiterer Abbau zum Angiotensin III führt zusammen mit dem Angiotensin II zu einer allmählichen Freisetzung von



Aldosteron aus den Zellen der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde (TIEDT und ZWIENER 1988).

SEIKALY et al.(1990) untersuchte die Angiotensin-II-Konzentration im Ultrafiltrat und in der proximalen Tubulusflüssigkeit und fand heraus, daß sie ca. 1000fach höher als systemisch ist.

Das Aldosteron-System, das Adiuretin-System und die renale Blutvolumen-Druck-Regulation stellen die langfristige Blutdruckregulation dar.

BLANTZ (1980) führte Untersuchungen zur Frage durch, ob der Glomerulus ein passiver Filter oder ein regulatorisches Organ ist und führte Beweise an, daß die glomeruläre Filtrationsrate hochgradig reguliert und nicht bloß passive Folge unkontrollierter renaler und nichtrenaler Faktoren ist.

Die Veränderungen im nephronalen Plasmafluß und, unter bestimmten Umständen, die Veränderungen des glomerulären Permeabilitätskoeffizienten sind die bestimmenden Faktoren, welche die glomeruläre Filtrationsrate beeinflussen. Nach Angaben des Autors sind für diese Wirkung verschiedene hormonelle Substanzen verantwortlich, wobei Angiotensin II der bedeutende unterstützende Faktor zu sein scheint. Von den hormonellen Substanzen, die untersucht wurden, scheint das Adiuretin eine unabhängige Wirkung zu besitzen.

MATTHIAS et al. (1975) untersuchten das Blutdruckverhalten und Pathomorphologie bei 55 Ratten nach Applikation hoher Dosen von Depot-Angiotensin über 3 Tage. Dabei starben 70% der Ratten an Kreislaufversagen. Applikationen niedriger Dosen von Angiotensin bewirkten keine oder nur eine geringe Blutdruckzunahme.

Histologisch konnten örtliche Schäden am Myokard mit Mesenchymalzellproliferationen an mehreren Stellen, Epithelhydropsbildung einzelner Nierentubuli, örtliche Nekrosen des Leberparenchyms und Streßreaktionen in der Nebennierenrinde beobachtet werden.

MATTHIAS et al. (1976) führten ein Jahr später Untersuchungen an Schweinen mit Angiotensin-bedingter Blutdruckerhöhung durch. Dabei wurde den Schweinen über 14 Tage Dosen von Depot-Angiotensin appliziert und der Blutdruck täglich gemessen. Trotz unterschiedlicher Dosen von Angiotensin stieg der systolische und diastolische Blutdruck sofort an und blieb meist im hypertonen Bereich, wobei die Werte während des ganzen Tages über den durchschnittlichen Normen lagen. Das Schwein reagiert demnach viel empfindlicher auf Angiotensin als die Ratte. Trotz der nachgewiesenen vasokonstriktorischen Wirkung konnten lichtmikroskopisch keine nachweisbaren Veränderungen an Gefäßen, Myokard und Niere festgestellt werden. Diese ersten experimentellen Ergebnisse erheben daher das Schwein zu einem idealen Versuchstier für vergleichende Hypertoniestudien.

BLANTZ (1987) untersuchte die glomerulären und tubulären Prozesse von Angiotensin II. Dabei haben sich Beweise ergeben, daß das Angiotensin II einen großen Einfluß auf die renale Funktion besitzt, und zwar wirkt es auf Gefäß-, glomeruläre und tubuläre Strukturen.

Durch Infusionen von Angiotensin II verändert sich in der Niere die glomeruläre Ultrafiltration durch Absenkung des nephronalen Plasmaflusses, Erhöhung des glomerulären kapillären hydrostatischen Druckes und des hydrostatischen Druckgradienten ( $\Delta P$ ).

Diese Wirkung ist auf die Erhöhung des Gefäßwiderstandes in den afferenten und efferenten Arteriolen zurückzuführen. Angiotensin II bewirkt weiterhin einen Abfall des Ultrafiltrationskoeffizienten, welcher sich aus dem Produkt aus hydraulischer Durchlässigkeit an der glomerulären Membran und der effektiven Ultrafiltrationsoberfläche zusammensetzt. Spontane Anstiege des intrarenalen Angiotensin-II-Gehaltes, wie z.B. bei chronischem NaCl-Mangel, führen ebenfalls zu einem Abfall des nephronalen Plasmaflusses, zu einem Anstieg des hydrostatischen Druckgradienten und zu einem starken Abfall des glomerulären Ultrafiltrationskoeffizienten. Angiotensin-converting Enzymhemmer- und Saralasin-Verabreichung sind in der Lage diese Veränderungen zu verhindern.

In vitro konnte nachgewiesen werden, daß die Veränderung des glomerulären Ultrafiltrationskoeffizienten erst dann durch Angiotensin II induziert wird, sobald Angiotensin-II-Rezeptoren vorhanden sind.

Verschiedene Untersuchungen zeigen zusätzlich den positiven Effekt von Angiotensin II auf die proximale tubuläre Rückresorption. Diese Wirkung auf den proximalen Tubulus ist eindeutig unabhängig von adrenergen Einflüssen.

Weiterhin hat Angiotensin II Wirkung auf die Mesangienzellfunktion, welche sich z.B. in der Aufnahme von Makromolekülen aus dem Kreislauf zeigt, und auf die renale adrenerge Aktivität. Dieses wurde in Untersuchungen mit renaler Nervenstimulation mit und ohne Angiotensin-converting Enzymhemmer und Saralasin demonstriert.

Die Hemmung von Angiotensin II unterdrückt eindeutig die tubuloglomerulären Aktivität und den glomerulären kapillären hydrostatischen Druck durch Veränderung der distalen tubulären Flußraten.

ANDERSON (1989) kam zu den gleichen Ergebnissen und wies nach, daß der systemische Bluthochdruck das Fortschreiten von glomerulären Defekten beschleunigt. Angiotensin-converting Enzymhemmer können durch Erweiterung der efferenten Arteriolen den glomerulären Bluthochdruck senken und somit die Niere vor weiteren Schäden schützen.

ANDERSON et al. (1989) untersuchten zusätzlich die glomerulären Angiotensin-II-Wirkungen bei Abfall des renalen arteriellen Blutdruckes. Dabei wurde bei anästhesierten Hunden die linke Nierenarterie für 30 min. eingeengt. Es konnte festgestellt werden, daß Angiotensin II eine Mesangienzellkontraktion nach renaler arterieller Stenose bewirkt, welche durch Angiotensin-converting Enzymhemmer geblockt werden kann. Angiotensin II bewirkte in diesem Versuch keine signifikante Veränderung der glomerulären Ultrafiltrationsoberfläche. Andererseits kann laut SCHARSCHMIDT et al. (1986) die Schnittfläche der Glomeruli unter Angiotensin-II-Einfluß bis zu 20 % abnehmen.

Auch BLANTZ et al.(1976), SCHOR et al. (1981) und BURNS et al. (1993) wiesen nach, daß die glomerulären Mesangiumzellen von Ratten und Hunden auf Angiotensin II mit einer Kontraktion reagieren und somit die Glomeruligrößen, die Glomerulioberflächen und die glomerulären Filtrationsraten abnehmen.

De ARRIBA et al. (1988); BUGGE und STOKKE (1994) fanden heraus, daß Prostaglandin E<sub>2</sub>, Arachidonsäure, ANP und ACE-Hemmer dem glomerulikontraktilen Einfluß von Angiotensin II bei Ratte, Hund und Mensch entgegenwirken.

DAVIS und JOHNS (1990) führten mit Hilfe der Laser-Doppler-Flußmessung eine Vergleichsstudie zur Wirkung der Hormone Angiotensin II und Vasopressin auf die renale Hämodynamik durch. Gemessen wurde die Perfusion von kortikalen und papillären Regionen der Niere.

Angiotensin-II-Infusionen bewirken dabei, dosisabhängig, einen Blutdruckanstieg und eine Reduktion der kortikalen Perfusion. Auf die papilläre Perfusion zeigt Angiotensin II dabei keinen Effekt. Die Ursachen für die unterschiedlichen vasokonstriktorischen Wirkungen von Angiotensin II sind ungeklärt. Möglicherweise könnte es auf die medulläre Anwesenheit von Prostaglandinen und / oder Bradykinin zurückzuführen sein.

Die Zugabe von Vasopressin reduziert sowohl die kortikale als auch die papilläre Perfusion.

Die Untersuchungen demonstrieren, daß die Regulation des Blutflusses in den unterschiedlichen Gebieten der Niere durch die Peptidhormone Angiotensin II und Vasopressin differenziert reguliert werden.

TIGHE (1977) untersuchte die Pathophysiologie der renalen Ischämie und stellte heraus, daß, obwohl es Verbindungen zwischen der renalen Ischämie, juxtaglomerulären Granulation und der Hypertension bestehen, es von Zeit zur Zeit Ausnahmen gibt. Er verwies in seiner Arbeit auf verbesserte Untersuchungsmethoden, welche die Vorhersage ermöglichen, ob Patienten mit Bluthochdruck, verbunden mit einer renalen Ischämie, von einer Nephrektomie profitieren.

Weiterführende Studien über die Funktion der Mesangienzellen und der glatten Muskelzellen des juxtamedullären Apparates sollen Informationen über den Zusammenfall des glomerulären Knäuels, verbunden mit einer Beeinträchtigung der glomerulären Filtrationsrate, geben, welche auf eine Ischämie hin auftreten.

YAMADA et al. (1978) untersuchten mit Hilfe von Elektronenmikroskopen an den ischämischen Nieren von Hauskaninchen die mikrozellulären Veränderungen an der Oberfläche der glomerulären Epithelzellen in Abhängigkeit von der Zeit.

Nach einer Stunde der Ischämie konnte eine schwache Anschwellung sowie eine Veränderung der glatten Oberfläche der glomerulären Epithelzellen beobachtet werden, wobei einige Zellen ein schwammartiges Aussehen annahmen. 2,5 h später waren die Zellen bereits atrophiert und die gesamte Zelloberfläche war schwammartig verändert. Es war nicht mehr möglich, die kleinen porenförmigen Strukturen zu differenzieren.

Nach Auffassung der Autoren scheinen 2,5 h Ischämie genau die biochemische Zeit zu sein, wo sich der Zellmetabolismus einstellt und die Permeabilität an den Zellmembranen sich irreversibel verändert. Nach fünf Stunden waren die Zellen sichtlich atrophiert und bekamen ein noch stärkeres schwammartiges Aussehen.

HELLER und HORACEK (1990) führten Untersuchungen zur glomerulären Filtrationsrate nach ischämischen Eingriffen bei Hunden durch. Die Messungen erfolgten 24 Stunden nach 90minütiger Abklemmung der linken Nierenarterie.

Dabei konnte ein Abfall der glomerulären Filtrationsrate in der gesamten Niere (0,34 ml pro min und g Nierenmasse gegen 0,64 ml pro min und g Nierenmasse in der kontralateralen nicht abgeklemmten Niere) sowie ein Abfall der glomerulären Filtrationsrate des einzelnen Nephrons (19,7 nl/min gegen 51,8 nl/min) registriert werden. Der renale Blutfluß veränderte sich dabei nicht und auch der glomeruläre Blutfluß des einzelnen oberflächlichen Nephrons verringerte sich nur um 9 %.

Mikropunktionsdruckmessungen ergaben, daß sich der glomeruläre Kapillardruck erniedrigte und der Widerstand in den efferenten Gefäßen abfiel und der in den afferenten Gefäßen sich erhöhte.

Die Änderungen in den Gefäßwiderständen und der Abfall des Ultrafiltrationskoeffizienten sind nach Angaben der Autoren die Ursache für das Phänomen der niedrigen glomerulären Filtrationsrate, trotz des normalen renalen Blutflusses, und der niedrigen glomerulären Filtrationsrate des einzelnen Nephrons, trotz des fast normalen glomerulären Blutflusses des einzelnen oberflächlichen Nephrons. Der Abfall des Ultrafiltrationskoeffizienten in diesem

Experiment ist signifikant und stimmt mit den Ergebnissen von WILLIAMS et al. (1981) und SAVIN et al. (1983) überein. Die Veränderungen in der Balance zwischen den prä- und postglomerulären Gefäßwiderständen nach ischämischen Zuständen ist eine neue Erkenntnis.

Dabei scheint der Durchfluß durch zerstörte Tubuli (s.g. back-leak) nur eine geringe Bedeutung zu besitzen.

NEWBOLD und HOWIE (1990) fanden eine Korrelation zwischen den mittleren Glomeruliflächen und dem Prozentsatz der allgemeinen Sklerose. Dabei kamen 267 Nierenbiopsien zur Untersuchung, welche in 19 Gruppen eingeteilt wurden. Wobei einige Gruppen größere Glomeruli als erwartet und einige kleinere als erwartet aufwiesen. Nach Angaben der Autoren scheint es sich dabei bei den größeren Glomeruli um evtl. zelluläre Proliferationen und/oder Infiltrationen und bei den kleineren um eventuelle ischämische Schrumpfungen zu handeln.

In der Studie wurde nachgewiesen, daß die Glomerulifläche, wie bereits bekannt, von der Körpergröße abhängig ist, aber insbesondere auch von der absoluten Zahl der funktionierenden Glomeruli.

NEWBOLD et al. (1992) fanden zusätzlich heraus, daß abnorm große Glomeruli bei Nierensklerose, welche durch Hyperfiltration entstand, zu beobachten sind. Die Sklerose der Niere steigt im Alter an, besonders in der subkapsulären Zone.

Dabei kann die Größensignifikanz, welche bei Individuen ohne klinische und pathologische Anzeichen vorherrscht, verloren gehen.

VARIEND und HOWART (1986) ermittelten bei Kindern mit chronischer Hypoxämie infolge angeborener Herzfehler stark vergrößerte Glomeruli und diskutierten in diesem Zusammenhang die Abhängigkeit der Glomeruligröße von der arteriellen Sauerstoffspannung.

CAMPELL et al. (1982) fand positive Korrelationen zwischen der Glomerulusgröße und der Sauerstoffspannung des Blutes. Dabei wiesen die Nieren von Menschen mit klinischen oder pathologischen Anzeichen eines Cor pulmonale signifikant größere Glomeruli auf. Weitere Untersuchungen ergaben, daß die Nierenglomeruli von Patienten mit chronischer Bronchitis nach einer Sauerstofftherapie an Größe verloren.

Der Einfluß von hypoxischen Zuständen auf die Niere wurde in einer Reihe von Studien gründlich untersucht. Übereinstimmend ist festzustellen, daß eine Hypoxie zu einem Abfall der Aldosteronsekretion führt und somit einen entscheidenden Einfluß auf das

Renin-Angiotensin-System besitzt (SUTTON et al. 1977, HEYES et al. 1982, COLICE und RAMIREZ 1985, LAWRENCE et al. 1990).

RITTHALER et al. (1997) konnten unter akuten hypoxischen Zuständen eine Stimulation der Reninsekretion und der Renin-Gen-Expression in vivo aber nicht in vitro nachweisen.

Arterielle (Reduktion der inspiratorischen O<sub>2</sub>-Konzentration auf 8 %) und venöse hypoxische Zustände (Inhalation von CO) induzieren eine Reninsekretion und Renin-Gen-Expression in vivo. Trotz Denervation der Niere kam es zur Stimulierung des Reninsystems. Die Autoren vermuten eine indirekte Wirkung über den Barorezeptor-Macula densa-Mechanismus.

Auch zirkulierende Katecholamine könnten für diesen Effekt eventuell verantwortlich sein.

Dies würde mit verschiedenen Untersuchungsergebnissen übereinstimmen, welche während hypoxischer Belastungen einen Anstieg der systemischen Katecholamine (SOMERS et al. 1989, MAZZEO et al. 1991, OLSEN et al. 1992) und der renalen Nervenaktivitäten (CZYZYK-KRZESKA und TRZEBSKI 1990) beobachteten. Auch renale Nervenaktivitäten sind in der Lage, eine Stimulierung der Reninsekretion (GROSS et al. 1981, OSBORN et al. 1984) und der Renin-Genexpression (ZHANG et al. 1992, HOLMER et al. 1994) hervorzurufen.

## 2.2. Nebenniere

### 2.2.1. Aufbau und Funktion der Nebennieren

Die Nebenniere ist ein paariges Organ, welches aus der Nebennierenrinde und dem Nebennierenmark besteht. Bei allen Haustieren liegen die beiden Nebennieren retroperitoneal und kraniomedial oder medial am vorderen Nierenpol.

Phylogenetisch ist die Nebennierenrinde (Cortex) aus dem Interrenalorgan und das Nebennierenmark (Medulla) aus dem identischen Adrenalorgan hervorgegangen, welches bei Fischen noch getrennt, bei Amphibien und Reptilien aneinandergelagert und sich bei Vögeln vereinigt (SMOLLICH und MICHEL 1985).

Die Entwicklung der Nebennierenrinde erfolgt aus dem mesodermalen Zölon, während die Markzone sich von der ektodermalen Neuralleiste ableitet. Das Nebennierenmark stellt somit ein sympathisches Paraganglion dar.

Die Nebennierenkapsel weist einen deutlichen Schichtenaufbau auf (KATZNELSON, 1966) und enthält in seiner äußeren Kapselschicht zellarmes kollagenes Bindegewebe mit elastischen Fasern, in seiner tiefen Kapselschicht zahlreiche Bindegewebszellen und Retikulinfasern (SMOLLICH und MICHEL 1985) und vereinzelt glatte Muskelzellen (LEONHARDT 1985).

BACHMANN (1954) verweist in seinen Arbeiten auf die besondere Beziehung der Nebennierenkapsel zum NNR-Parenchym. Den Zellen der inneren Schicht der Nebennierenkapsel werden von etlichen Autoren, u.a. von SAJONSKI, SMOLLICH (1967) für das Wildschwein und ZINTSCH und GUTTE (1976) für das Schwein, die Fähigkeit zur Regeneration zugesprochen.

Aus den in der Organkapsel stark verzweigten, arteriellen Blutgefäßen gehen kortikale Sinuskapillaren hervor, welche entlang feiner Bindegewebssepten in die Rindenzone ziehen und dann an der Rinden-Mark-Grenze in die venösen Sinusoide des Nebennierenmarks münden. Zusätzlich verlaufen Arteriolen eines zweiten Gefäßsystems direkt ins Mark und bilden mit den Sinusoiden das venöse Kapillarnetz des Nebennierenmarks. Die aus diesem Kapillarnetz hervorgehenden venösen Gefäße sammeln sich in den zentralen Markvenen und verlassen als Vv. adrenales das Organ. Folglich wird das Nebennierenmark mit kortikoidbeladenem Blut der Rindenzone durchströmt, welches die Synthese von Katecholaminen steuert (LIEBICH 1999).

Die Theorie, wonach zur Adrenalinbildung eine Enzymstimulierung durch die Rindenhormone notwendig ist, wurde bereits von WURTMAN und AXELROD (1964) aufgestellt.

SPARROW und COUPLAND (1987) führten Untersuchungen zur Bestimmung des Blutflusses an Rattennebnieren durch und fanden heraus, daß 7,4 % des totalen Blutflusses, bezogen auf das Organ, die Medulla direkt durchfließen, während die übrigen 92,6 % die Medulla erst nach Durchströmen der gesamten NNR-Länge erreichen.

Die Blutflußrate durch die Nebenniere wird gesteuert durch adrenokortikotrope Hormone (ACTH) und durch die adrenale Nervenversorgung mit Hilfe von Katecholaminen und Neuropeptidfreisetzungen, welche teilweise auch durch die NN-Kapsel und durch die äußere Cortex erfolgen können. Dabei ist die Wirkung von ACTH auf die adrenalen Gefäße seit langem anerkannt (SAPIRSTEIN und GOLDMAN 1959).

Kurzzeitige Gaben von ACTH sind Ursache für den Anstieg der adrenalen Blutflußrate, während die Gabe von ACTH über einen längeren Zeitraum eine Erhöhung des Blutgehaltes in der Nebenniere bewirkt, welche gekennzeichnet ist durch Hyperämie und Extravasation von roten Blutzellen (PUDNEY et al. 1984). Der Anstieg des Blutflusses führt zum Anstieg der Steroidgenese in der Nebenniere.

Nach Anordnung der Epithelzellen sowie des Bindegewebs- und Gefäßsystems der Nebennierenrinde werden drei Zonen unterschieden (ARNOLD 1866). Die äußere Rindenzone wird entsprechend ihrer bogenförmigen Anordnung bei Pferd und Hund als Zona arcuata bezeichnet. Bei Wiederkäuern und Schweinen hingegen sind die Drüsenzellen knäuelartig angeordnet und werden folglich als Zona glomerulosa bezeichnet. ELIAS (1948), JOST und SEELIGER (1978) sowie LIEBICH (1999) beschreiben die periphere Rindenzone bei Schweinen konträr zu anderen Untersuchungen als ebenfalls arkadenförmig.

Die endokrinen Drüsen dieser Rindenzone sezernieren Mineralokortikoide insbesondere das Aldosteron (HILL et al. 1983). Die breiteste Zone der Nebennierenrinde stellt die Zona fasciculata mit ihren parallel verlaufenden Zellverbänden dar. Die Zellen der Zona fasciculata, welche als die Produktionsstätten der Glukokortikoide Hydrokortison, Kortison und Kortikosteron anzusehen sind (BLOOM und FAWCETT 1975), sind größer als die der beiden anderen Zonen. Die innerste Kortexschicht setzt sich aus netzartigen, unregelmäßig angeordneten Drüsenzellen zusammen und wird als Zona reticularis bezeichnet, welche kleine Mengen von Geschlechtshormonen an die anliegenden Kapillaren abgeben können.

Zur zeitlichen Differenzierbarkeit der einzelnen Zonen der Nebennierenrinde liegen für Ferkel unterschiedliche Ergebnisse vor. Laut WESEMEIER et al. (1986) erscheint die Zona



fasciculata am 18. Lebenstag weitestgehend ausgereift, wobei die Zona glomerulosa und die Zona reticularis zu diesem Zeitpunkt nicht immer vollständig entwickelt sind.

Das Nebennierenmark besitzt im Gegensatz zur Nebennierenrinde ein gröberes Bindegewebsgerüst und besteht aus netzförmig anastomosierenden, chromaffinen Zellen. Die Zellen mit wenigen großen Granula enthalten Adrenalin und die mit zahlreichen kleinen Granula schließen Noradrenalin in sich ein. KLEIN und KRACHT (1958) fanden mit Hilfe der  $KJO_3$ -Methode heraus, daß in der Lokalisation dieser beiden Zelltypen zwischen den einzelnen Tierarten Unterschiede auftreten. Bei Pferd, Wiederkäuer und Schwein liegen die adrenalinproduzierenden Zellen in der äußeren Markzone, während in der inneren Markzone vorwiegend noradrenalinproduzierende Zellen anzutreffen sind. SMOLLICH (1967) hat auf die Konstanz dieser Lokalisation bei einigen Haustieren u.a. beim Schwein hingewiesen.

Dagegen kann bei Fleischfressern eine derartige Differenzierung nicht vorgenommen werden. Zusätzlich liegen zwischen den chromaffinen endokrinen Zellen des Nebennierenmarks einzelne sympathische Ganglienzellen.

Im Gegensatz zu früheren Ansichten, welche sich auf die alleinige Innervation der Medulla beschränken, zeigen verschiedene neuere Studien, daß die Nebennierenrinde ihre eigene Nervenversorgung besitzt. Morphologische und immunohistochemische Untersuchungsergebnisse beim Menschen demonstrieren, daß die direkte Innervation der NN-Rinde von zwei verschiedenen Ausgangspunkten erfolgt (HOLZWARTH et al. 1987). Einige Nerven, deren Zellkörper außerhalb der Nebenniere liegen, penetrieren die Nebennierenkapsel und ziehen vom Gefäßnetz aus in die Zona glomerulosa und um die Gefäße herum, während die Zellkörper anderer Nerven in der Medulla lokalisiert sind und einen wesentlichen Bestandteil der von innen ausgehenden Nervenversorgung der Nebennierenrinde darstellen. Die letztgenannten Nerven werden von den Eingeweidenerven gesteuert (HOLZWARTH et al. 1987). Das Auftreten von Auftreibungen in den Endverzweigungen adrenerger Nerven (Varicosities) im Fasergeflecht der äußeren Zone von humanen Nebennieren lassen CHARLTON et al. (1991) und McNICOL (1992) auf lokale Neurotransmitter oder Neuropeptidfreisetzungen schließen. Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen konnten DOROVNI-ZIS und ZIS (1991) solche Varicosities in unmittelbarer Nähe von endokrinen Zellen nachweisen und vermuten, daß diese Fasern eine entscheidende Rolle in der Steuerung der NNR-Funktion spielen.

Sympathische präganglionäre cholinerge Nervenfasern erreichen, ausgehend von den Splanchnikusnerven, die Nebenniere und durchqueren den Kortex und verbinden sich mit den

chromaffinen Zellen der Medulla, wo sie die Synthese und Sekretion der Katecholamine steuern (NEVILLE 1969).

Die Nervenfasern, welche in der NNR gefunden wurden, innervieren nicht direkt die Kortezellen, sondern beeinflussen durch ihren Kontakt mit den Blutgefäßen indirekt die NNR-Funktionen durch Veränderung des Blutflusses (ROBINSON et al. 1977, ENGELAND et al. 1985, KLEITMAN und HOLZWARTH 1985, BRESLOW et al. 1987, EDWARDS und JONES 1987, RUNDLE et al. 1988).

Die NNR weist insgesamt gesehen nur eine spärliche Nervenversorgung auf. Interessanterweise zeigt die Mehrheit von Untersuchungen, daß die Nervenfasern vorwiegend in der äußeren Zone des Kortex zu finden sind und nur selten in der Zona fasciculata und Zona reticularis (PIGNATELLI et al. 1998).

In Abhängigkeit von Rasse, Geschlecht, Alter, Jahreszeit und Ernährungszustand können Größe und Masse der Nebennieren erheblich variieren. Zusätzlich üben auch Brunst, Trächtigkeit und Laktation Einfluß auf die Morphologie der Nebennieren aus (MATTHIAS 1968).

UNSHELM (1970), HAID (1975) und BERG et al. (1976) bestätigen in ihren Arbeiten die Unterschiede der Nebennierenmassen, wobei BERG et al. (1976) zusätzlich herausstellen, daß keine sehr enge Beziehung zwischen Nebennierenmasse und Lebendmasse besteht und vermuten, daß die Variabilität auf die unterschiedliche Blutversorgung der Organe zurückzuführen ist.

DEANE (1962) bestätigt die Angaben, daß die meisten weiblichen Säugetiere mit Ausnahme der Rodentia ein höheres relatives Nebennierengewicht besitzen.

HOFFMANN und ROBINSON (1966), BEUSTER (1972), BEUSTER et al. (1973) und WAGNER (1997) analysierten in ihren Arbeiten den Geschlechtsdimorphismus sowie die jahreszeitliche Morphokinese der Nebennieren an Rehen und Weißwedelhirschen und wiesen nach, daß alle drei Zonen zusammen und auch Zona fasciculata und Zona reticularis bei den weiblichen Tieren breiter als bei den männlichen sind. Dagegen ist die Zona glomerulosa bei männlichen Tieren signifikant breiter als bei weiblichen.

WAGNER (1997) ermittelte jedoch im Gegensatz zu Resultaten von BEUSTER et al. (1973) bei männlichen gegenüber den weiblichen Tieren signifikant größere Zona-glomerulosa-Zellkerne.

BABA (1974) konnte an kümmernden Ferkeln eine verkleinerte Zona glomerulosa feststellen.

Bei histomorphometrischen Untersuchungen von Nebennieren verschiedener Schweinerassen unter feucht-heißen Klimabedingungen fand EGBUNIKE (1980) keine Geschlechtsabhängigkeit der Nebennierenfunktion, sondern nur rassebezogene Unterschiede. Hinsichtlich der rassebezogenen Unterschiede liegen diese Erkenntnisse im Einklang mit den Ergebnissen von JUDGE et al. (1968). Weiterhin wird nach Angaben des Autors die Nebennierenfunktion hochgradig durch die Trächtigkeit bestimmt, wobei die relative Nebennierenmasse unbeeinflusst bleibt. Dies deckt sich mit Beobachtungen von STEINBACH et al. (1968) bei Rindern. EGBUNIKE (1980) vertritt die Ansicht, daß es nicht möglich ist, allein vom Organgewicht auf die Funktion zu schließen, da die Nebenniere aus zwei funktionell verschiedenen Geweben besteht, nämlich der Medulla und dem Kortex. Für den Autor ist die Bestimmung der Rindendicke sowie das Verhältnis von Rinde : Mark ein wichtiger Indikator zur Beurteilung der Nebennierenfunktion. Zusätzlich sehen BOGUTH et al. (1951) in der Bestimmung der Zellkerngröße einen wichtigen Indikator zur Beurteilung des Funktionszustandes der Nebenniere.

Ausgehend von der Begriffsprägung des „funktionellen Kernödems“ von BENNINGHOFF (1950) liegen zahlreiche Bestätigungen über die Beziehung zwischen der Zellkerngröße, welche grundsätzlich eine Funktion der Genmasse und Genaktivität darstellt, und der Stoffwechselaktivität in der Literatur vor (BUCHER, 1959; GOTHE, 1959; OHLERT und SCHULTZE, 1960; SMOLLICH 1983).

Die Funktion der Nebenniere unterliegt der hormonell übergeordneten Steuerung durch das Releasinghormon des Hypothalamus, dem Kortikotropin Releasinghormon bzw. Kortikoliberin, dem Arginin-Vasopressin und dem gonadotropen Hormon des Hypophysenvorderlappens, dem adrenokortikotropem Hormon bzw. Kortikotropin. Dabei reagiert die Nebenniere auf kurzzeitige ACTH- Einwirkungen schon innerhalb von 2 min mit einer Kortikoidsekretion, welche nach 5 min ihr Maximum erreicht (BONGIOVANNI und KELLENBENZ 1962, URQUHARDT und LI 1969).

SHIMA und PIACUS (1969) wiesen an Tieren, bei denen die Hypophyse ektomiert wurde, eine Sekretion von NNR-Hormonen nach und schlußfolgerten, daß die Nebennierenrinde eine bestimmte Eigensekretion besitzt.

Zahlreiche exo- und endogene Einflüsse, welche über ein bestimmtes physiologisches Maß hinausgehen, stimulieren über die zusätzliche ACTH- Freisetzung aus dem Hypophysenvorderlappen die Aktivität der Nebennierenrinde. Diese kortikotrope Beeinflussung der Nebennierenrinde führt nach TONUTTI (1953) zu einer progressiven

Transformation, welche sich durch eine Schwellung der Zellkerne sowie einer undeutlichen Abgrenzung der einzelnen Zonen auszeichnet. Dabei sollen die Zellen der Zona glomerulosa und der Zona reticularis bei steigendem Hormonbedarf in Faszikulatazellen umgewandelt werden (TONUTTI 1941). Mit Abnahme der Belastung unterliegen diese Transformationsprozesse der Regression, welche darin mündet, daß die Zonierung der Nebennierenrinde wieder deutlich in Erscheinung tritt. SELYE (1953) bezeichnet diese Reaktion des Organismus auf die neue Situation als „ allgemeines Adaptationssyndrom “, welche gekennzeichnet ist durch die Alarmphase, das Stadium der Resistenz und das Stadium der Erschöpfung. Im Mittelpunkt dieses allgemeinen Adaptationssyndroms steht das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System. Den aus den Einwirkungen bestimmter Reize oder Noxen und der Reaktion des Organismus resultierender Beanspruchungszustand wird vom Autor als „ Streß “ bezeichnet. Seit seiner Einführung durch SELYE (1953) wurde der Begriff „ Streß “ speziell in der Veterinärmedizin zu einem zentralen Konzept in der Diskussion der Tiergesundheit. Der Gebrauch und die Interpretation dieses Terminus sollten laut RUSHEN (1986) sehr sorgfältig erfolgen, denn „ Streß “ ist ein Begriff in der normalen Umgangssprache mit einer Vielfalt von Bedeutungen. Nicht alle können mit Hilfe des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Systems erklärt werden.

### **2.2.2. Das akute Streßsystem**

Die Erhaltung des Lebens hängt von der Kapazität des Organismus ab, ein relativ konstantes, inneres Gleichgewicht aufrechtzuerhalten. Jegliche Bedrohung dieser Homöostase aktiviert das sog. Streßsystem. Dieses System schließt die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, welche durch den Hippocampus und auf noradrenergem Weg auch durch andere Kerne des Gehirns wie der Locus coeruleus, das Sympathikus-Nebennierenmark-System, das Sympathikus-Nervensystem (CHROUSOS und GOLD 1992, KVETNANSKY et al. 1995, STRATAKIS und CHROUSOS 1995) und das Immunsystem kontrolliert wird (MAKARA et al. 1971, MUNCK et al. 1984, SAPOLSKY et al. 1987, RIVIER et al. 1989, HERMUS und SWEEP 1990, RIVIER 1993), ein.

Die Nebennierenrinde ist die Zwischenstation der nervalen, immunologischen und endokrinologischen Komponenten des sog. Streßreaktionssystems und nimmt eine Schlüsselfunktion im Abwehrsystem ein. Es ist ebenfalls am Anstieg des kardiovaskulären

Druckes, am Anstieg der Energieproduktion (MUNCK et al.1984), und der Begrenzung der Immunantwort durch Hemmung der Zytokinproduktion (BASEDOVSKY et al. 1986, BATEMAN et al. 1989) beteiligt.

In akuten Streßsituationen werden beide, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und das Sympathikus-Nebennierenmark-System, aktiviert (CRYER 1980, DALLMANN et al. 1992, AQUILERA 1994, AQUILERA et al. 1996, PIGNATELLI et al. 1996). Der Hypothalamus sondert nach Stimulierung CRH und AVP ab, welche zusammen auf den Hypophysenvorderlappen wirken und somit eine Sekretion von ACTH bewirken. Der Anstieg von ACTH im Plasma führt zu einer Absonderung von Glukokortikoiden in der Nebenniere.

Des weiteren induzieren sympathische Aktivitäten eine Sekretion von Epinephrinen im Nebennierenmark. Die Plasmaspiegel von ACTH, Katecholaminen und Glukokortikoiden werden zur Charakterisierung von Streßbeantwortungen des Organismus besonders in der akuten Phase genutzt.

Es wurde kürzlich herausgefunden, daß vor der ACTH-Erhöhung ein Peak in der Sekretion von Kortikosteronen zu beobachten ist. Während die meisten Beobachtungen einen signifikanten Anstieg von ACTH-Blutspiegeln nach Minuten feststellen konnten, erhöht sich der Kortikosteronspiegel signifikant schon nach 30 Sekunden (PIGNATELLI et al. 1996).

Das sympathische Nervensystem, welche den schnellsten Kontrollmechanismus auf Streßreaktionen darstellt, könnte die Ursache für diesen vorausgehenden Kortikosteron-Peak sein. Es wurden von WALKER et al. (1988, 1991), BORNSTEIN et al. (1990, 1991a, 1994) und GUSE-BEHLING et al. (1992) demonstriert, daß Katecholamine in der Lage sind, eine signifikante Sekretion von Glukokortikoiden zu induzieren. Katecholaminerge Axone, deren Varicosities in der Rinde besonders in der Zona glomerulosa beobachtet wurden (KLEITMAN und HOLZWARTH 1985, HOLZWARTH et al. 1987, CHARLTON 1990, HINSON 1990), zeigen die Freisetzung von Katecholaminen (VIZI et al. 1992) und nehmen somit möglicherweise an der Kontrolle und Feinabstimmung der Steroidsekretion teil.

ANDREIS et al. (1991) und MAZOCCHI et al. (1993) demonstrierten in ihren Untersuchungen, daß auch andere Stimulanzen wie IL-1, IL-6 sowie andere Zytokine und Entzündungsmediatoren in der Lage sind, direkt auf die Nebenniere einzuwirken.

Seitdem ein Auftreten von Markzellen zwischen den Kortikalzellen einiger Spezies wie Mensch, Rind und Schwein nachgewiesen werden konnte, wird auch ein parakriner Effekt durch die chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks diskutiert (GALLO-PAYET et al. 1987, BORNSTEIN et al. 1990, 1991b, 1994, 1995).

Sympathische Aktivitäten bewirken auch eine Reninsekretion im juxtaglomerulären Apparat der Niere, welche zu einem Anstieg des Angiotensin II-Spiegels im Blut führt (JINDRA und KVETNANSKY 1982, GOLLIN et al. 1988). Beide Angiotensin II und ACTH produzieren einen Anstieg der Aldosteronsekretion in der Zona glomerulosa der Nebenniere (MACHON et al. 1992). Es existiert eine deutliche Verbindung zwischen dem sog. Streßsystem und dem Renin-Angiotensin-System. Angiotensin II hat neben seiner starken vasokonstriktorischen Potenz auch die Fähigkeit die Aldosteronproduktion in den Glomerulosazellen der Nebenniere zu stimulieren. In Verbindung mit Neuronen des Hypothalamus kann Angiotensin II ebenfalls eine Sekretion von CRH und somit die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse bewirken (RIVIER und VALE 1983, GANONG und MURAKAMI 1987). Auch spezielle Markfaktoren sollen nach Angaben von DE LEAN et al. (1984), GALLO-PAYET et al. (1986), MAZZOCHI und NUSSDORFER (1986), REBUFFAT et al. (1988) HINSON (1990) und PERRAUDIN et al. (1993) eine Rolle in der Aldosteronsekretion spielen.