

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Würzburg
[Vorstand: Geheimer Hofrat Prof. *M. B. Schmidt*].)

Über die Bedeutung der Arteriolensklerose für die Entstehung urämischer Nekrosen.

Von
Walter Würth.

(Eingegangen am 8. Dezember 1931.)

Schon den ersten Autoren über die von *Bright* im Jahre 1827 erstmalig beschriebene und nach ihm benannte Erkrankung war das Vorkommen von Erkrankungen der Verdauungsorgane bei Nierenkrankheiten bekannt. *Christison*, *Gregory*, *Christensen* und *Malmsten* machten auf Darmveränderungen und Geschwürsbildungen bei Morbus Brightii aufmerksam, auch *Albers* erwähnt schon in seinem umfangreichen Buche über Darmgeschwüre (1830) ihr Vorkommen bei Wassersucht. Hauptsächlich aber waren es die Erscheinungen von Seite des Magens, die vor allem Beachtung fanden, — ich nenne die Arbeiten von *Fenwick*, *Wilson Fox*, *Hlava* und *Thomayer*, *Biernacki* — was durch das häufige Erbrechen bei Nierenkrankheiten erklärlich ist. Über die Beteiligung des Darm-schlauchs besonders liegen verhältnismäßig wenige und in der Auffassung der pathologisch-anatomischen Befunde zum Teil einander widersprechende Angaben vor. Erstmals *Treitz* stellte im Jahre 1849 umfangreiche Untersuchungen über Darmveränderungen im Gefolge des Morbus Brightii an; er brachte sie in ähnlicher Weise, wie dies ja von dem Erbrechen längst schon angenommen wurde, mit den Erscheinungen der Urämie in Zusammenhang und *Treitz* war es auch, der den Namen „urämische Darmaffektionen“ einbürgerte. Auf seine Arbeit beziehen sich alle späteren Angaben in Hand- und Lehrbüchern (*E. Wagner*, *Rosenstein* u. a.). Erst im Jahre 1890 erschien eine weitere pathologisch-anatomische Abhandlung von *Hlava*, der sich, wie eingangs erwähnt, ja bereits früher im Verein mit *Thomayer* mit den im Verlaufe von Nierenerkrankungen eintretenden Schädigungen der Magenschleimhaut beschäftigt hatte. 1893 veröffentlichte dann *Fischer* das Ergebnis eingehender Untersuchungen. *Chiari* betrachtet geradezu den Befund von Darmnekrosen bzw. Geschwüren im unteren Dünn- und Dickdarm als das sicherste pathologisch-anatomische Anzeichen der Urämie, die ja doch sonst oft keine besonderen bei der Sektion wahrnehmbaren

Veränderungen hervorruft. *Siegmund* hat aber wohl recht, wenn er glaubt, daß urämische Darmentzündungen in ihrer Häufigkeit weit überschätzt werden, vor allem sind nach seiner Meinung pseudomembranöse und geschwürige Veränderungen sehr selten. Diese doch immerhin sehr auffälligen Beobachtungen haben natürlich reichlich Anregung gegeben, die Zusammenhänge und Ursachen der urämischen Darmveränderungen zu ergründen, und es bildeten sich die verschiedensten Theorien. *Treitz* faßte die Schleimhautveränderungen als reine Ätzwirkung des kompensatorisch durch den Darm ausgeschiedenen Harnstoffs auf, der zu kohlen-saurem Ammoniak abgebaut auf die Schleimhaut nekrotisierend wirkt. *Hlava* wiederum betrachtet sie als Nekrosen nach primärer Capillar-thrombose, während *Fischer* diesen Komponenten weniger Bedeutung beimißt, vielmehr wenigstens die rein diphtherischen Veränderungen lediglich als durch Bakterieneinwirkung hervorgerufene Steigerung des durch die gestörte Nierenfunktion bedingten Darmkatarrhs betrachtet. Durch den von *Kiener* und *Keltsch* durch Tierversuche geführten Nachweis, daß nekrotisierende und geschwürige Darmveränderungen nach experimenteller Einverleibung von Ammoniak entstehen können, erhielt die *Treitzsche* Theorie eine starke Stütze und bis heute wurde die Entstehung der urämischen Darmveränderungen auf die ausgleichende Ausscheidung von Harnstoff durch die Darmdrüsen zurückgeführt, der im Darm zu Kohlensäure und Ammoniak abgebaut wird. Dieses kohlen-saure Ammoniak gelangt vom Darm aus wieder in die Blutbahn und ist Veranlassung sowohl der katarrhalischen Affektion durch Reizwirkung, als auch der Nekrosen durch direkte Ätzung. Mit dieser Erklärung gab man sich zufrieden und erst vor wenigen Jahren ist die Frage wieder akut geworden durch *Siegmund*, der in dem Handbuch von *Henke-Lubarsch* schreibt: „Daß es unter dem Einfluß der urämischen Giftwirkung in der Tat zu Kreislaufstörungen kommen kann, dafür sprechen unseres Erachtens jene Fälle, die mit Purpurablutungen einhergehen. Es ist in der Tat sehr verlockend, wenigstens einen Teil der urämischen Nekrosen in ähnlicher Weise zu erklären, wie es *Dietrich* für die mit Blutungen einhergehenden Hirnnekrosen tat. Diese Vorstellungen haben eine starke Stütze erfahren durch den Befund von urämischen verschorrenden Dünn- und Dickdarmveränderungen, die wir in 3 Fällen bei sog. maligner Nierensklerose sahen. Bei diesen Fällen gelang es uns, die Bilder der typischen akuten Arteriolennekrose in der Unterschleimhaut der erkrankten Darmteile nachzuweisen in genau der gleichen Weise, wie sie an der Vasa afferentia der Nierengefäße vorhanden waren.“

Zweck dieser Arbeit soll sein, durch genaue Untersuchung des vorhandenen Materials weiteren Stoff und Anregung zu bieten für eventuelle Klärung der Frage nach der Entstehung der urämischen Darmveränderungen überhaupt, weiterhin zu prüfen, inwieweit die *Siegmundsche*

Theorie berechtigt ist und sich verallgemeinern läßt. Nicht aber soll es ein Versuch sein, die toxische, resp. *Siegmundsche* Theorie zu beweisen oder zu widerlegen. Zur Verfügung standen mir bei der relativen Seltenheit der urämischen Darmerkrankungen leider nur 3 Fälle, die aber doch sehr charakteristisch sind und im folgenden eingehend beschrieben werden sollen. Ich behandle vor allem den ersten Fall sehr ausführlich, da ich hier Beobachtungen gemacht habe, die sich vollkommen mit den von *Siegmund* beschriebenen Bildern decken und so ohne weiteres geeignet erscheinen, die Annahme einer primären Gefäßschädigung auf toxischer Grundlage mit nachfolgender Nekrose zu bestätigen.

58jähriger, seit 3 Jahren zuckerkranker ärztlich behandelter Mann. Sehr hoher Blutdruck, daher alle 4–6 Wochen Aderlaß, der Erleichterung schafft. 1930 Schlaganfall. Seit 1 Monat Herzbeschwerden und Atemnot, außerdem starke Kopfschmerzen, geringe Harnausscheidung, geschwollene Beine. Anfallsweise Schmerzen in beiden Nierengegenden. Wegen Verschlimmerung am 10. August 1931 in das Juliusospital Würzburg eingeliefert.

Harn: Eiweiß + Zucker-Ugen.-Indican-Sed.: rote Blutzellen ++. Salze. Blutdruck: R.R. 210/140.

12. 8. Aderlaß 750 ccm. Erleichterung, aber doch sehr unruhig, manchmal krampfartige Zuckungen.

14. 8. R.R. 215/130 Aderlaß 500 ccm. Vorübergehende Erleichterung, Unruhe nicht beeinflußt, auch nicht durch Morphium.

16. 8. R.R. 210/130. Unruhe nimmt zu, Bewußtsein deutlich getrübt.

17. 8. Vollkommen getrübt. Bewußtsein. Aderlaß von 800 ccm, geringe Erleichterung, große Unruhe, Aufschreien, krampfartige Zuckungen. Häufiges Erbrechen.

18. 8. Häufiges Erbrechen, völlig getrübt. Bewußtsein. Zunehmender Kräfteverfall. Tod.

Rest-Stickstoff: 137,2 mg. Urinmenge gering, 600–500 ccm, spezifisches Gewicht 1000–1015.

Klinische Diagnose: Chronische Nephritis, Endokarditis, Urämie.

Anatomische Diagnose: Arteriosklerotische Schrumpfnieren, urämische Darmgeschwüre. Rekurrierende Endokarditis. Pericarditis fibrinosa, Lebereirrhose.

Anatomischer Befund: (Die unveränderten Organe nicht erwähnt.) In der Bauchhöhle einige Kubikzentimeter leicht getrübt. Flüssigkeit. Bauchfell spiegelnd und glatt. In beiden Pleurahöhlen trüber Erguß, links 700 ccm, rechts 400 ccm. Herz größer als Leichenfaust. Beide Blätter des Herzbeutels mit zeretzter dünner Membran belegt. Muskulatur der linken Kammer stark hypertrophisch, überall 3–4 cm dick. Keine Erweiterung des Lumens beider Kammern, Conus pulmonalis deutlich erweitert. Unregelmäßige Verdickung der Schließungsblätter der Mitrals, netzförmige Verwachsung der verdickten Sehnenfäden. Alle Klappen an der Basis unregelmäßig verdickt. An der Aortenklappe leistenförmig verdickte Schließungsblätter. Auf einer Pulmonalklappe mehrere warzenförmige lockere leicht abstreifbare Auflagerungen. Intima der ganzen Aorta übersät mit atheromatösen Herden. Kranzschlagadern geschlängelt, mit vielen atheromatösen Einlagerungen. Beide Lungen auffallend steif und derb, Parenchym braun. Es fließt reichlich schaumig-rötliche Flüssigkeit ab. Magenschleimhaut postmortal nicht verändert. Im Fundus reichliche Blutpunkte. Im Pfortnerfeld 5–6 linsengroße kraterförmige oberflächliche Geschwürchen mit blauem Rand. In der Pars pylorica des Duodenum 3 ebensolche. Nieren deutlich, wenn auch nicht sehr

stark verkleinert, Kapsel leicht abziehbar. Oberfläche beider Nieren feinhöckerig mit kleinen grubigen Einziehungen. Die erhabenen Stellen weißlich gefärbt. Rinde verschmälert, Marksubstanz auffallend blaß. Starke Vakkatwucherung des Hilusfettes. Nierenbeckenschleimhaut mit ausgedehnten flächenhaften Blutungen. *Leber* vielleicht etwas verkleinert, Oberfläche feinhöckerig, derb. Auf dem Schnitt tiefe Furchen zwischen den Läppchen, Blutüberfüllung und Erweiterung der Zentralvenen, herdförmige diffuse Gallenstauung mit gelber Verfärbung des Parenchyms. Luftröhrenschleimhaut nicht gerötet, im Kehlkopf diffuse Rötung und viele kleine punktförmige Blutungen. Gehirnsektion unterblieb.

Duodenum und Jejunum, abgesehen von den oben beschriebenen Veränderungen frei, im oberen und mittleren Teil des Ileum fleckige Rötung, besonders ausgeprägt auf der Höhe der Schleimhautfalten. Auf die Ileocöcalklappe zu die Veränderungen bedeutend stärker. Hier kleine braune Schorfe und stecknadelkopfgroße, nur sehr wenig in die Tiefe reichende und von blaurotem Hof umgebene Geschwürcen. Teilweise auch lediglich Blutungen, über denen Schleimhauterosion makroskopisch nicht sicher erkennbar. Im Bereich der Klappe flache rundliche bis zehnpfennigstückgroße Geschwüre, ebenso im Colon ascendens. Die Substanzverluste entsprechen vielfach den Längs- und Querfalten des Dickdarms, so daß Zeichnungen zustande kommen, die mit Gebirgszügen auf Reliefkarten verglichen wurden. Ränder flach, nicht unterminiert, Geschwürsgrund glatt, teilweise mit Zerfallsmassen belegt. Die dazwischen gelegene Schleimhaut teilweise unverändert, bald stärkere Injektion und diffuse Blutung, vereinzelt kleine gelbgrün und braun gefärbte, wenig erhabene Schorfe. Im weiteren Verlauf des Colon und im Sigmoid zahlreiche kleinere Geschwüre von ähnlicher Beschaffenheit, aber nicht so dicht stehend, wie im Blinddarm und Anfangsteil des Colon. Darmserosa überall glatt, blaßglänzend, an Stelle der Geschwüre und Schorfe netzförmige Gefäßfüllung.

Mikroskopischer Befund: Zahl der Glomeruli vermindert, vielfach bindegewebige Verdickung ihrer Kapsel. Eine Reihe von Glomerulusschlingen hyalin. Sehr häufig hyalin geronnenes Eiweiß in der *Bowmannschen* Kapsel, seltener Blutungen. Gewundene Kanälchen größtenteils erweitert, Epithel abgeflacht, in ihrer Lichtung hyaline Massen. Zwischengewebe oft bindegewebig verbreitert. An zahlreichen Arteriolen starke Verdickung von Intima und Media, ja völliger Verschuß des Lumens. Ausgedehnte Fetteinlagerung in die Intima.

Leber: *Glissansches* Gewebe stark vermehrt durch derbes Narbengewebe mit vereinzelt kleinen Rundzellenherden. Die Bindegewebszüge trennen oft einzelne Läppchen voneinander ab. Hochgradige Gallengangswucherung. Fleckweise Verfettung der Leberzellbalken. An wenigen Stellen Gallestauung, keine Pigmentablagerung.

Bei der Durchsicht dieses Sektionsbefundes ist außer des Nierenleidens kein Anhaltspunkt gegeben, der die doch sehr auffallenden Veränderungen des Verdauungsschlauchs rechtfertigen würde. Auch durch Lage und Aussehen sind die Geschwüre von typhösen und dysenterischen oder sonstigen Geschwüren sicher zu unterscheiden. Da der Kranke auch klinisch Erscheinungen der Urämie wie Kopfschmerzen, Erbrechen, Krämpfe usw. gezeigt hat, so dürfen wir ohne Zweifel diese Veränderungen des Verdauungsschlauchs als urämischen Ursprungs bezeichnen.

Bei der histologischen Untersuchung der Schleimhautveränderungen des Magens ließen sich wohl oberflächliche Schleimhautnekrosen erkennen, von denen aber nicht ohne weiteres zu sagen ist, ob sie nicht einfach Erosionen darstellen, wie sie oft bei chronischer Gastritis beobachtet

werden. Sicherlich lassen sich an den kleinen und kleinsten Gefäßen, denen doch die größte Aufmerksamkeit geschenkt wurde, keine Veränderungen nachweisen. Ich will deshalb auch nur auf die bei der Untersuchung des Darmes gemachten Beobachtungen näher eingehen. Ich habe also den Darm in schmale Streifen geschnitten, in Gelatine, Celloidin und Paraffin eingebettet und teilweise in Flach-, teilweise in die Schleimhaut senkrecht treffende Schnitte zerlegt, zum Teil in Reihen geschnitten. Zum rein Technischen sei bemerkt, daß zur Einbettung von Darm Paraffin sehr ungeeignet ist, da die Muscularis beim Schneiden leicht splittet. Auch *Romeis* macht hierauf in seinem Handbuch für histologische Technik aufmerksam, ich habe aber auch mit der von ihm empfohlenen Einbettung über Benzol schlechte Erfahrungen gemacht. Von in Gelatine- und in Celloidin eingebettetem Material bekam ich dagegen sehr schöne Präparate. Bei der Durchsicht der so gefertigten und zunächst mit Hämatoxylin und Eosin, resp. Scharlachrot gefärbten Präparate ist an der Schleimhaut des Dünndarms, dort, wo die deutlichen Schorfe lagen, oberflächlicher Kernschwund zu sehen; die Drüsen sind nur mehr teilweise zu erkennen, doch reicht die Nekrose nur selten bis an den *Brückeschen* Muskel heran. Über diesen oberflächlichen Nekrosen läßt sich an manchen Schnitten ein mit schollig veränderten Zellmassen innig gemengtes Fibrinnetz erkennen. Die Schleimhaut ist mit Rundzellen, vor allem aber mit roten Blutkörperchen durchsetzt. Unterschleimhaut vielleicht etwas verbreitert, es bestehen aber doch fließende Übergänge zwischen normalen Verhältnissen und unseren Bildern, so daß nur schwer von einem eigentlichen Ödem der Unterschleimhaut gesprochen werden kann. Vor allem *Fischer* beschreibt dieses Ödem als auffälligen Befund und spricht von einer fibrinösen Exsudation in die Gewebsspalten, die ich aber nirgends nachweisen konnte. Unter der geschädigten Schleimhaut sehen wir überall in der Unterschleimhaut eine diffuse Blutung, die gegen die Umgebung nicht scharf abgegrenzt ist, und nach der Schleimhaut zu zahlreiche mehr oder minder starke Ausläufer zeigt. Im Bereich und am Rande dieser Blutungen sind die Gefäße sehr stark mit Blut gefüllt, außerdem treten die Arteriolen sehr augenfällig hervor und scheinen an Zahl außerordentlich vermehrt. Eine ausgesprochene Thrombosierung der kleinen Gefäße, wie sie von *Fischer*, *Hláva*, *Siegmund* u. a. beschrieben wurde, konnte ich nicht feststellen; *Hláva* versuchte ja dadurch die Entstehung urämischer Nekrosen zu erklären, es ist aber doch wohl so, daß wir in der Umgebung einer Entzündung öfter eine Thrombosierung der kleinen Gefäße feststellen, ohne daß aber dieser Befund als Ausdruck einer Gefäßschädigung angesehen werden kann, die durch ein ganz spezifisches schädliches Agens hervorgerufen wird. Auch von einer eigentlichen Stase wage ich nicht zu sprechen, wie dies von *Siegmund* geschieht; denn deren Begriff ist noch nicht einwandfrei

geklärt, resp. wir können mit unseren heutigen Konservierungsmitteln eine solche nicht klar nachweisen, kommt es doch schon durch die Auslaugung des Blutserums in der Fixierungsflüssigkeit zu dem Bilde der verklebten und abgeplatteten Blutkörperchen, welches dem der im Leben entstandenen Stase gleicht. Die scheinbar stark vermehrte Anzahl der Arteriolen ist wohl, wie wir ja ein ähnliches Bild bei der malignen Schrumpfniere kennen, lediglich auf eine Wandverdickung und ein damit verbundenes deutlicheres Sichtbarwerden der normalerweise nicht leicht wahrnehmbaren kleinen Gefäße zurückzuführen. Bei genauer Untersuchung der Arteriolen finden wir die mannigfachsten Bilder und alle Grade von arteriosklerotischen Veränderungen, ja sogar Gefäße mit vollständiger Wandnekrose und auch Verdickungen der Intima durch Neubildung von kernhaltigem Bindegewebe hatte ich Gelegenheit zu beobachten. An den größeren Gefäßen der tieferen Submucosa und der Muscularis keine nennenswerte Arteriosklerose, nur ganz selten findet sich geringfügige Verfettung der Intima, die manchmal als schmaler mit Scharlachrot sich gelbrot färbender Ring zutage tritt. An den Arteriolen der oberen Unterschleimhaut, insbesondere in unmittelbarer Umgebung der Defekte, aber auch sonst, starke Verfettung ihrer Wand, ihr Lumen stark verengt, bzw. vollständig verödet, so daß sie im Scharlachrotpräparat als intensiv rote kleine Tropfen, Kreise oder Halbmonde imponieren, je nach dem Grade und Ausdehnung der Verfettung. Vereinzelt sehen wir eine ebenfalls starke Wandverdickung, wobei sich aber die Gefäße nur sehr schwach oder gar nicht mit Scharlachrot färben lassen; die Zeichnung dieser Gefäße, die differenzierte Lagenbildung, ist geschwunden und ist in eine gleichförmig aussehende homogene Masse übergegangen. Die Kerne verschwinden immer mehr und mehr, im Hämatoxylin-Eosinpräparat zeigen diese derart veränderten Gefäße ein dunkelrosa, oft ausgesprochen glänzendes Aussehen. Im Gegensatz zu dieser Hyalinisierung sah ich an einzelnen Präparaten Bilder der typischen Arteriolennekrose, wie sie *Fahr* an den Vasa afferentia der Nieren bei maligner Sklerose beschreibt; die verdickte Wand ist stärker gefärbt, als die der hyalinisierten Arteriolen, Kerne sind nicht zu erkennen, mit der starken Vergrößerung läßt sich scholliger Zerfall und staubförmige Kerntrümmer erkennen. Eine blutige Durchtränkung der Wand, wie sie *Fahr* beschreibt, konnte ich nicht mit Sicherheit feststellen. Es sind dies also alles ganz ähnliche Veränderungen, wie wir sie bei den Sklerosen der Nieren finden und sie bestehen teilweise in einer hyperplastischen Intimaverdickung mit Auftreten von regressiven Metamorphosen in dieser verdickten Intima, die sich hauptsächlich in einer Verfettung äußern; zum Teil handelt es sich um eine Wandverdickung in Form einer Hyalinisierung. Diese schweren Veränderungen, die man eventuell als äußerste Steigerung der gewöhnlichen Arteriosklerose auffassen kann (*Fahr*), finden sich

vor allem an Schnitten durch die schon makroskopisch erheblich größeren Veränderungen der Dickdarmschleimhaut; mikroskopisch finden sich hier der Schleimhaut angehörende, bald auch die Unterschleimhaut mehr oder minder durchsetzende Defekte, während ich die Muscularis immer unverändert fand, wohingegen verschiedene Untersucher Durchbruch urämischer Geschwüre beobachtet haben wollen. Die Begrenzung dieser Defekte wird von nekrotischen Zellmassen gebildet, die nächste Umgebung zeigt die vorangehend beschriebenen Veränderungen.

Aus dieser Schilderung geht hervor, daß wir diese Gefäßanomalien nicht nur am Grunde und in unmittelbarer Nachbarschaft der Nekrosen finden, sondern auch in der weiteren Umgebung in der Unterschleimhaut so daß es auf den ersten Blick nicht einfach erscheint, sie mit ihnen in ursächlichem Zusammenhang zu bringen; es ist aber doch so, daß die Gefäßveränderungen in der nächsten Umgebung der defekten Schleimhaut erheblich stärker sind; die oben beschriebenen ganz schweren Grade habe ich nur hier gefunden, vor allem an den Flachschnitten sind sie so gelagert, daß wir sie eindeutig zu den Nekrosen in Beziehung bringen können. Wenn wir nun noch überlegen, wie hochgradig teilweise diese Arteriolschädigungen sind, so kann der *Siegmundschen* Theorie eine Berechtigung nicht abgesprochen werden und die urämischen Nekrosen wohl als ischämische betrachtet werden. Es könnte sich der Einwurf erheben, in der Niere haben wir doch dieselben Gefäßveränderungen und Schädigungen und trotzdem keine Nekrosen oder Infarkte. Dies liegt aber lediglich an der besonderen Gefäßversorgung der Nieren, die bewirkt, daß wir bei mangelhafter resp. aufgehobener Blutzufuhr einen Kollaps der Glomerulusschlingen mit nachfolgender Verödung und hyaliner Umwandlung sehen. Bei der Untersuchung der zwischen den Geschwüren bzw. Nekrosen gelegenen Darmabschnitte finden wir in der Unterschleimhaut unter der vollständig unversehrten Schleimhaut Arteriolen mit ganz ähnlichen Veränderungen, wie ich sie oben ausführlich beschrieben, nur in viel geringfügigerem Maße. Wir sehen bei der Fettfärbung ebenfalls feintropfige Fetteinlagerung in die Intima, eine bindegewebige Verdickung der Wand, aber nirgends eine völlige Verlegung des Lumens, Hyalinisierung oder Nekrose der Wand. Die Veränderungen hier stehen jedenfalls zu den erstbeschriebenen in einem quantitativen und vor allem qualitativen Verhältnis, daß man ohne weiteres sagen kann, daß zwar hier die Gefäßschädigungen zu geringfügig sind, um Folgen zu zeitigen, daß aber sehr wohl aus einem weiteren Fortschreiten dieser Degeneration hätten ähnlich schwere Schädigungen der Schleimhaut hervorgehen können, wie sie als urämische Geschwüre beschrieben werden.

In diesem Fall wird also die von *Siegmund* für die Entstehung urämischer Darmveränderungen gegebene Erklärung möglich und berechtigt erscheinen.

Es fragt sich nun inwieweit diese Behauptung *Siegmonds* standhält, wenn wir die Gegenprobe machen und Untersuchungen anstellen bei Fällen von schweren Nierenerkrankungen ohne oder doch nur mit geringen Darmveränderungen, andererseits in Fällen, bei denen sich urämische Nekrosen und Geschwüre finden durch eine Nierenschädigung bedingt, die nichts mit einer Arteriolenklerose zu tun hat, wo außerdem auch keine sonstigen durch das Alter bedingten Gefäßschädigungen zu erwarten sind. Ich möchte hier zuerst die Untersuchungsergebnisse eines Falles von Granularatrophie mitteilen, bei dem klinisch keine Urämie bestand, auch makroskopisch bei der Sektion keine entsprechenden Veränderungen sich nachweisen ließen. Die mikroskopische Untersuchung ergab aber doch, wenn auch nicht sehr hochgradige, urämische Darmveränderungen.

52jährige Frau mit der klinischen Diagnose: „Chronische Nephritis mit Hypertension. Mitralinsuffizienz + Stenose. Apoplexie? Embolie?“, am 25. 10. 1931 auf der inneren Abteilung des Luitpoldkrankenhauses in Würzburg gestorben.

Anatomische Diagnose: Maligne Sklerose mit starkem nephrotischem Einschlag und starker Cholesterinesterverfettung. Hypertrophie und Dilatation des linken und rechten Herzens, Coronarsklerose. Weiße Thromben in beiden Herzspitzen. Ältere und frischere Lungenembolien und Infarkte. Kleine Erweichungscysten in beiden Stammganglien.

Anatomischer Befund: Herz stark vergrößert, besonders linke Kammer. Seine Wand kräftig hypertrophisch. Auch die rechte, besonders im Anteil des Conus pulmonalis, stark hypertrophisch. Linker Vorhof deutlich erweitert. Klappenapparat unverändert. *Linke Niere* Kapsel eben noch abziehbar. In ihr eine gut dreimarkstückgroße Infarktnarbe. Oberfläche ganz gleichmäßig granuliert, d. h. diffus verteilte, fast immer gleich große, etwa stecknadelkopfgroße Höcker von gelber Farbe. Auf dem Schnitt die Rinde verschmälert, auch hier die etwas auffallende gelbe Farbe zu erkennen. Nierenbecken stark nach der Hinterseite der Niere verschoben. *Rechte Niere* normal groß. Auch hier ältere Infarkte, bzw. tiefe narbige Einziehungen. Oberfläche ebenso gekörnt, goldgelb gesprenkelt, wie die andere. Auf dem Schnitt ist besonders im tubulären Teil eine deutliche, mehr oder weniger starke, sehr fein gezeichnete goldgelbe Sprenkelung zu sehen. *Magen* zusammengezogen, seine Schleimhaut zeigt einige frische flächenhafte Blutungen und kleine Ekchymosen. Außerdem in der kleinen Kurvatur, ungefähr in der Mitte, eine alte strahlige Narbe. Speiseröhrenschleimhaut blaß und unverändert. Außer geringen Blutungen in der Dünndarmschleimhaut makroskopisch keine Veränderungen des Darmschlauches erkennbar.

Mikroskopischer Befund: Ausgeprägte Sklerose mit Hyalinisierung und Verfettung in den Arteriolen. Kapselverdickung, Endothelwucherung und Hyalinisierung einzelner Schlingen und ganzer Glomeruli. Verfettung von Glomerulusteilen, speziell der hyalinisierten. Hochgradige Verfettung der Epithelien der Harnkanälchen.

Ich habe sowohl von Dick- und Dünndarm Teile untersucht, auch Stellen, deren Schleimhaut mit einem gelblichen zähen Schleim bedeckt war, der sich nur schwer abstreifen ließ. Es fand sich an allen Schnitten eine schlechte, resp. fehlende Kernfärbung der oberflächlichen Schleimhautschichten, die als Folge postmortalen Andauungs aufzufassen ist. Abgesehen davon ist die Schleimhaut unverändert, die Unterschleim-

haut nicht verbreitert und ödematös, auch keine scheinbare Vermehrung, bzw. besonders deutliches Hervortreten der Arteriolen. Größere Gefäße teilweise stark mit Blut gefüllt, jedoch nur ganz vereinzelt Blut im Gewebe. An zwei Schnitten fand ich nun neben dieser Nekrose der Gipfel der Schleimhautfalten scharf umrandete, umschriebene, die ganze Schleimhaut durchsetzende Nekrosen. Man könnte daran denken, daß diese nekrotischen Teile den Grund zweier *Kerkringschen* Falten bilden und dort der Darmsaft länger eingewirkt hätte, dies läßt sich jedoch hier mit unbedingter Sicherheit ausschließen. Unter diesen Nekrosen liegen mehrere Arteriolen, ihre Wand ist aber nicht verdickt, ihre Lichtung offen und nicht verengt. Auch im übrigen Präparat, wie ja auch an allen anderen Schnitten die Arteriolen alle offen, bei Fettfärbung an wenigen feintröpfige Fetteinlagerung in die Intima. Die Gefäße mit diesen leichten Veränderungen lassen sich aber nirgends mit Sicherheit in räumliche Beziehung zu den Nekrosen bringen.

Wenn auch klinisch keine Urämie vorhanden war, bei der Sektion makroskopisch keine dafür sprechenden Anzeichen gefunden wurden, so dürfen wir doch bei dem schweren Nierenbefund und dem Fehlen jeder anderen Erklärung wohl diese Nekrosen den urämischen gleichstellen. Ist dies aber der Fall, so müßten wir ja nach der Anschauung *Siegmunds* krankhafte Veränderungen an den kleinsten Gefäßen finden, da nach seiner Meinung doch diese Darmveränderung als Ernährungsstörungen nach schweren degenerativen Veränderungen der Arteriolen aufzufassen sind. In unserem Falle fehlen aber derartige Gefäßveränderungen, resp. sind nur sehr geringfügig und nicht in örtliche Beziehung zu bringen zu den Defekten, so daß die Schleimhautnekrosen nicht mit einer solchen Arteriolennekrose in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden können. Dadurch erscheint die Richtigkeit der *Siegmundschen* Theorie doch zweifelhaft, wenigstens was ihre Allgemeingültigkeit betrifft.

Ich bringe nun als nächstes die Untersuchungsergebnisse eines Falles von arteriosklerotischer Schrumpfniere mit allgemeiner Arteriosklerose. Es handelt sich um einen 85jährigen Mann, der im Juliussspital Würzburg mit der klinischen Diagnose: „Bronchitis, Pneumonie, Arteriosklerose“ am 10. 9. 1931 verstorben ist.

Anatomische Diagnose: Zusammenfließende Entzündung beider Lungenunterlappen, Bronchitis und Peribronchitis, rekurrierende Endokarditis der Aortenklappen. Hypertrophie der linken Herzkammer, Erweiterung des Conus pulmonalis. Arteriosklerotische Schrumpfniere, Arteriosklerose.

Anatomischer Befund: Starke Herzhypertrophie. Kapsel der Nieren gut abziehbar. Beide Nieren klein mit mehr oder minder großen Einziehungen und Erhebungen auf der Oberfläche; auf dem Schnitt von blasser Farbe, Rinde deutlich verschmälert. In den Hilus ausgedehnte Fettgewebswucherung. Starke Arteriosklerose der Aorta. Darmschleimhaut unverändert.

Mikroskopischer Befund der Niere: Viele Glomeruli mit ihren zugehörigen Kanälchen verödet, zum Teil hyalin degeneriert, die größeren und mittleren Gefäße mit ausgedehnter Wandverfettung.

Bei der *histologischen Untersuchung* des Darmes fand ich, abgesehen von einem geringen postmortalen oberflächlichen Kernschwund, die Schleimhaut in allen Teilen unverändert. Auch die Unterschleimhaut läßt nichts von einem Ödem erkennen. An den Arteriolen fand ich in allen untersuchten Abschnitten eine geringe Intimaverfettung von verschiedener Stärke, jedoch bei weitem nicht in so hochgradiger Form, wie ich sie bei dem ersten Falle beschrieben habe. Es besteht nirgends eine ausgesprochene Verdickung der Wand, immer ist das Lumen erhalten, nirgends eine Nekrose der Wand; auch hat man nicht den Eindruck, als wäre die ganze Unterschleimhaut mit Arteriolen übersät. Es werden vielleicht mehr Arteriolen deutlich, als wir bei einem ganz normalen Darm sehen, von denen aber lassen wiederum auch nicht alle eine Entartung der Wand erkennen.

Ich habe, abgesehen von diesem Falle noch Untersuchungen bei hochgradigen Arteriosklerotikern ohne Nierenveränderung angestellt, um die Gefäßverhältnisse im Darm bei Arteriosklerose zu studieren. In den meisten Fällen fand ich hier die Arteriolen unverändert, nur in 2 Fällen eine geringe Verdickung und Verfettung der Intima, die aber ebenfalls wiederum nur auf einzelne Gefäße beschränkt, niemals diffus zu finden war, wie wir dies doch von der Niere erkennen. *Fahr*¹ teilt sehr bemerkenswerte Untersuchungsergebnisse mit über Gefäßveränderungen im Darm bei bestehender gutartiger Nierensklerose. Er schreibt bei Hinzurechnung der allergeringsten, in den ersten Anfängen stehenden Intimaverdickungen habe er von 54 untersuchten Fällen nur 19 positive gefunden, wobei die Veränderungen, an denen der Nierenarteriolen gemessen geradezu verschwindend geringfügig gewesen seien. Wir sehen, daß zwar eine Sklerose der kleinsten Gefäße des Darmes im allgemeinen auch bei vorhandener Arteriolenklerose der Nieren ziemlich selten und meist nur sehr geringfügig ist. Sie kommt aber doch auch vor unter Verhältnissen, wo eine arteriolo-sklerotische Erkrankung bzw. jede Nierenerkrankung fehlt, wenn auch die sklerotischen Veränderungen wenigstens bei den von mir untersuchten Fällen zu gering waren, um Ernährungsstörungen der Schleimhaut zu bewirken.

Zum Schlusse möchte ich noch einen Fall aus der Sammlung des Instituts anführen, den ich histologisch untersuchen konnte. Es handelt sich um einen 29 jährigen Mann, der mit der klinischen Diagnose: „Alte Fraktur des 7. Brustwirbels, Parese der unteren Extremitäten, Cystopyelitis, Urämie“ in der medizinischen Universitätsklinik gestorben war.

Anatomische Diagnose: Alte Wirbelfraktur im Bereich der unteren Brustwirbelsäule mit Verengung des Rückenmarkkanals. Chronische Meningitis lumbaris. Hautnekrosen und Pyodermien. Cystitis, Erweiterung der Ureteren und Nierenbecken. Chronische Nephritis und Paraneuphritis. Starke, zum Teil verschorrende Entzündung des Magens, der Speiseröhre, des Rachens und Gaumens, nekrotisierende Enteritis, Bronchitis, Lungenödem.

¹ *Fahr*: Virchows Arch. 239.

Anatomischer Befund: Hintere Rippe des eröffneten knöchernen Wirbelkanals an der Grenze von Brust- und Lendenwirbelsäule stärker nach hinten ausgebuchtet. Duralsack ziemlich stark gespannt, besonders stark in der Gegend der Lendenanschwellung, wo auch das epidurale Fettgewebe stärker ödematös und die Dura mit der Wand des Wirbelkanals verwachsen ist. Oberer Teil des knöchernen Rückenmarkkanals unverändert. Ungefähr an der Grenze von Brust- und Lendenwirbelsäule springt ein Wirbelkörper von vorn her stärker in den Rückenmarkkanal vor. Auf dem Medianschnitt durch diesen Abschnitt der Wirbelsäule zeigt der unterste Brustwirbel die Gestalt eines nach vorn sich verschmälernden Keils; in seinem hinteren Teil die Spongiosa von ungleichmäßigem Gefüge und mit erbsengroßem weißen Knochenkern. Dura von der Hinterfläche des Rückenmarks gut löslich bis auf eine 1 cm lange Stelle über dem Conus medullaris, in deren Bereich sie mit den weichen Häuten und dem Rückenmark ziemlich fest verwachsen ist. Auch an der Vorderseite geringfügige Verwachsungen der Rückenmarkshäute über dem Lendenmark. Innenseite der Dura blaß. Auf verschiedenen Querschnitten des Rückenmarks nichts von Herden oder Strangdegenerationen. Schleimhaut des Gaumensegelrandes, Zäpfchens und des Rachens stark gerötet, vielfach in weißgrauen Fetzen abgelöst; ähnlich, aber schwächer die seitlichen Teile des Zungengrundes verändert. Im Bereich der Ringknorpelenge die Rachenschleimhaut blaß. Unterhalb derselben wieder streifige hellere Rötung, die weiterhin stärker, dunkler wird und in längsgestellte streifige, etwa 1 mm dicke schorffartige Beläge übergeht. Diese fließen alsbald zusammen und bedecken die Speiseröhrenschleimhaut in ganzer Weite und Länge. Unterster Teil der Luftröhre dunkel gerötet. Im zusammengezogenen Magen etwa 300 ccm braunroter grüner, auffallend stark nach ammoniakalisch zersetztem Harn riechender Flüssigkeit. Schleimhaut stark gefaltet, dunkelrot, samtartig geschwellt mit feinsten gelblich weißen Konkrementen bedeckt. Im untersten Teil der Speiseröhre längsgestellte weißliche Epithelschorfe. Schleimhaut des ganzen Darmes gerötet, teils heller, teils dunkler, stellenweise mit feinen krümeligen graugelben schorffartigen Belägen bedeckt, besonders im unteren Ileum und Dickdarm. *Linke Niere* klein, Kapsel verdickt, unlöslich mit dem umgebenden Gewebe verwachsen. Nierensubstanz stark verschmälert, besonders die Rinde bis auf einige Zentimeter. Nierenbecken erweitert, enthält trüben Urin. Papillenspitzen fehlen meist, an ihrer Stelle finden sich Verdickungen und stärkere Rötung des Nierenbeckens. Harnblase stark zusammengezogen, die Schleimhaut diffus gerötet. Rechte Niere wie die linke. Harnleiter beiderseits stark erweitert und geschlängelt.

Mikroskopischer Befund der Niere: Kapsel verdickt, gefäßreich, stellenweise mit zelliger Infiltration. In der Rinde zellreiches, interstitielles, chronisch-entzündliches Granulationsgewebe. Glomeruli größtenteils hyalin oder ihre Kapsel stark verdickt. Nur spärlich unveränderte gewundene Kanälchen mit viel geronnenem Inhalt.

Bei der histologischen Untersuchung des Verdauungsschlauchs sehen wir entsprechend der schon makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen ausgedehnte Schleimhautdefekte des Rachens und der Speiseröhre. Schleimhaut des unteren Dünn- und Dickdarmes zeigt in mehr oder minder starker, oft flächenhafter Ausdehnung, kaum mehr erkennbare Kernfärbung; in seltenen Fällen greift die Veränderung sogar noch auf die oberflächlichen Schichten der Unterschleimhaut über. Diese ist kaum verbreitert, von einem ausgesprochenen Ödem ist sicher nichts zu erkennen. Im Hämatoxylin-Eosinpräparat der Norm entsprechend nur mäßig viele Arteriolen sichtbar, ihre Wand ohne jede regressive

Veränderung, ihr Lumen überall erhalten. Auch im Fettpräparat lassen sich keine degenerativen Veränderungen erkennen.

In diesem Fall bestand also eine zur Urämie führende Nierenerkrankung ohne jede Veränderung der Arteriolen. Die sicher urämischen Nekrosen der Schleimhaut waren sehr hochgradig, erstreckten sich über den ganzen Verdauungsschlauch und doch war es nicht möglich, irgendwelche Veränderungen an dem Gefäßsystem festzustellen, die mit den Schleimhautdefekten in Zusammenhang gebracht werden könnten.

Wir konnten also zwar in dem erst beschriebenen Falle die von *Siegmund* beschriebenen Arteriolenveränderungen und ganz ähnliche Bilder finden, wie er sie in dem Handbuch von *Henke-Lubarsch* anführt. Dort sind sie auch lokal so angeordnet, daß man ohne weiteres die Schleimhautveränderungen als durch diese Arteriolenklerose bedingt betrachten kann. Wir sehen aber, daß in den beiden anderen Fällen von Urämie mit Nekrosen des Verdauungsschlauches derartige degenerative Veränderungen an den Arteriolen sehr geringfügig sind, oder ganz fehlen und nach ihrer Verteilung und Stärke solche doch hochgradigen Schleimhautdefekte nicht erklären können. Andererseits wiederum lassen Untersuchungen des Darmes bei allgemeiner Arteriosklerose und ohne Urämie den eben genannten beiden Fällen ganz ähnliche, ja sogar stärkere Gefäßstörungen erkennen ohne jede reaktive Veränderung der Schleimhaut. Wir müssen also doch wohl annehmen, daß sich die *Siegmundsche* Theorie nach diesen Untersuchungsergebnissen nicht verallgemeinern läßt, wenn ihr eine mögliche Berechtigung in diesem oder jenem Falle auch nicht abgesprochen werden kann. So werden wir bei der Erklärung der Entstehung urämischer Nekrosen und Geschwüre vorläufig noch immer die alte toxische Theorie als die wahrscheinlichste anerkennen müssen.

Schrifttum.

- Chiari*: Beitrag zur Lehre von der Urämie. Verh. dtsch. path. Ges. 15 (1912). — *Devé et Charvet*: Contribution à l'étude des ulcerations des duodenum liées aux affections des veins. Rev. méd. 1903. — *Fahr*: Über die Beziehungen von Arteriolenklerose, Hypertonie und Herzhypertrophie. Virchows Arch. 239. Pathologische Anatomie des Morbus Brightii, Handbuch von *Henke-Lubarsch*, Bd. 6, 1. 1925. — *Fischer*: Darmaffektionen bei Nephritis und Urämie. Virchows Arch. 134. — *Grawitz*: Urämische Darmgeschwüre. Dtsch. med. Wschr. 1898. — *Lemière et Piedelvierre*: Les ulcerations gastrointestinales uraémiques. Ref. Zbl. inn. Med. 1923. — *v. Limbeck*: Zur Lehre von der urämischen Intoxikation. Arch. f. exper. Path. 1892. — *Siegmund*: Urämische Darmveränderungen. Handbuch von *Henke-Lubarsch*, Bd. 4, 3. 1929. Verschiedene Ursachen und Entstehungsweisen der akuten verschorrenden Darmentzündungen, Handbuch von *Henke-Lubarsch*, Bd. 4, 3. 1929. — *Thierauch*: Urämische Darmgeschwüre. Arb. path.-anat. Inst. Tübingen 8 (1914). — *Treitz*: Urämische Darmveränderungen. Prag. Vjschr. Med. 1859.