

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg  
[Direktor: Prof. *Th. Fahr*] und der Universität Berlin [Direktor: Prof. *R. Rössle*].)

## **Die maligne Nephrosklerose, zugleich ein Beitrag zur Frage der Bedeutung der Blutgewebsschranke.**

Von

**P. Schürmann** (Berlin) und **H. E. MacMahon** (Boston).

Mit 54 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 3. Juni 1933.)

### **Inhaltsübersicht.**

Einleitung.

A. Die Befunde bei der malignen Nephrosklerose.

I. Klinische Erhebungen.

II. Anatomische Erhebungen.

Todesursache.

Allgemeinbefund.

Blutmenge.

Makroskopischer Nierenbefund.

Befunde am Kreislauf.

Herz.

Aorta.

Größere Körperarterien.

Übriges Gefäßsystem.

a) Die mittleren Arterien, kleinen Arterien (= Präarteriolen), Arteriolen.

1. Die Wegsamkeit dieses Strombahnabschnittes.

2. Die Art der Gefäßveränderungen.

α) Die Mediaverbreiterung.

β) Die Intimaverbreiterung.

γ) Die sog. spezifische Gefäßveränderung.

δ) Veränderungen an Venen.

3. Die Beziehungen der verschiedenen Gefäßveränderungen zum Gesamtgefäßbaum der Niere.

b) Die Befunde an den Nierenkörperchen.

Die übrigen Organewebsveränderungen.

Niere, Milz, Leber, Pankreas, Darm, Hoden, quergestreifte Körpermuskulatur, Nerven, Gehirn.

B. Differentialdiagnose und Unterschiede von Fall zu Fall.

1. Die Abgrenzung gegen die gewöhnliche Arteriolosklerose.

a) Die weit vorgeschrittenen Formen.

b) „Renal dekompenzierte benigne Nephrosklerosen“.

c) „Übergangsfälle“.

2. Maligne Nephrosklerose und Amyloidose.
  3. Abgrenzung gegenüber den subakuten bis chronischen Verlaufsarten der Glomerulonephritis.  
*Volhards Kritik.*
  4. Akute anhypertonische thrombotische Arteriolenekrose.
  5. Nierenerkrankungen bei Periarteritis nodosa.  
Unterschiede von Fall zu Fall.
- C. Die Entstehung und Verursachung der Teilveränderungen und des Krankheitsbildes.
- I. Die Entstehung der sog. spezifischen Arterienerkrankung. Der Begriff der Dysorie.
    - a) Die Gefäßwand- und Organveränderungen als Folge der Dysorie.
      1. Die Gefäßwanderingkrankungen.
        - a) Die Gefäßwanderingkrankungen mit vorherrschender Verbreiterung der subendothelialen Grundsubstanzzone.
        - β) Die Gefäßwanderingkrankungen mit vorherrschender Verbreiterung der Grenzzone.
        - γ) Die Gefäßwandveränderungen mit im Vordergrund stehender Erkrankung der Media.
        - δ) Die Veränderungen der Glomeruluschlingen.
        - ε) Die Venenwanderingkrankungen.
      2. Die Organgewebsveränderungen.
    - b) Die Folgen der Dysorie für das Blut.
  - II. Die Ursachen der Dysorie.
  - III. Das Gesamtbild der malignen Nephrosklerose im Lichte der Dysorielehre. Schrifttum.

Die vorliegenden Untersuchungen gehen auf eine Anregung zurück, die Herr Prof. *Fahr* vor mehr als 5 Jahren dem einen von uns gab. Er regte an, seine verschiedentlich geäußerte Auffassung über die maligne Nephrosklerose [genuine Schrumpfniere, chronische indurative oder interstitielle Nephritis der älteren Autoren, rote Granularatrophie mit diffuser Ausbreitung des Prozesses (*Jores, Paffrath, Aschoff*), Arteriolenekrose (*Herxheimer*)] an dem großen Material des Krankenhauses Hamburg-Eppendorf nachzuprüfen. In erster Linie sollte untersucht werden, ob bei dem mit Niereninsuffizienz endenden, durch lang dauernden Hochdruck ausgezeichneten Krankheitsbild die von *Fahr* angegebenen anatomischen Merkmale (insbesondere die Arteriolenekrose und Arteriolitis) ausreichend und eindeutig seien, um die Erkrankung gegen die gewöhnliche Arteriosklerose (benigne Nephrosklerose *Fahrs*) und chronische Glomerulonephritis (sekundäre Schrumpfniere) abzugrenzen. Eine Durchsicht des gesammelten Materials und neu hinzukommende Beobachtungen ergaben, daß diese Frage zu bejahen sei.

Gegenüber den Arbeiten, die eine Abgrenzung der malignen Nephrosklerose von der gewöhnlichen (benigen) Arteriosklerose für nicht möglich oder nicht ratsam oder für nicht genügend begründet erklärt hatten (*Jores, Paffrath, Löhlein, Aschoff, Herxheimer, O. Meyer*), bedeuteten diese Ergebnisse eine Grundlage zu weiteren Erörterungen. Indessen

sind seit Beginn unserer Untersuchungen zu schon vorliegenden Mitteilungen (*Herzheimer*) eine Reihe von Arbeiten erschienen (*Sjövall*, *Ask-Upmark*, *Bell* und *Clawson*, *Sternberg*, *Murphy* und *Grill*, *Hückel*, *Klein*, *Klemperer* und *Otani*, *Adolphs*, *Siegmund*), die die objektiven Befunde *Fahrs* im wesentlichen bestätigten. Die Veröffentlichung unserer Ergebnisse, die durch verschiedene Umstände verzögert wurde, könnte dadurch überholt erscheinen.

Die eingehende histologische Bearbeitung in Verbindung mit anderen, insbesondere am Charité-Institut gemachten Beobachtungen und mit experimentellen Untersuchungen hat indessen eine Reihe von Befunden ergeben, die bisher nicht erhoben oder nicht ausgewertet worden sind. Sie ermöglichen, wie wir glauben, eine weitergehende Analyse der feingeweblichen Vorgänge. Es war uns damit nicht nur die Möglichkeit, sondern auch die pflichtgemäße Veranlassung gegeben, von diesen neuen Erhebungen aus zu den vorliegenden Deutungen Stellung zu nehmen. Das galt nicht nur für die Entstehung der mannigfaltigen Teilbefunde, sondern auch für die Entwicklung des Krankheitsbildes, insbesondere für die Lehre *Volhards* vom roten und blassen Hochdruck; sagt doch *Volhard* noch 1931 von den entstellungsgeschichtlichen Grundlagen dieser seiner Lehre, daß die pathologischen Anatomen von ihnen gar keine Notiz genommen hätten. Das galt aber auch gegenüber der Auffassung *Fahrs* und der übrigen Untersucher.

## A. Die Teilbefunde bei der malignen Nephrosklerose.

Die Untersuchungen, über die in diesem Abschnitt berichtet wird, erstrecken sich auf 37 Fälle.

17 Fälle wurden in den Jahren 1926—1930 im Pathologischen Institut Hamburg-Eppendorf, 12 in den Jahren 1930—1932 in der Charité Berlin, 1 Fall im Pathologischen Institut des City-Hospitals Boston beobachtet; 7 weitere, bisher nicht veröffentlichte Fälle stellte uns Herr Prof. *Fahr* aus seiner Sammlung zur Verfügung. An den gleichen Stätten kamen auch die in dem Abschnitt B herangezogenen andersartigen Erkrankungen zur Beobachtung. Der histologische Befund der 37 Fälle wurde bei 34 durch den gesamten Sektionsbefund, bei 32 durch die Krankengeschichte ergänzt. Für die Überlassung der letzteren sind wir den Herren *Bräuer*, *H. Lenhartz*, *Reye*, *Schottmüller* in Hamburg, *v. Bergmann*, *Bonhöffer*, *Czerny*, *His*, *Lichtwitz*, *Munk* und *Wagner* in Berlin, *van der Reis* in Danzig und *Minot* in Boston zu Dank verpflichtet.

### I. Klinische Erhebungen.

Den hier verwerteten klinischen Daten haftet der Nachteil an, daß sie nicht vom gleichen Untersucher und deshalb auch nicht nach einheitlichen Richtlinien erhoben worden sind. Dadurch wurden sowohl der Abrundung des Gesamtbildes wie der Nachprüfung im Schrifttum angegebener Besonderheiten Grenzen gesetzt. Überdies sind wir hier nur Berichterstatter, nicht aber Beobachter der klinischen Befunde.

Hinsichtlich des *Geschlechtes* findet sich im Schrifttum die Angabe, daß das männliche Geschlecht stark bevorzugt sei.

So gibt *Volhard* in der mit *Fahr* herausgegebenen Monographie (1914) an, daß unter seinen damaligen 36 Fällen 30 Männer und nur 6 Frauen waren. Auch *Machwitz* und *Rosenberg* (1916) berichten aus der *Umberschen* Klinik, daß sich unter ihren 36 Fällen 29 Männer und nur 7 Frauen befanden. In der neuesten Auflage des Handbuches für innere Medizin (1931) greift *Volhard* auf seine früheren Erhebungen zurück; in seinem, zuletzt bis auf 155 Fälle angewachsenen Beobachtungsmaterial waren die Männer mit 78,3, die Frauen mit 21,7% vertreten. *Fahr* hat auf eine solche Bevorzugung in seinen späteren Arbeiten nicht mehr hingewiesen. Werden jüngere, noch im Wachstum begriffene Personen von dieser Erkrankung ergriffen, so soll nach *Ask-Upmark* das weibliche Geschlecht stark bevorzugt sein. Von den 34 Fällen, deren Personaldaten uns bekannt waren, gehörten 19 dem weiblichen und 15 dem männlichen Geschlecht an. Wir konnten also eine Bevorzugung des männlichen Geschlechts nicht bestätigen.

Auch dem *Beruf* der Erkrankten ist eine besondere Bedeutung beigemessen worden.

In der eben genannten Monographie wie auch in seinem Handbuchabschnitt führt *Volhard* an, daß mehr als die Hälfte seiner bis 1914 beobachteten Fälle den besseren Ständen angehörten. Es seien Menschen gewesen, die in aufregender, verantwortlicher Berufsarbeit aufgegangen waren, zum Teil mit ihren Kräften schlecht gewirtschaftet oder unsinnig darauflos gelebt hatten. Etwas Ähnliches berichten *Machwitz* und *Rosenberg* aus der *Umberschen* Klinik. An unserem Beobachtungsmaterial konnten wir keine Bevorzugung einer bestimmten Gesellschaftsklasse finden. Die Verstorbenen, soweit uns ihr Beruf bekannt war, waren: Müller, Konditor, Schuhmacher, Lokomotivführer, Zigarrenmacher, Kellner, Hilfs-ladeschaffner, Wachtmeister, Feinmechaniker, Versicherungsangestellter, Kaufmann, Prokurist, Landwirt; oder Hausangestellte, Beschließerin, Kontoristin, Klavierlehrerin, Filialleiterin, Gastwirt-, Gärtner-, Techniker-, Mechaniker-, Kaufmann- und Apothekerehefrauen. Dennoch ist das, was *Volhard* über die Art der Ausübung des Berufes angibt, auch in den Krankengeschichten unserer Fälle nicht selten erwähnt gewesen: Gehetztsein bei einer Arbeitslast; die die Leistungsfähigkeit der Betroffenen überstieg, dazu drückende Sorgen, Mangel an Entspannung und Erholung. Der Unterschied zwischen den Erhebungen von *Volhard* (1914) und *Machwitz* und *Rosenberg* (1916) einerseits und uns (1926—1932) andererseits ist wahrscheinlich nur ein äußerer; er beruht wahrscheinlich auf der sozialen Umschichtung der Kriegs- und Nachkriegszeit.

Das *Lebensalter* der Erkrankten bzw. Verstorbenen hat im Schrifttum in zweifacher Hinsicht eine besondere Bedeutung erfahren: einmal für den Ausbruch der Krankheit und weiterhin als Einflußgröße für ihre Verlaufsart.

Zum Verständnis beider Punkte sei hier schon erwähnt, daß nach *Volhard* die maligne Nephrosklerose im allgemeinen (Ausnahmen kommen vor) folgende Entwicklungsstadien zeigt: 1. eine essentielle Hypertension ohne erhebliche Gefäßveränderungen in der Niere (roter Hochdruck); 2. benigne Nephroangiosklerose mit rotem Hochdruck; 3. maligne Nephrosklerose mit (renal bedingtem) blassem Hochdruck. Die maligne Nephrosklerose ist nach *Volhard* nur ein angiospastisches, ischämisches, zum Tode führendes Stadium des roten Hochdrucks. Diese Anschauung berührt sich mit derjenigen, die *Jores*, *Löhlein*, *Aschoff* und *Herzheimer* auf Grund pathologisch-anatomischer Untersuchungen geäußert hatten. Ihre Auffassung gipfelte darin, daß es sich bei der malignen Nephrosklerose *Fahrs* nur um ein

graduell, quantitativ oder zeitlich vorgeschrittenes Stadium der gewöhnlichen Nephrosclerosis arteriosclerotica handele. Der Unterschied zwischen beiden Auffassungen tritt in dem Ausbau, den *Volhard* seiner Lehre gegeben hat, deutlich hervor. Er stellte nicht die Arteriolen-, sondern die Präarteriolenbefunde in den Vordergrund; das, was hinzukomme, um aus einer benignen Sklerose eine maligne werden zu lassen, sei die allgemeine Gefäßkontraktion. Aber auch davon abgesehen blieb noch ein, wenn auch feiner Unterschied bestehen. Für die Pathologen war die Arteriosklerose in stärkerem Maße ein selbständiges abgerundetes Krankheitsbild, zu dem die maligne Nephrosklerose gleichsam ein fakultatives, dazu seltenes Anhängsel war. *Volhard* hingegen erkennt die maligne Nephrosklerose mehr als ein selbständiges Krankheitsbild an, gibt ihr aber ein unter Umständen wenig ausgeprägtes Vorstadium, das klinisch die Züge des roten Hochdruckes mit oder ohne Nephroangiosklerose trägt.

Hinsichtlich des Standpunktes der Pathologen darf nicht unerwähnt bleiben, daß sie mit ihrer Ansicht zu einer Zeit hervorgetreten sind, als *Fahr* (1919) die wichtigsten histologischen Unterscheidungsmerkmale (die Befunde an den Arteriolen) noch nicht bekanntgegeben hatte. Außer auf den feinbaulichen Unterschied, den *Herxheimer* und sein Schüler *Stern* später auf Grund eigener Beobachtungen bestätigten und den auch *Aschoff* in der letzten Auflage seines Lehrbuches als vorhanden erwähnt, hat *Fahr* nun besonders darauf hingewiesen, daß die Fälle von maligner Nephrosklerose durchschnittlich einem früheren Lebensaltersabschnitt angehören als die Fälle benigner oder gewöhnlicher Arteriosklerose (s. auch *Herxheimer*). Er konnte das nicht nur an seiner eigenen Fallsammlung, sondern auch an dem veröffentlichten Material von *Löhlein*, *Herxheimer*, *O. Meyer* zeigen. Bei 100 wahllos genommenen Fällen gewöhnlicher, unkomplizierter, benigner Nephrosklerose lag das Todesalter in 3% unter 50 Jahren, in 97% über 50 Jahren, bei 70 Fällen maligner Sklerose in 60% unter, in 40% über 50 Jahren. Auch die Zusammenstellung von *Machwitz* und *Rosenberg*, der 36 Fälle von maligner Sklerose zugrunde liegen, ergibt Altersziffern, die zu 63,8% unter und 36,2% über 50 Jahren liegen. *Volhards* (1931) gesamtes Beobachtungsmaterial von 157 Fällen betrifft 52,2% Menschen unter und 47,8% Menschen über 50 Jahren.

Unser Beobachtungsmaterial, das 34 Fälle mit bekanntem Todesalter umfaßt, zeigt ähnliche Verhältnisse. Die größte Häufigkeit entfällt (s. Abb. 1) auf das Alter von 40—53 Jahren (23 Fälle). Das jüngere wie das höhere Lebensalter ist seltener betroffen. Hierbei ist noch zu bedenken, daß die Fälle maligner Sklerose, wenn sie nur eine Steigerung der gewöhnlichen benignen Sklerose darstellen, dieses Zustandsbild schon einige Zeit vorher, nämlich vor dem Übergang in die maligne Verlaufsart, aufgewiesen haben müssen; sie müßten also mit jeweils entsprechend niedrigerem Lebensalter in den Vergleich mit den Arteriosklerosen eingesetzt werden.

Zur Verdeutlichung des genannten Unterschiedes haben wir dem Verteilungsbild maligner Nephrosklerose ein solches von 100 histologisch untersuchten Fällen gewöhnlicher (benigner) Arteriosklerose der Niere noch einmal gegenübergestellt. Die größte Häufung liegt hier in dem Abschnitt von 70—79 Jahren. Diesem verschiedenen Verteilungsbild kommt *Merkmalseigenschaft* zu. Man mag mit *Volhard*, *Machwitz* und *Rosenberg* und anderen Klinikern das Vorstadium der malignen Sklerose dem Krankheitsbild der gewöhnlichen Arteriosklerose gleichstellen, muß sich aber schon allein wegen des genannten Unterschiedes bewußt bleiben, daß hier noch zu erklärende Besonderheiten vorliegen. Grundsätzlich gibt auch *Volhard* zu (s. auch *Lichtwitz*), daß die Erkrankung von vornherein mit den Merkmalen der malignen Sklerose (seines blassen Hochdruckes) beginnen kann. Insbesondere ist er geneigt, für die Fälle mit chronischer Bleivergiftung diese Entwicklung anzuerkennen.



Diese Besonderheiten in der Verteilung auf die Altersklassen sprechen gegen die Auffassung von *Jores*, *Aschoff* u. a.; denn man kann die Arteriolo-sklerose des gekennzeichneten Lebensabschnittes nicht als eine gewöhnliche bezeichnen. In erhöhtem Maße gilt das für die bekanntgewordenen Beobachtungen von maligner Nephrosklerose bei Kindern und Jugendlichen.

*M. Klein* hat 1931 mit der Mitteilung eigener Beobachtungen die Fälle des Schrifttums (*Fahr*, *Meyer*, *Sjövall*, *Ask-Upmark*, *Klementson*) zusammengestellt. Wir selbst verfügen über eine Beobachtung bei einem 5jährigen Kinde.

Die jugendlichen Fälle sind nun weiterhin von Bedeutung für die an zweiter Stelle genannte Bewertung des Lebensalters: für seinen Einfluß auf die Verlaufsart.

Im Schrifttum hat sich nur *Volhard* hierzu geäußert. Nach ihm ist die Neigung der genuinen Hypertension zur renalen Verlaufsart, d. h. zur malignen Sklerose, um so größer, der Verlauf um so maligner, je jünger der Hypertoniker und je höher und stabiler seine Hypertension ist.

Wir müssen uns mit der Wiedergabe dieser Ansicht zunächst begnügen und nur prüfen, wieweit die klinische Vorgeschichte der Fälle für die genannte Ansicht von *Volhard* Unterlagen bietet.

Dazu sei zunächst über die früheren Lebensereignisse, über überstandene Krankheiten, Geburten, familiäre Belastung, über die ersten Anfänge und Krankheitszeichen und über die Krankheitsdauer berichtet.

Die Ansichten über die Bedeutung früher überstandener Krankheiten oder anderer exogener Schädlichkeiten gehen auseinander. *Volhard* mißt ihnen eine geringe, *Fahr* eine größere Bedeutung bei.

Am meisten erörtert wird die *chronische Bleivergiftung* (Schrifttum s. bei *Fahr*).

Unter den 36 Fällen von *Volhard* und *Fahr* (1914) waren 4, unter der gleichen Zahl von Fällen, welche *Machwitz* und *Rosenberg* beschrieben, 9, die an chronischer Bleivergiftung gelitten hatten. Unter den Fällen von *Hückel* befindet sich einer mit einer Vorgeschichte, die an Bleivergiftung denken läßt. *Volhard* ist geneigt, den mit Bleivergiftung zusammenhängenden Fällen eine Sonderstellung einzuräumen. Wie schon erwähnt, soll es sich hier um Fälle handeln, bei welchen allem Anschein nach ein Vorstadium roter passiver Hypertension fehle. Unser Material enthält keinen Fall, dessen Vorgeschichte auf eine Bleischädigung schließen ließe.

Weiterhin wird der *Nikotinmißbrauch* als ursächlicher Faktor erörtert.

*Volhard* erwähnt, daß sich unter den 36 Fällen seines anfänglichen Beobachtungsmaterials 5 mit Nikotinmißbrauch befunden haben. Unter unseren 34 Fällen war ein Zigarrenmacher. Bei keinem der Verstorbenen war indessen in der Krankengeschichte ein Nikotinmißbrauch ausdrücklich angegeben.

Umstritten ist die Rolle der *Syphilis*.

*Fahr* sieht sie als sicheres ätiologisches Moment an (s. daselbst Literatur); *O. Meyer* bestätigt dies. *Stern* und *Herxheimer* mahnen zur Vorsicht. *Volhard* möchte der Syphilis keine Bedeutung beimessen, da er sie bei der malignen wie bei der benignen Nephrosklerose gleich häufig fand, nämlich in 4,8%. In den Fällen von *Machwitz* und *Rosenberg* war nur ein Kranker, der an einer alten Lues litt.

In der Vorgeschichte unserer Fälle findet sich zunächst ein Fall (Hamburg 1234/27), bei welchem die Syphilisinfektion 17 Jahre zurücklag. 42 Jahre alter Kellner, nach der Infektion zwei Schmierkuren, 1 Jahr später noch eine. Blut-Wassermann 5 Jahre vor dem Tode positiv, nach Neosalvarsankur wurde er negativ und blieb es bis zum Tode. Seit vielen Jahren eine Neigung zu Nasenbluten und Kopfschmerzen.

Während hier ein zeitlicher Zusammenhang nicht deutlich ist, liegen bei einem 2. Fall die Verhältnisse anders.

33jähriger Oberkellner (Charité, S.-Nr. 985/32), 16 Jahre vor dem Tode luischer Primärinfekt am After. Drei Kuren mit Salvarsan und Quecksilber. Bis 3 Jahre vor dem Tode fühlte er sich gesund; um diese Zeit häufige Kopfschmerzen, besonders stark nachts. Blutwassermann positiv; zunächst Jodkur, anschließend daran Wismutkur, bald darauf eine Salvarsan-Quecksilberkur. Während dieser Kuren Atemnot bei Anstrengungen. Im gleichen Jahre zum ersten Male Einschränkung der Sehkraft des linken Auges. Das steigerte sich in der folgenden Zeit immer mehr. Ein Jahr vor dem Tode 0,5 g Quecksilber. Im Anschluß daran bis 2,6%<sub>00</sub> Eiweiß im Urin, schwer stillbares Nasenbluten, Überführung ins Krankenhaus. Fixierter Hochdruck von 220/150 mm Hg, weitgehende Einschränkung der Nierenfunktion mit Nykturie und Polyurie, keine Retention harnfähiger Stoffe, mäßige Albuminurie. Zylinder, Leuko- und Erythrocyten im Sediment. Amaurose mit dem Bilde der Retinitis albuminurica; im Blutbilde Eosinophilie.

Nach dieser Vorgeschichte lag es nahe, weniger der Syphilis als vielmehr der Behandlung mit Salvarsan, Quecksilber oder Wismut eine Bedeutung beizumessen. Denn die floride Syphilis lag schon 16 Jahre zurück und war klinisch lange Jahre zum mindesten latent. Anatomisch ließ sich kein Beweis für ihr Vorhandengewesen-sein finden. Aber auch die Behandlung setzte erst zu einer Zeit ein, als schon Beschwerden (Kopfschmerzen) bestanden, die als Zeichen einer vorhandenen oder drohenden Hypertonie gedeutet werden können. Immerhin schien es uns nicht überflüssig, die Organe des Verstorbenen spektrographisch auf die Anwesenheit von Arsen, Wismut und Quecksilber untersuchen zu lassen. Herr Prof. *Gerlach* in Basel hatte die Freundlichkeit, diese Untersuchungen auszuführen. Es wurden untersucht Lungen, Leber, Nieren, Darm, Nebenniere, Gehirn und Knochenmark. Die Fahndung auf Wismut und Arsen war in allen Organen negativ, die auf Quecksilber (mit zwei verschiedenen Spektographen aufgenommen) ergab, daß in Niere, Nebenniere und Darm mit Sicherheit Quecksilber vorhanden war. Die übrigen Organe erwiesen sich als frei davon. Die Stärke der Linien sprach dafür, daß der Darm am meisten Quecksilber beherbergte. Demgegenüber waren die Mengen in Niere und Nebenniere geringer.

Hiernach scheint festzustehen, daß der Verstorbene noch 1 Jahr nach der letzten Verabreichung von nur 0,5 g Quecksilber noch solches im Körper beherbergte bzw. aus irgendeinem Depot zur Abscheidung brachte. Gegenüber dieser positiv nachgewiesenen und anscheinend dauernd ausgeschwemmten Substanz scheint uns die vor 16 Jahren erworbene Syphilis an Bedeutung stark zurückzutreten. Indessen läßt sich auf Grund dieses Falles dem Quecksilber mit Wahrscheinlichkeit nur die Rolle eines auslösenden Faktors bei einer latenten Bereitschaft zur Erkrankung an maligner Sklerose zusprechen.

An weiteren früher überstandenen Krankheiten verzeichnen die Krankengeschichten unserer 34 Fälle: Gonorrhöe 3mal, Typhus 2mal, Grippe 2mal, Masern 13mal, Keuchhusten 4mal, Scharlach 3mal, Diphtherie 3mal, Mumps 1mal. Die Kinderkrankheiten, die wir zuletzt erwähnten, waren jeweils im Kindesalter überwunden worden. Ein zeitlicher Zusammenhang mit dem tödlichen Leiden war nicht nachweisbar.

Auch die obenerwähnten Fälle jugendlicher maligner Sklerose, welche *Klein* zusammenstellte, lassen keinen Zusammenhang mit Infektionskrankheiten des Kindesalters erkennen, so daß wir deshalb die Frage einer ursächlichen Bedeutung dieser Krankheiten nicht hoch veranschlagen dürfen.

Nur für eine der genannten Krankheiten scheint uns eine gewisse Zurückhaltung am Platze: für die *Diphtherie*.

Das lehrt ein Fall von *Hückel*. *Volhard* hat zwar diesen Fall in das Bereich der subakuten Glomerulonephritis verwiesen. Wie Herr Prof. *Fahr* können auch wir die Diagnose von *Hückel* auf Grund der Durchsicht seiner uns freundlich überlassenen Präparate nur bestätigen. Bei diesem Fall handelt es sich allerdings nicht um einen Zusammenhang mit einer Diphtherie des Kindesalters, sondern mit einer solchen, die die Kranke 1 Jahr vor dem Tode durchgemacht hatte. Nach *Hückels* Bericht hatte sich die zur Zeit des Todes 25jährige Frau seit dieser Erkrankung nicht mehr recht erholt. Blutdruck dauernd über 200 mm Hg; Herzgewicht 380 g. Unter Mitberücksichtigung weiter unten zu erwähnender experimenteller Untersuchungen mit Diphtherietoxin möchten wir der Diphtherie eine mögliche ursächliche Bedeutung für die Entstehung des Krankheitsbildes nicht aberkennen.

Eine besondere Bedeutung ist, bislang allerdings nur von *Fahr* und *O. Meyer*, dem *Gelenkrheumatismus* beigelegt worden.

Unter unseren Fällen befindet sich zunächst einer (Charité, S.-Nr. 41/31, 22 Jahre alt), bei welchem allerdings kein Gelenkrheumatismus, sondern eine Chorea mit geringgradiger chronischer Endokarditis der Mitralis vorgelegen hatte. Sie lag 7 Jahre zurück. Während einer Schwangerschaft, welche 1 Jahr vor dem Tode mit der Geburt eines ausgetragenen Kindes endete, war Eiweiß im Urin aufgetreten. Einige Wochen nach der Geburt psychische Störungen. Zuletzt wegen ausgesprochener Psychose Aufnahme in die Klinik. Hier 8 Tage vor dem Tode starke Schwellung und Rötung, sowie Schmerzhaftigkeit des rechten Kniegelenkes, weiterhin Schmerzen in der rechten Hüfte. Gleichzeitig starke Eiweißausscheidung mit Erythrocyten, Leukoocyten, Epithelien, granulierten und hyalinen Zylindern. Tod an Urämie. Bei der Sektion fand sich eine geringe fibroplastische Endokarditis der Mitralis mit noch frischen rotgrauen Wärzchen.

Ein Zusammenhang der vorhanden gewesenenen malignen Nephrosklerose mit der rheumatoiden Erkrankung liegt hier nicht außerhalb der Möglichkeit.

Bei 3 anderen Fällen hatte ein Gelenkrheumatismus in der Vorgeschichte bestanden.

Das akute Stadium lag bei einem Fall (Hamburg, S.-Nr. 406/26, 26 Jahre alt) 3 Jahre zurück. Die Kranke hatte damals 6 Wochen zu Bett gelegen, sich seitdem schlapp gefühlt und in den letzten 2 Jahren öfters über Kopfschmerzen mit Erbrechen geklagt, ein Zustand, der durch Verstärkung der Erscheinungen in das tödliche Krankheitsbild unmerklich überging.

Deutlicher als im vorigen Fall besteht hier ein zeitlicher Zusammenhang mit der rheumatischen Erkrankung.

In den anderen beiden Fällen ist ein solcher nicht vorhanden. In dem einen berichtet die Krankengeschichte nur, daß der Kranke 19 Jahre vor dem Tode einen klassischen Gelenkrheumatismus durchmachte, 3 Jahre vor dem Tode an einem Furunkel in Gehörgang und Nase und 1 Jahr später an starkem Fieber, Rückenschmerzen, Kurzlufthigkeit, zunehmender Müdigkeit, heftigen Kopfschmerzen litt. Diese letztgenannten Beschwerden seien im Anschluß an eine Erkältung aufgetreten. Bei der Sektion fand sich bei dem 36 Jahre alten Manne eine narbige Mesoarteritis, die vom Obduzenten ohne Kenntnis der Vorgeschichte als vielleicht

rheumatisch angesprochen wurde. Jedenfalls war sie für Syphilis nicht ganz charakteristisch. Die am Krankenbett unternommene Wassermannsche Blutuntersuchung war negativ.

Der 4. Fall weist eine Zeitspanne von 33 Jahren zwischen Tod an maligner Nephrosklerose und Gelenkrheumatismus bei einer 53jährigen Person auf. Der Rheumatismus wird in der Krankengeschichte als besonders schwer bezeichnet. 2 Jahre später Kopfrose; 10 Jahre vor dem Tode anfallsweise Kopfschmerzen mit starkem Kopfdruck und gelegentlichem Erbrechen. Diese Beschwerden sind im ganzen letzten Dezennium nie ganz geschwunden und leiteten allmählich in das tödliche Krankheitsbild über. Bei der Sektion fand sich am Aorten-Mitral-segel eine unförmige, wulstige Verdickung des Randes.

Bei diesen letzten beiden Fällen darf nicht vergessen werden, daß ein Gelenkrheumatismus auch viele Jahre nach der ersten Erkrankung noch rückfällig werden kann.

Als Besonderheit unseres Beobachtungsmaterials sei noch der Befund einer *älteren völligen tuberkulösen Zerstörung einer Niere* (Kittniere) erwähnt.

40jähriger Landwirt, 9 Jahre vor dem Tode heftiger Stoß in die linke Nieren-gegend. Im Anschluß daran linksseitige Pyelitis. Im letzten Lebensjahr viel Kopfschmerzen und Durstgefühl, schließlich Zeichen von Lungeninfarkten. Sektion: Linksseitige Kittniere ohne Erhaltensein funktionsfähigen Nierengewebes. Rechts eine kompensatorische Hypertrophie mit dem ausgesprochenen Bild der malignen Nephrosklerose. Eine Schwester des Verstorbenen war 1 Jahr vorher an Herz- und Nierenleiden gestorben.

Wir möchten glauben, daß die Mehrbelastung der nicht tuberkulös zerstörten Niere bei einem vielleicht erblich belasteten Menschen für den Ausbruch der Erkrankung nicht ohne Bedeutung war.

Für die Fälle weiblichen Geschlechts ist noch zu erörtern, ob sich *Beziehungen zu Geburten oder zur Menopause* finden lassen.

Im Schrifttum wird diese Frage zwar nicht für die maligne Nephrosklerose, aber doch für das Zustandekommen der Hypertonie erörtert (s. *Lichtwitz* u. a.).

Nur bei 7 von den 19 weiblichen Kranken fanden sich in den Krankengeschichten Angaben über überstandene Schwangerschaften (1, 1, 2, 5 ausgetragene Schwangerschaften, 1, 3 Aborte; 15 Geburten + 2 Aborte). An eine Beziehung zur Schwangerschaft kann in einem Fall gedacht werden (Charité, S.-Nr. 41/31, 22 Jahre): 7 Jahre vor dem Tode Chorea;  $\frac{1}{2}$  Jahr vor dem Tode normale Entbindung eines ausgetragenen Kindes (erstes Kind); in den letzten Monaten der Schwangerschaft Eiweiß im Urin. 4 Wochen nach der Entbindung erste Zeichen einer psychischen Störung. Wir sind bei der Erörterung der ätiologischen Bedeutung des Gelenkrheumatismus auf diesen Fall schon eingegangen.

Die Bedeutung der physiologischen Menopause für die Entstehung oder den Ausbruch des Krankheitsbildes ist schwer zu erfassen. Das Todesalter der von uns untersuchten 19 weiblichen Kranken lag 4mal unter 40 (5, 22, 26, 38), 9mal zwischen 40 und 50 (40, 40, 42, 44, 45, 47, 47, 47, 48), 6mal über 50 (52, 53, 53, 53, 54, 66) Jahren. Der Beginn der Erkrankung lag natürlich früher. Für eine Reihe von Fällen scheidet also eine Beziehung zum Aufhören der Ovarialinkretion zweifellos aus, für die übrigen ist eine solche Beziehung zum mindesten schwer zu beweisen. Einen ausdrücklichen Hinweis enthalten die Krankengeschichten in keinem Falle. In einem Fall, einer 53jährigen Frau, bei welcher kurz vor dem Tode ein Ovarialkystom entfernt worden war, ist sogar ausdrücklich angegeben, daß die Menses erst einige Monate vor dem Tode aufgehört hatten, während die Krankheit schon länger bestand. Bei einer anderen, ebenfalls 53jährigen Frau, hatten sie mit 45 Jahren

sistiert; seit dem 38. Lebensjahr aber hatte die Frau schon über heftige Migräneanfälle zu klagen.

Gegenüber dieser unsicheren Beziehung, welche die physiologische Menopause zur Entstehung des Krankheitsbildes aufweist, müssen die folgenden 3 Beobachtungen wenigstens vermerkt werden.

(Hamburg, S.-Nr. 646/26, 52 Jahre). 15 Geburten und 2 Aborte. Nach der letzten Schwangerschaft, im 37. Lebensjahre, operative Entfernung der Eierstöcke seitdem nerven- und herzkrank.

(Charité, S.-Nr. 370/32, 53 Jahre). Vor 12 Jahren Entfernung des Uterus und der rechten Adnexe wegen Myome. 2 Jahre später erste Krankheitsbeschwerden mit heftigen Kopfschmerzen.

(Charité, S.-Nr. 367/32, 42 Jahre). Vor 19 Jahren erste Geburt. 9 Jahre später Entfernung der linken Adnexe wegen Geschwulst, Unterbindung der rechten Tube. Ein zeitlicher Zusammenhang mit den klinischen Erscheinungen wird nicht angegeben.

Noch nicht ausgewertet sind die Beobachtungen über eine Vergesellschaftung von maligner Nephrosklerose mit basophilem Hypophysenvorderlappenadenom. Der eine von uns hatte Gelegenheit, 3 derartige Fälle, die Herr Prof. *Cushing*-Boston gesammelt hatte, zu untersuchen.

Zuletzt sei noch ein Negatives ausdrücklich betont: daß sich bei keinem Fall Angaben über überstandene Nierenentzündungen fanden.

Insgesamt zeigt der gegebene Überblick, daß eine einheitliche Vorgeschichte in bezug auf exogene Schädlichkeiten oder überstandene Krankheiten nicht zu finden ist. Für die Mehrzahl unserer Fälle läßt sich sogar eine ursächliche Beziehung zu den überstandenen Krankheiten ablehnen. Nach dem Schrifttum kommt der chronischen Bleivergiftung eine Bedeutung zu, vielleicht auch dem Diphtherietoxin; nach *Fahrs* und unseren Befunden ist eine solche des Gelenkrheumatismus nicht abzulehnen. Ob diese Bedeutung allerdings überragend ist, d. h. ob die genannten Einwirkungen ohne eine Krankheitsbereitschaft das Bild der malignen Sklerose entstehen lassen können, darauf sei im letzten Abschnitt noch einmal eingegangen.

Bei dieser Dürftigkeit der Beziehungen der Erkrankung zu exogenen Schädigungen oder zu vorhergegangenen andersartigen Krankheiten ist es naheliegend, daß man in der *Konstitution* einen wesentlichen Faktor gesehen hat.

Vom Lebensalter als einem der hierher gehörigen Faktoren haben wir schon gesprochen. Für die Bedeutung einer erblichen Veranlagung zu Krankheiten mit Hochdruck haben viele Untersucher bemerkenswerte Beobachtungen beigebracht. Es sei auch hier auf die klinischen Abhandlungen verwiesen, insbesondere auf die letzte Zusammenstellung von *Volhard* (1931).

Für unsere Fälle müssen wir zunächst zugestehen, daß die Erhebungen über die Familienanamnese weder einheitlich noch mit dem Ziel der Aufdeckung einer erblichen Veranlagung vorgenommen worden sind. Die noch am meisten besagende

Beobachtung betrifft folgenden Fall (Charité, S.-Nr. 1046/31): 46 Jahre, Prokurist. Vater und 3 Geschwister leiden an Hochdruck. Als Kind Masern, Scharlach, Diphtherie. Schon seit der Jugend Schwindelanfälle und Ohnmachten. 4 Jahre vor dem Tode heftige Kopfschmerzen, Ohrensausen, hoher Blutdruck. Eine sehr angestrengte berufliche Tätigkeit führt 3 Monate vor dem Tode zu völligem körperlichen Zusammenbruch mit unerträglichen Kopfschmerzen und Schwindelanfällen. 7 Wochen vor dem Tode ist eine erhebliche Einschränkung des Sehvermögens vorhanden. 4 Wochen vor dem Tode starke Nierenblutungen. Nie Fieber, nie Mandelentzündungen. Syphilitische Infektion verneint; bisweilen mäßiges Rauchen.

Bei einem weiteren Fall, der eine 41jährige Technikersfrau betrifft, war der Vater an Nierenentzündung und Harnvergiftung, ein Kind an Nierenentzündung im Anschluß an eine Wiederimpfung gestorben.

Außer einem 3. Fall endlich, bei dem eine Schwester des Erkrankten 1 Jahr vorher an Herz- und Nierenleiden gestorben sein soll, enthält unsere Beobachtungsreihe keinerlei Beiträge zur Frage der erblichen Veranlagung. Selbst bei diesen 3 Fällen muß einschränkend hinzugefügt werden, daß es sich nicht um eine Veranlagung zur malignen Sklerose, sondern nur zu einer mit Blutdruckerhöhung einhergehenden Nierenerkrankung gehandelt hat.

Diese Daten zur Erfassung der Konstitution der Erkrankten sind dürftig. Indessen läßt die Einzelpersönlichkeit, soweit sie uns aus den Krankengeschichten entgegentritt, häufig Züge erkennen, die im Sinne einer bestimmten Konstitution gedeutet werden könnten.

Die hetzende Lebensweise, die Übersteigerung der Leistungen, die Unfähigkeit zum Ausruhen hatten wir schon erwähnt. Überdies aber enthält die Vorgeschichte vielfach die Angabe, daß die Kranken mehr oder minder lange über anfallsweise auftretende Migräne, über begleitendes Erbrechen, über Flimmern vor den Augen, Schwindelanfälle, ja kleine Ohnmachten, weiterhin häufiges Herzklopfen, Beschwerden im Epigastrium, die vielfach als Magenbeschwerden geäußert wurden, asthmaähnliche Zustände oder allgemein über Nerven-Herzbeschwerden geklagt haben. Diese Beschwerden reichen zurück bis in die Jugend (1mal), 17 Jahre (1mal), 15 Jahre (3mal, darunter 1mal im Anschluß an Entfernung der Eierstöcke), 11 Jahre (2mal), 10 Jahre (3mal, darunter 1mal im Anschluß an Grippe), 5 Jahre (2mal), 2 Jahre (4mal).

Je kürzer die Zeit seit dem Bestehen der genannten Beschwerden ist, um so mehr vermengen sich die Erscheinungen, die als Stigmata einer besonderen Konstitution gedeutet werden könnten, mit den Zeichen der schon beginnenden Krankheit.

Eine scharfe Grenze zwischen der erwähnten Anfälligkeit des Gefäßnervensystems und dem *Beginn* der Erkrankung selbst scheint nicht leicht gezogen werden zu können. Nicht selten handelt es sich zunächst nur um eine allmähliche Verstärkung schon jahrelang bestehender Beschwerden. Die Kranken haben anscheinend selbst oft ausgesagt, daß sie schon jahrelang leidend gewesen seien, aber erst seit einer bestimmten Zeit seien sie krank. Vielfach ist dies nur der Zeitpunkt, von dem ab die Beschwerden, statt gelegentlich zu kommen und wieder zu verschwinden, länger oder dauernd blieben. Oder es gesellten sich zu ihnen neue Krankheitszeichen hinzu: stärkere Unruhe, Unsicherheit auf den Beinen, Schlaflosigkeit, Kurzuftigkeit, Atemnot, Müdigkeit, Blutausscheidung mit dem Harn, stärkeres Durstgefühl, Verschlechterung des

Sehvermögens, Nykturie usw. Mit dem Eintritt derartiger Beschwerden empfanden sie ihren Zustand gewöhnlich als ernst, allerdings ohne sich damit gleich dauernder ärztlicher Aufsicht oder Krankenhausbehandlung bedürftig zu fühlen. Dieser Zeitpunkt der Erkenntnis des subjektiven Krankseins liegt bei allen Fällen, bei denen wir eine genaue zeitliche Angabe im Krankenblatt fanden (26 Fälle), nie länger als 2 Jahre vor dem Tode zurück.

Nur ein Kranker hatte berichtet, schon seit 3 Jahren wegen Kurzluftigkeit arbeitsunfähig zu sein. Es handelt sich um einen 37 Jahre alten Lokomotivführer, der seit über 5 Jahren an heftigen Kopfschmerzen litt, an einer Aortenruptur starb und ein Herzgewicht von 1270 g aufwies. Sonst fand sich eine subjektive Krankheitsdauer von 2 Jahren 2mal,  $1\frac{1}{2}$  Jahren 3mal, 1 Jahr 7mal, 8 Monate 1mal, 6 Monate 3mal, 4 Monate 1mal, 3 Monate 2mal, weniger als 8 Wochen, darunter in 1 Fall nur 6 Tage, 7mal.

Es hatten also 12 Kranke eine subjektive *Krankheitsdauer* von 1 bis 3 Jahren, 14 eine solche von 6 Monaten bis zu weniger als 8 Wochen angegeben. Soweit das subjektive Krankheitsgefühl ein Maß für die Dauer einer Krankheit sein kann, ist das Verlaufszeitmaß bei unseren Fällen also sehr verschieden gewesen.

Der Wiedergabe der *objektiven klinischen Befunde* sei eine kurze Darstellung des Krankheitsverlaufes vorausgeschickt, wie *Volhard* ihn auf Grund seiner ausgedehnten Erfahrungen schildert.

In der Regel hat vor dem Tode schon jahrelang eine Hypertonie bestanden. Sie zeigt nach *Volhard* die Merkmale des roten oder passiven Hochdrucks. Dabei können sich Erythrocytenwerte von 5—7 Mill. finden. Dieses Vorstadium kann subjektiv symptomlos oder symptomarm sein. Ob es auch Fälle ohne dieses Vorstadium gibt, wagt *Volhard* noch nicht mit Sicherheit zu behaupten; auf Grund seiner Krankenbettbeobachtungen hat er den Eindruck, daß derartige Fälle vorkämen. Insbesondere denkt er daran, daß bei den Fällen, die an chronischer Bleivergiftung litten, das Vorstadium der roten Hypertonie fortfällt. Den diesem Vorstadium folgenden Krankheitsabschnitt hat *Volhard* als Stadium des aktiven oder blassen Hochdruckes bezeichnet. Das Zustandsbild kann nach *Volhard* schon längere Zeit bestehen, ohne daß es zunächst offenbar wird. Häufiger jedoch wird die Verlaufsänderung objektiv wahrnehmbar. Die größte Bedeutung legt *Volhard* den Veränderungen am Augenhintergrund bei. Sie seien die sichtbaren Zeichen des allgemeinen funktionellen Gefäßzustandes. Häufig beständen sie schon, ehe es klinisch zu einem Nachlassen der Nierenfunktion oder gar auch einer Änderung des Blutbefundes gekommen sei. Im allgemeinen aber betrachtet *Volhard* den Augenhintergrund gleichsam als Spiegel der Niere. Für die Praxis sei die Augenhintergrundsveränderung sogar das vorläufig einzige differentialdiagnostische Merkmal, um die Art der bestehenden Blutdrucksteigerung zu erkennen. Mit dem Auftreten der Augenhintergrunds- oder der Nierenerscheinungen setzt nach *Volhard* eine zunehmende Blässe ein. Das Blut zeigt eine verminderte Zahl der Erythrocyten und verminderten Hämoglobingehalt. Hinzu tritt eine allmählich immer stärker werdende Kachexie. Von den Nierenerscheinungen finden sich Blutausscheidungen mit dem Urin schon im Vorstadium des roten Hochdrucks, ebenso Nykturie. Als Zeichen einer eingetretenen Verlaufsänderung sei letztere nur zu bewerten, wenn sie trotz guter Herzkraft und auch bei Trockenkost nicht schwinde. Über eine Störung des Wasserausscheidungsvermögens, über eine Polyurie und

später über eine Störung des Konzentrationsvermögens mit Hyposthenurie vollende sich in oft überstürztem Tempo die Niereninsuffizienz, an der in voll ausgeprägten Fällen die Kranken sterben.

Von dieser allgemeinen Verlaufsart gibt es Unterschiede hinsichtlich des Zeitmaßes: subakute und ganz chronisch verlaufende Fälle. Als Beispiel für die letztgenannte Form führt *Volhard* einen Fall an, der bei 10jähriger Hypertension das Stadium der Niereninsuffizienz mindestens 3 Jahre lang gut ertragen hat. Im allgemeinen sei der Verlauf um so langsamer, je älter, um so stürmischer, je jünger die Kranken seien.

Wir vermögen zu den Fragen der Verlaufsart nur soweit Stellung zu nehmen, als uns die im laufenden Klinikbetrieb erhobenen Daten dazu Unterlagen geben.

Als frühester objektiver Befund wurde auch bei unseren Fällen von seiten der Ärzte, die die Kranken behandelt haben, eine Blutdrucksteigerung festgestellt.

Bei 27 Fällen, bei denen die Krankengeschichten eine zeitliche Angabe über die ersten Messungen des erhöhten Blutdrucks enthielten, wurde eine Hypertonie gefunden: 4 Jahre vor dem Tode 1mal,  $1\frac{1}{2}$  Jahre 2mal,  $1\frac{1}{4}$  Jahre 1mal, 1 Jahr 2mal, 11 Monate 1mal, 8 Monate 1mal, 7 Monate 1mal, 5 Monate 1mal, 3 Monate 2mal, weniger als 3 Monate 15mal. Bei den letzten 17 Feststellungen handelt es sich um Messungen, die nach Anbruch der letzten Krankheitsphase im Krankenhaus vorgenommen wurden. Mit diesen Angaben ist natürlich nur gesagt, daß zu den betreffenden Zeiten die Blutdruckmanschette zum erstenmal angelegt bzw. daß zum erstenmal eine Blutdrucksteigerung objektiv festgestellt wurde. Wie lange vorher eine solche schon bestanden hat, erfahren wir nicht, das kann seit langem, aber auch erst seit kurzem gewesen sein.

Die *Blutdruckwerte*, die zu den genannten Zeiten erhoben worden sind, entsprechen weitgehend denen, die für die maligne Nephrosklerose allgemein angegeben worden sind; sie sind durchweg sehr hoch.

Die höchsten Werte liegen bei 32 bettlägerig gewesenen Kranken 1mal bei 320/130, 12mal über 250, und zwar jeweils mit hohem, gelegentlich 195 mm Hg betragenden diastolischen Wert, 9mal über 230, 5mal über 220, 2mal über 175 und 1mal bei einem 5jährigen Kinde bei 130/100. Zu diesem letzten Fall ist zu bemerken, daß die Werte für das Kindesalter zwar hoch waren, vor allem hinsichtlich des diastolischen Druckes, aber doch hinter den Werten zurückblieben, die für die juvenilen Fälle maligner Sklerose im Schrifttum angegeben sind (s. *M. Klein*).

Eine Ausnahme machte ein Fall, bei dem ein Herzgewicht von 380 g und ein Blutdruck von nur 140 mm Hg erhoben worden war.

Er betrifft eine 22jährige Frau, die 7 Jahre vor dem Tode eine schwere Chorea durchgemacht hatte (s. Vorgeschichte S. 55). Während einer  $\frac{1}{2}$  Jahr vor dem Tode überstandenen Schwangerschaft hatte sie Eiweiß im Urin. Wegen einer schweren Psychose vom Bilde der Schizophrenie wurde sie zuletzt in die Neurologische Abteilung der Charité eingeliefert. Bei der Sektion fand sich eine geringgradige chronische, rheumatoide Endokarditis der Mitrals.

Wir geben hier den Befund nur wieder und erwähnen noch, daß auch *Volhard* von Fällen spricht, bei denen nur ein geringer Grad von Herzhypertrophie bestand. Grundsätzlich werden wir zu den hiermit zusammenhängenden Fragen später noch Stellung zu nehmen haben.

Mit den übrigen klinischen Erscheinungen berühren wir schon die Frage, ob sich bei unseren Fällen eine Entscheidung darüber treffen läßt, wann die von *Volhard* angegebene kritische Verlaufsänderung eingetreten ist. Wir beobachteten nur einen Fall, der, wenn *Volhards* Angaben zutreffen, als Frühfall angesprochen werden muß.

44jähriger Kaufmann (Charité, S.-Nr. 1263/31). 1½ Jahre vor dem Tode mit essentieller Hypertonie und Neurasthenie auf der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Danzig (Prof. *van der Reis*). Blutdruck 215/100 mm Hg, weitgehend fixiert; in den nächsten Wochen Steigerung bis zu 300 mm bei diastolischem Druck von 100—180. Dekompensationserscheinungen damals nie nachweisbar. Keine Nierenfunktionsstörungen. Reststickstoff damals 45, 6 Wochen später 34 mg-%. Im Urin ganz leichte Eiweißtrübung, Sediment o. B. Letzter Blutdruckwert, wenige Tage vor dem Tode, 217/165. Herz 810 g bei 62,7 kg Körpergewicht. 41 Tage vor dem Tode zeigte der Kranke nach augenärztlichem Bericht das ausgeprägte Bild einer beiderseitigen Retinitis hypertonica albuminurica. Xantoprotein 30. Im Urin ¾% Eiweiß, einige Erythrocyten und spärliche Zylinder. Um die gleiche Zeit 4,5 Mill. Erythrocyten und 90% Hämoglobin bei 7500 Leukocyten; 30 Tage vor dem Tode 4,9 Mill. Erythrocyten und 108% Hämoglobin, und 3 Tage vor dem Tode, der nach klinischer Angabe ein Urämietod war (Rest-N-Bestimmung, Wasser- und Konzentrationsversuch nicht vorgenommen), 5,6 Mill. Erythrocyten und 100% Hämoglobin bei 12 000 Leukocyten. Bei der Sektion fanden sich die Zeichen der Plethora mit einer Menge frei ausschöpfbaren Blutes, die gegenüber dem gewöhnlichen um das Doppelte bis 2½fache vermehrt war. Nach dem anatomischen Befund ist der Kranke nicht an Nieren-, sondern an Herzinsuffizienz gestorben. Das histologische Bild erlaubt ebenso wie der klinische Verlauf, den Fall als einen Frühfall zu bezeichnen. Dabei ist bemerkenswert, daß die Neuroretinitis schon ausgeprägt war, bevor nach dem Blutbefund eine maligne Sklerose wahrscheinlich war.

Bei weiteren 22 Fällen dagegen war eine Anämie objektiv nachgewiesen. Es fanden sich Erythrocytenzahlen bis herunter zu 2,26 Mill. und Hämoglobinwerte bis zu 36%. Im allgemeinen sind die Werte um so niedriger, je näher vor dem Tode sie erhoben wurden. Besondere Erwähnung verdient ein Fall (Hamburg, S.-Nr. 1546/29, 36jähriger Zigarrenmacher), der mit einem hämorrhagischen Exanthem, 2,99 Mill. Erythrocyten und 80% Hämoglobin, 1,3 Färbeindex, Polychromasie, Anisocytose, Poikilocytose und Megalocyten, also einem perniciosoähnlichen Blutbild zur Beobachtung kam. Er zeigte weiterhin: Venenthrombosen, Blutungen und weiße Plaques am Augenhintergrund, Blutdruckwerte von höchstens 170/130, Ödeme, allgemeine leichte braune Pigmentierung der Haut, Kachexie und Adynamie. Die Klinik ließ unter Erwägung eines versteckt sitzenden bösartigen Gewächses, einer perniziösen Anämie, eines Addison oder einer schweren Nierenkrankheit die Diagnose offen.

Nächst der Blutdruckerhöhung ist die *Neuroretinitis* auch in unseren Fällen der am frühesten aufgetretene Krankheitsbefund. Sehr oft waren die auf sie zurückgehenden Störungen die erste Veranlassung, welche die Kranken zum Arzt führten. Darauf hat *Volhard* vielfach hingewiesen. Es liegt zweifellos etwas Bestechendes in der Auffassung, den Augenhintergrund als Spiegel für den Funktionszustand der kleinen und kleinsten Arterien des gesamten Körpers zu betrachten.

Bei unseren 37 Fällen ist über eine Sehstörung oder über einen Augenhintergrundsbefund 23mal eine Angabe in den Krankengeschichten vorhanden gewesen.

Da uns von 3 Fällen die Krankengeschichte fehlt, da es sich bei weiteren 2 Fällen einmal um einen vorwiegend psychiatrischer, einmal um einen vorwiegend gynäkologischer Hilfe bedürftigen Fall handelte, so besagt das, daß in 23 von 32 Fällen ein Befund bestanden hat. Allerdings ist er nur 20mal objektiv erhoben worden; 3mal bestanden nur Angaben der Kranken über Sehstörungen, ohne daß anscheinend eine Augenhintergrundsuntersuchung vorgenommen worden war. Nur in einem Fall, und zwar bei dem 5jährigen Kinde, wird in der Krankengeschichte ausdrücklich erwähnt, daß 3 Tage vor dem Urämietode ein objektiver Augenhintergrundbefund nicht erhoben werden konnte. Hierbei ist immerhin zu beachten, daß es sich um ein 5jähriges Kind handelt. Aber auch nach *Volhards* Darstellung ist die Neuroretinitis kein unbedingt konstanter Befund. Soweit wir uns unterrichten konnten, ist der Befund in den 20 Fällen jeweils von Spezialärzten erhoben worden. Er lautete gewöhnlich auf Retinitis albuminurica oder hypertonica. Außer Blutungen, weißen Plaques, Papillenschwellung, Spritzfiguren wurde vielfach ausdrücklich angegeben, daß sich enge Arterienstrecken oder starke Einschnürungen oder verstärkte Reflexstreifen fanden. Zeitlich liegt der Beginn der subjektiven Sehstörungen naturgemäß weiter zurück als die Erhebung des Befundes durch den Augenarzt. In einem Falle waren die subjektiven Sehstörungen schon 3 Jahre vor dem Tode aufgetreten (985/32). Zur Zeit des Todes war der Kranke völlig erblindet. In anderen Fällen lagen die ersten Zeichen der Sehstörung 1 $\frac{1}{4}$  Jahre, 11, 8, 7, 6 Monate vor dem Tode. Objektiv wurde 1mal 1 $\frac{1}{2}$  Jahre, 1mal 1 Jahr, 1mal 7 Monate, 3mal 3 Monate, 5mal etwa 2 Monate und 9mal kürzere Zeit vor dem Tode die Neuroretinitis festgestellt. Diese Daten besagen natürlich nur, daß zu den genannten Zeiten ein Befund schon vorlag. Über das erste Auftreten der Sehstörungen sagen sie nichts aus. Dennoch können wir sagen, daß die Sehstörungen durchschnittlich länger bestanden als die Erscheinungen von seiten der Niere.

Über die Dauer des Bestehens von *Nierenstörungen* etwas Genaueres auszusagen, ist noch weniger möglich.

Sie waren in jedem Falle vorhanden. Wenn wir von den gelegentlich angegebenen Entleerungen von stark blutigem Harn absehen, sind nur in den Angaben über Durstgefühl oder über Nykturie Hinweise zu sehen. Sie sind aber bei unseren Fällen sehr dürftig. Nur in 4 Fällen wurde über gesteigerten Durst geklagt, und zwar je 2mal 2, je 1mal 1 $\frac{1}{2}$  und 1 $\frac{1}{3}$  Jahre vor dem Tode. Eine Nykturie wird je 1mal 1 $\frac{1}{2}$  Jahre, 14 Monate, 5 Monate und 1 Monat und 1mal nur als früher vorhanden gewesen angegeben. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um spontane Angaben der Kranken. Im übrigen hängt die Bestimmung der Dauer des Bestehens von Nierenerscheinungen für unsere Fälle allein davon ab, zu welchem Zeitpunkt die Kranken den Arzt bzw. das Krankenhaus aufsuchten. Dieser Zeitpunkt war in 23 Fällen 1mal 1 $\frac{1}{4}$  Jahre, 1mal weniger als 1 Jahr, 2mal 11 Monate, 1mal 7 Monate, 1mal 4 Monate, 2mal etwa 3 $\frac{1}{2}$  Monate, 6mal etwa 2 Monate, 6mal etwa 1 Monat und 3mal kürzere Zeit vor dem Tode. Die kürzeste Dauer fanden wir bei einem 54jährigen Hausmädchen (1004/32). Bei der 6 Tage vor dem Tode erfolgten Krankenhausaufnahme gab sie an, seit Jahren öfters Nasenbluten und in den letzten Monaten wenig Appetit gehabt zu haben; sie mußte gelegentlich erbrechen; bei körperlicher Anstrengung Kurzluftigkeit. Etwa 10 Tage vor dem Tode Ödeme. Bis 6 Tage a. e. versah sie ihre Arbeit. Dann stellte die Klinik eine Blutdruckerhöhung von 240/140, eine starke Ausscheidungsverzögerung und Konzentrationsbeschränkung (bis 1012) mit Isosthenurie, eine Anämie und Rest-N-Erhöhung von 154 mg-% fest.

Soweit man darin, daß die Kranken den Arzt oder das Krankenhaus aufsuchten, eine Verschlechterung ihres Krankheitszustandes erblicken darf, und soweit diese darauf zurückgeht, daß zu vorhandenen Krank-

heitserscheinungen eine Nierenfunktionsstörung hinzutrat, die die Kranken nicht länger ohne dauernde ärztliche Überwachung auskommen ließ, nur soweit könnte man in den genannten Daten ein Maß für die Dauer der Nierenstörung erblicken. Mit solchen unbestimmten Feststellungen läßt sich aber keine Entscheidung darüber treffen, ob und wann ein rotes Vorstadium endete und wann die renale Verlaufsart begann.

Bei der Aufnahme der Kranken ins Krankenhaus wurde der übliche *Harnbefund* erhoben: Eiweiß, Erythrocyten, Leukocyten, Zylinder. Eine Polyurie war 7mal verzeichnet gewesen. Sie währte bei diesen Fällen nicht länger als bis 4 Monate vor dem Tode, bestand aber 1mal schon viele Monate vorher. Eine Olygurie — nach den in den Krankengeschichten verzeichneten Harnmengen 17mal vorhanden — bestand 1mal die letzten 4, 1mal 3 Wochen, im übrigen immer kürzer als 14 Tage.

Die Prüfung der *Wasserausscheidung und Konzentrationsfähigkeit* der Nieren unserer Fälle gibt uns ein Maß der Funktionsstörung naturgemäß nur für den Zeitpunkt, zu dem sie angestellt wurde.

Von 20 Bestimmungen, die bei 17 Fällen vorgenommen worden waren, besagen 5, daß 4, 4, 6, 6 bzw. 11 Tage vor dem Tode eine starke Verminderung der Ausscheidung und eine Isosthenurie vorhanden war. Sie sind eine wichtige Unterlage für die klinische Schlußdiagnose: Niereninsuffizienz, verraten uns aber nichts über das Zeitmaß ihrer Entstehung bzw. über die Entwicklung der Funktionsverschlechterung überhaupt.

Die Fälle (S.-Nr. 1033/26, 38 Jahre; 300/28, 47 Jahre; 1004/32, 54 Jahre; 81/30, 46 Jahre; 95/31, 49 Jahre) hatten einen Rest-N von 133 (3 Tage a. e.), 107 (6 Tage a. e.), 154 (6 Tage a. e.), 64 (9 Tage a. e.), 207 (2 Tage a. e.), 42 mg-% (38 Tage a. e.).

Fünf weitere Bestimmungen besagen, daß die Niereninsuffizienz 17 Tage bis 3 Monate vor dem Tode noch nicht die höchsten Grade erreicht hatte.

Es fanden sich: 17 Tage a. e. eine unvollständige und verzögerte, in den Halbstundenportionen gleichmäßige Wasserausscheidung und eine Konzentrationsbreite bis 1015 (S.-Nr. 307/32, 53 Jahre); Tod an wahrscheinlich eklamptischer Urämie, nicht an Herzinsuffizienz; der Rest-N betrug  $2\frac{1}{2}$  Monate vor dem Tode 50, 5 Tage vor dem Tode 56 mg-%.

S.-Nr. 1577/29, 66 Jahre: 4 Wochen vor dem Tode verzögerte Ausscheidung, Konzentrationsbreite von 1010—1018; Rest-N 2 Monate a. e. 44, 4 Tage a. e. 102 mg-%, Tod an Apoplexie.

S.-Nr. 438/27, 40 Jahre: 7 Wochen vor dem Tode Verzögerung der Ausscheidung, Konzentration bis 1020, Rest-N 38, 4 Wochen a. e. 84 mg-%, Tod an Herzinsuffizienz.

S.-Nr. 406/26, 26 Jahre: 2 Monate vor dem Tode Verlangsamung der Ausscheidung, Isosthenurie; Rest-N 3 Tage a. e. 121 mg-%, Tod an Urämie.

S.-Nr. 367/32, 42 Jahre: 3 Monate a. e. mäßige Verzögerung der Ausscheidung, Konzentration bis 1019, Rest-N  $3\frac{1}{2}$  Monate a. e. 36,4, 7 Tage a. e. 53 mg-%; Tod klinisch und anatomisch an Urämie.

Diese Angaben besagen nur, bis zu welchem Grade die Nierenfunktion zu den betreffenden Zeiten gestört war; über die Zeitspanne vorher erfahren wir aus ihnen nichts; über die weitere Entwicklung gibt immerhin

der später festgestellte Rest-N-Wert und die klinische und anatomische Todesursache gewisse Anhaltspunkte.

Etwas mehr für die Entwicklung des Nierenleidens besagen die Bestimmungen in weiteren 4 Fällen.

Ein Fall (S.-Nr. 646/26, 52 Jahre) zeigte 1 Jahr vor dem Tode ein gutes Wasserausscheidungsvermögen und eine Konzentration bis 1030. Rest-N 1 Jahr a. e. 40,  $1\frac{1}{2}$  Tage vor dem Tode 192 mg.-%; Tod an Urämie. Wir dürfen hier annehmen, daß die mit Insuffizienz endende Nierenerkrankung sich im letzten Jahre entwickelt hat.

Ein 2. Fall (S.-Nr. 35/28, 40 Jahre) hat  $\frac{1}{2}$  Jahr vor dem Tode Erythrocyten, Leukocyten, Zylinder und bis  $2\frac{1}{4}\frac{0}{00}$  Eiweiß im Urin aufgewiesen. Augenhintergrund o. B., Wasserversuch: Verzögerung der Ausscheidung (bei Ödemen und Cyanose), Konzentrationsvermögen bis 1030. Rest-N 39, 58 Tage vor dem Tode 90 mg.-%, schwere Retinitis. Tod klinisch und anatomisch (Perikarditis) an Urämie. Hier ist  $\frac{1}{2}$  Jahr vor dem Tode nur eine starke, wahrscheinlich kardial bedingte Verzögerung der Wasserausscheidung bei gut erhaltener Konzentrationsfähigkeit vorhanden. In den letzten 2 Monaten entwickelte sich das Nierenleiden bis zur völligen Insuffizienz des Organes.

Ein 3. Fall (S.-Nr. 735/26, 58 Jahre) zeigt 2 Monate vor dem Tode bei anscheinend guter Herzkraft eine überschießende Wasserausscheidung und eine Konzentration bis 1024. Rest-N 3 Tage vor dem Tode 164 mg.-%; Tod an Urämie. Wir dürfen diesen Fall nach den klinischen Erhebungen dahin deuten, daß sich die Hauptentwicklung zur Niereninsuffizienz in den letzten 2 Monaten vollzog.

Umgekehrt zeigt der 4. Fall (S.-Nr. 985/32, 33 Jahre) eine schon mindestens 4 Monate bestehende Niereninsuffizienz, ohne daß die Krankheit mit dem Bilde der echten Urämie endete. Der Kranke klagte 3 Jahre vor dem Tode schon über Kopfschmerzen, 1 Jahr lang bestand eine mit Blindheit endende Augenhintergrunderkrankung; 14 Monate vor dem Tode erste Klagen über Nykturie, bis 2 Monate vor dem Tode Polyurie, nur die letzten 3 Tage Olygurie. Wasserversuch 4 Monate vor dem Tode an 2 aufeinanderfolgenden Tagen mit jeweils gleichem Ergebnis: die  $\frac{1}{2}$ stündigen Urinportionen höchstens 45 ccm, höchste Konzentration bei 1012.  $4\frac{1}{2}$  Monate vor dem Tode Rest-N von 36,4 mg.-%, Xanthoprotein 25; 11 Tage vor dem Tode Rest-N 25,2 mg.-%, Xanthoprotein 28. Die Entwicklung der Nierenerkrankung scheint nach dem klinischen Bilde in dem letzten Fall besonders chronisch verlaufen zu sein.

Die letzten 5 Bestimmungen betrafen 2 Fälle. Die mehrfache Anstellung des Wasserversuches erlaubt uns hier einen noch besseren Einblick in die Entwicklung der Nierenerkrankung.

In einem Fall (S.-Nr. 1234/27, 42 Jahre) ist nach den klinischen Angaben 7 Monate vor dem Tode eine ausgesprochene Nierenerkrankung vorhanden gewesen. Bis  $2\frac{1}{2}$  Monate vor dem Tode Polyurie. Wasserversuch zu dieser Zeit: gutes Ausscheidungsvermögen, Konzentration bis zu 1015. Rest-N 52 mg.-%. 3 Wochen vor dem Tode ergab der erneut angestellte Wasserversuch eine Verlangsamung der Ausscheidung und eine Hyposthenurie mit Werten von nicht über 1004 spezifischem Gewicht. Rest-N zu diesem Zeitpunkt 255 mg.-%. Tod an Urämie. Das Wasserausscheidungsvermögen war hier, wahrscheinlich infolge guter Herzkraft,  $2\frac{1}{2}$  Monate vor dem Tode noch gut, die Konzentrationsfähigkeit aber schon deutlich geschädigt. Die Entwicklung bis zur völligen Insuffizienz vollzog sich in  $2\frac{1}{2}$  Monaten.

In einem ähnlichen Zeitmaß verlief die Entwicklung des folgenden Falles, bei dem eine dreimalige Nierenfunktionsprüfung vorgenommen wurde (S.-Nr. 1409/27,

36 Jahre);  $3\frac{1}{2}$  Monate vor dem Tode: stark verzögerte und unvollständige Ausscheidung mit einem spezifischen Gewicht von 1010, 1020, 1010, 1005, 1010, 1015, Rest-N 46 mg-%.  $2\frac{1}{2}$  Monate vor dem Tode: überschießende, aber verzögerte Ausscheidung; Hauptmengen in der Zeit von 19 Uhr bis 7 Uhr, spezifisches Gewicht 1005—1012; Rest-N 56 mg-%. 6 Wochen vor dem Tode gleiches Ergebnis der Wasserausscheidungsprüfung, Konzentration zwischen 1005 und 1008. Rest-N 17 Tage vor dem Tode 105, 3 Tage vor dem Tode 135 mg-%. Tod klinisch und anatomisch an Urämie.

Diese Beobachtungen besagen, daß das Tempo des Verlaufs verschieden sein kann: stürmisch, akut, subakut und chronisch. Darüber hinaus sind die angeführten Beispiele keine Stütze für die Angabe von *Volhard*,

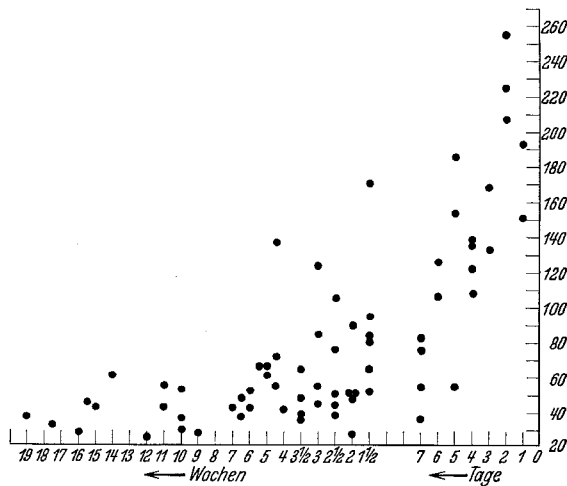


Abb. 2. Reststickstoffwerte im Blute bei 22 Fällen mit ein- oder mehrmaliger Bestimmung.

nach welcher der Verlauf im allgemeinen um so stürmischer sei, je jugendlicher die Kranken wären. Der am meisten chronisch verlaufende Fall, der auch nicht an echter Urämie starb (S.-Nr. 985/32), betraf einen 33jährigen Oberkellner; Fälle mit guter Nierenfunktion 1 Jahr vor dem Tode (S.-Nr. 646/26), oder die mit kaum gestörter Nierenfunktion ein halbes Jahr vor dem Tode (S.-Nr. 35/28), oder mäßig gestörter Nierenfunktion 2 Monate vor dem Tode (S.-Nr. 735/26), jeweils gestorben an echter Urämie, betrafen Kranke mit 52, 40 und 58 Jahren. Natürlich sind die Fälle, die auf Grund vorhandener Nierenfunktionsbestimmungen verwendbar sind, für die Entscheidung der erörterten Frage nicht zahlreich genug. Die Frage, ob dem Lebensalter für das Zeitmaß des Verlaufes tatsächlich eine Bedeutung zukommt, müssen wir deshalb offenlassen.

Als letztes seien noch die *Reststickstoffwerte im Blute* wiedergegeben. Abb. 2 veranschaulicht sie, ebenso die Beziehung, die zwischen dem Datum ihrer Feststellung und dem Zeitpunkt des Todes besteht.

Hinsichtlich der Faktoren, die für die Höhe des Reststickstoffes von Bedeutung sein können, sei auf das klinische Schrifttum verwiesen.

Die Hauptaufgabe einer *Zusammenfassung* der klinischen Erhebungen liegt in der Entscheidung, ob die maligne Nephrosklerose in ihrem Verlaufe zwei Stadien mit einer Verlaufsänderung an der Stadiengrenze erkennen läßt, so wie *Volhard* und andere Kliniker es darstellen. Der Frage kommt insofern eine weitergehende Bedeutung zu, als das erste Stadium, *Volhards* roter Hochdruck, mit dem Krankheitsbild der benignen Nephrosklerose identifiziert wird. Es soll sich von der malignen Nephrosklerose nur dadurch unterscheiden, daß das zweite Stadium oder die maligne renale Verlaufsart (*Volhards* blasser Typ des Hochdrucks) ausbleibe. *Letztthin geht es hier darum, ob die als essentielle Hypertonie und Nephrosklerosen bezeichneten Erkrankungen nur als Verlaufsarten, Stadien, Mechanismen oder Typen des Hochdrucks oder eines Grundleidens betrachtet werden dürfen, wobei dieses Leiden im einzelnen Fall einen verschiedenen, von vornherein (prospektiv) nicht festgelegten Verlauf nehmen kann, oder ob es verschiedene Arten von Grundleiden gibt, die von vornherein eine strenge prospektive Bedeutung haben, nie anders auslaufen können, sofern ihr Ablauf nicht durch eine, mit ihr nicht zusammenhängende Erkrankung oder durch Heilung unterbrochen wird.*

Die klinische Vorgeschichte unserer Fälle hat gezeigt, daß das Endstadium außer von den Erscheinungen der Hypertonie von den Zeichen der Nierenfunktionsstörung beherrscht wird. Sie kann eine völlige oder noch steigerungsfähige Insuffizienz sein. Wie *Volhard* müssen auch wir feststellen, daß sich das Endstadium der Nierenerkrankung bezüglich des Harnbildes in keiner Weise von dem der diffusen Glomerulonephritis unterscheidet. Es ist deshalb verständlich, wenn, zumal bei nur kurzer Beobachtung, die klinische Diagnose am häufigsten auf chronische Glomerulonephritis und sekundäre Schrumpfniere lautete; bei unseren 34 Fällen mit bekannter klinischer Diagnose ist nur 4mal eine maligne Sklerose angenommen worden. Aber auch die früheren Stadien des Nierenleidens ermöglichen, nachdem dieses einmal eingesetzt hatte, an Hand nur des klinischen Nierenbefundes keine sichere Unterscheidung. Am ehesten gelingt sie auf Grund des Überblickes über die Gesamtentwicklung von den ersten Beschwerden bis zum Endstadium. Übersieht man diese von Fall zu Fall, so kann vielleicht schon die Entwicklung der Befunde von seiten des Blutes ein Fingerzeig sein. Die Kranken bekunden gelegentlich von selbst, daß sie zuletzt blasser geworden seien und die objektive Untersuchung, sofern sie zu verschiedenen Zeiten vorgenommen wurde, bestätigt, daß die Anämie einen fortschreitenden Charakter hatte. Aber weder das Bestehen der Anämie, noch ihr Fortschreiten besagt etwas für das Vorliegen einer malignen Sklerose; beides findet sich auch bei der chronischen Glomerulonephritis, indessen scheint das Tempo des Fortschreitens verschieden zu sein. Die Entwicklung der Anämie scheint

bei der malignen Nephrosklerose schneller vor sich zu gehen. Entscheidend kann sein, wenn sich nachweisen läßt, daß der Anämie eine Polycythämie vorausging. Aus der *Volhardschen* Klinik sind derartige Fälle mitgeteilt worden. In der Vorgeschichte unserer Fälle fand sich 2mal die Angabe, daß die betreffenden Kranken früher eine Zeitlang das Gefühl gehabt hätten, das Gesicht „glühe“. Durch die objektive Blutuntersuchung ließ sich nur in einem unserer Fälle klinisch eine Polycythämie und anatomisch eine Plethora nachweisen; die Nierenerkrankung war zur Zeit des Todes noch wenig entwickelt, ein Augenhintergrundsbefund bestand seit 41 Tagen. In diesem Fall könnte man annehmen, daß die klinische Untersuchung in die kritische Umschlagsperiode fiel und die anatomische bald nachher stattgefunden hat. Weitergehende Beiträge zu dieser Frage konnten wir nicht beibringen. Wir vermögen deshalb nicht zu entscheiden, ob sich auf Grund des Blutbefundes sagen läßt, daß der malignen Nephrosklerose ein „rothypertonisches“ Vorstadium vorausgeht.

Günstiger liegen die Verhältnisse bei der Neuroretinitis. Da sie subjektiv Sehstörungen verursacht, ist die Feststellung ihres zeitlichen Beginnes besser möglich. Und auf diesen Zeitpunkt ihres Beginnes innerhalb der Gesamtentwicklung kommt es an, nicht auf ihr Vorhandensein an sich, welches die maligne Sklerose mit der Glomerulonephritis teilt. Sofern bei unseren einzelnen Fällen subjektive Beschwerden über Nierenfunktionsstörungen (Nykturie, Polyurie usw.) angegeben waren, sofern zeitliche Angaben über Blässe, Erscheinungen des Hochdruckes oder andere Beschwerden gemacht waren, waren die Sehstörungen durchschnittlich früher da als die Beschwerden von seiten der Niere oder die Blässe, später als die des Hochdruckes. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß sich das Vorhandensein einer Nierenerkrankung der Erkennung von seiten des Kranken leichter entzieht.

Das am längsten bestehende objektive Krankheitszeichen war die fixierte Blutdrucksteigerung. Auch unter unseren Fällen befanden sich eindeutige Beispiele dafür, daß sie vorhanden sein kann, ohne daß von seiten der Niere irgendwelche Krankheitszeichen bestehen. Damit ist zweifellos die Berechtigung gegeben, diesen Zeitabschnitt der Krankheitsentwicklung als weniger vorgeschritten, als weniger lebensbedrohend, wenn man will, also auch als benigner zu bezeichnen. Es ist nichts dagegen einzuwenden, diesen Entwicklungsabschnitt als Vorstadium oder frühes Stadium zu bezeichnen. Der Verlaufsabschnitt, in dem Augenhintergrundsveränderungen, Anämie und Nierenerscheinungen auftreten, erhält damit von selbst das Anrecht, als späteres oder Endstadium bezeichnet zu werden. Eine solche Unterteilung des Gesamtverlaufes ist also weder überflüssig noch revolutionär. Die Tatsache, daß das spätere Stadium gegenüber dem früheren wesentliche neue Krankheitszeichen aufweist, fordert nahezu eine solche Phasenunterteilung. Anders schon liegt die

Frage, ob wir das Wesen der Erkrankung in den beiden Stadien grundsätzlich verschieden, ja bis zu einem gewissen Grade gegensätzlich auffassen dürfen. In beiden Stadien finden wir einen fixierten Hochdruck, im frühen, soweit bisher bekannt, nur mit den davon ausgehenden unbestimmten Beschwerden, im späten außerdem so gut wie immer die Erscheinungen von seiten des Augenhintergrundes, des Blutes und der Nieren, unter Umständen auch von seiten anderer Organe. Das Studium der Krankengeschichten hinterläßt den Eindruck, im späteren Stadium käme zu den vorhandenen Erscheinungen nur noch mehr hinzu, oder die schon länger bestehenden Erscheinungen verstärkten sich, führten zu schwereren Folgen für die Organe. Denn die praktische Abgrenzung der Stadien ist in der Überzahl der Fälle rückblickend nicht genau oder überhaupt nicht möglich. Die frühen Beschwerden, insbesondere die Migräne- und Schwindelanfälle mit oder ohne Erbrechen, welche vielfach schon vor der Blutdrucksteigerung bestanden, gelegentlich sogar bis in die Kindheit zurückreichten, bestehen einfach weiter, werden stärker und finden sich auch im ausgeprägten Endstadium vor. Der Übergang der einzelnen Stadien ineinander erfolgt also überwiegend allmählich, nicht umschlagartig. Auf Grund der Vorgeschichte unserer Fälle vermögen wir es weder zu behaupten, noch auszuschließen, daß mit dem Übergang eines Stadiums in das andere eine grundsätzliche Verlaufsänderung, ein artmäßiger Verlaufsumschlag, ein anderer Mechanismus des Hochdruckes, nach *Volhard* des aktiven spastischen blassen Typs, an Stelle eines früher passiven roten Typs eingetreten sei. Wohl zeigte das in unseren Fällen fast ausschließlich angetroffene späte Stadium die Merkmale, die *Volhard* als solche des blassen Hochdruckes bezeichnet hat; wir vermögen aber nichts darüber auszusagen, ob das frühere oder Vorstadium seinem roten Typ entsprochen hat. *So können wir die Frage, ob vor dem Auftreten der Augenhintergrunds- und Nierenveränderungen die vorhanden gewesene Blutdrucksteigerung auf einen anderen Mechanismus zurückgeht, ob sich das zweite Stadium von dem ersten durch eine tiefergreifende, ja grundsätzlich andere Art des krankhaften Geschehens unterscheidet, auf Grund der klinischen Angaben unserer Fälle nicht beantworten, wir müssen sie offenlassen.*

Erst recht gilt das für die noch weitergehende Frage, ob man das Stadium vor dem Auftreten der Augenhintergrunds- und Nierenstörungen (das rote Vorstadium *Volhards*) mit jenem Krankheitsbild der älteren Menschen gleichsetzen darf, bei welchem die Pathologen außer den unmittelbaren Zeichen der Hypertonie eine gewöhnliche Arteriosklerose besonders in den Nieren finden. Die klinische Vorgeschichte unserer Fälle nötigt keineswegs zu dieser Auffassung. Wie *Fahr* verschiedentlich betont hat, läßt sich die Verteilung der Fälle von maligner Nephrosklerose und von gewöhnlicher Arteriosklerose auf verschiedene Altersklassen mit ihr nicht in Einklang bringen. Indessen sei zu diesen

Fragen erst nach Erörterung der pathologisch-anatomischen Befunde eingehender Stellung genommen.

In ätiologischer Hinsicht ergaben unsere Fälle im wesentlichen eine Uneinheitlichkeit der Anamnese. Einheitlich ist eher das Negative als das Positive. Es besteht durchweg eine Beziehungslosigkeit zu Geschlecht, Beruf und im allgemeinen auch zu früher überstandenen Krankheiten. In einzelnen Fällen konnten wir eine Beziehung zum Gelenkrheumatismus, einmal auch zu einer Quecksilberschädigung bei latenter Syphilis nicht ausschließen, doch mußte bei der klinischen Beurteilung die Frage offenbleiben, ob diese Insulte nicht nur die Bedeutung auslösender Faktoren hatten. Ob und wie weit exogene Schädlichkeiten allein imstande sind, das hier vorliegende Krankheitsbild zu erzeugen, werden wir später noch zu erörtern haben. Im allgemeinen verstärkt die gefundene Beziehungslosigkeit zu überstandenen Krankheiten die vielfach geäußerte Annahme, daß konstitutionelle Einflüsse, sich äußernd und verstärkt durch eine gehetzte Art der Lebensführung, von größter Bedeutung sind.

## II. Anatomische Erhebungen.

Die Organe, deren Funktionsstörung und Versagen dem klinischen Bilde das Gepräge gaben, stehen auch anatomisch im Vordergrund; es sind die Organe des Kreislaufes und die Nieren.

Das zeigt schon ein Überblick über die *Todesursachen*.

Von 34 Fällen, über deren Sektion wir ausführliche Aufzeichnungen besitzen, sind 17, also die Hälfte, mit den für den Obduzenten maßgebenden Erscheinungen der *echten Urämie* gestorben: starkem Harngeruch von allen Organen, urämischer Perikarditis (5mal), Pharyngo-, Gastro-Enterocolitis, Hirnschwellung, Lungenödem. Klinisch war der Tod 4mal häufiger auf eine Urämie zurückgeführt worden.

Die nächsthäufigste Todesursache (6mal) war eine frische *apoplektische Blutung* (4mal in der Gehirnsubstanz, 1mal in den weichen Hirnhäuten) oder eine größere frische weiße Erweichung (1mal).

Demgegenüber standen die Zeichen des *Versagens des Herzens* nur 5mal im Vordergrund des Gesamtbefundes. Außer den Zeichen der Stauung und Wassersucht bestanden hier in allen 5 Fällen Thrombosen, und zwar 2mal zwischen den Trabekeln der erweiterten linken Herzkammer, 4mal in den Schenkel- und Wadenvenen, 2mal in den beiderseitigen Nierenvenen. In 3 Fällen war es zu embolischen Thrombosen von Lungenarterien mit jeweils größeren hämorrhagischen Infarkten gekommen. Nach dem klinischen Befund hat ein Kranker dieses Ereignis um mehr als 3 Monate überstanden.

Einmalig vertreten ist eine *Aortenruptur* als Todesursache und eine *Grippepneumonie*.

Demgegenüber bereitete uns die Angabe der Todesursache in 4 Fällen Schwierigkeiten. Es waren jeweils Leichen mit starker Blässe, geringer bis mäßiger Wassersucht, nur mäßiger Stauung, ohne Harngeruch von den Organen, ohne Hirnblutungen. Klinisch bestand einmal bei einem chronischen Gesamtverlauf der Nierenkrankung eine starke Nierenfunktionsstörung, der Rest-N war aber noch Wochen nach deren Feststellung (17 Tage vor dem Tode) nicht höher als 25 mg-%. In einem 2. Falle zeigte die Niere 6 Tage vor dem Tode nach dem Ausfall des Wasser- und Konzentrationsversuches ebenfalls eine weitgehende Verschlechterung ihrer Funktion mit einem Rest-N von 154 mg-%. In beiden Fällen lehnten die Kliniker

eine Urämie als Todesursache ab. Und auch anatomisch war eine solche nicht anzunehmen. Nur in einem der 4 Fälle war klinisch eine Urämie angenommen worden. Doch stützte sich hier die Diagnose nur auf den subjektiven Eindruck, nicht auf den Ausfall der Nierenfunktionsprüfung oder der Blutuntersuchung auf Reststickstoff. Der anatomische Gesamtbefund reichte natürlich bei allen 4 Fällen aus, den Tod an sich zu erklären; aber die Insuffizienz eines einzelnen Organs beherrschte makroskopisch nicht das Bild. Erst mikroskopisch zeigte sich dann, daß hier zum Schluß *schlagartig eine allgemeine ausgebreitete akute Gefäßveränderung* im Sinne der später ausführlich zu beschreibenden sog. spezifischen Arteriolenkrankung eingesetzt und das Leben beendet hatte.

Die Angabe, daß der Tod in der angegebenen Häufigkeit an Urämie, Apoplexie, Aortenruptur, Grippepneumonie oder an ausgebreiteter schlagartiger Gefäßlähmung eingetreten war, betrifft naturgemäß nur den Mechanismus des Todes. Es bedarf keiner weiteren Ausführung, daß die tödliche Insuffizienz des jeweils in Frage kommenden Organs von dem weniger stark in Erscheinung getretenen Versagen anderer Organe weitgehend beeinflusst war.

In *allgemeiner Hinsicht* boten die Verstorbenen nichts, was auf eine bestimmte Körperverfassung hingewiesen hätte. Es waren Menschen unterschiedlicher Körperlänge. Von dem 5jährigen Kind abgesehen, waren sie 147—183 cm lang; die größte Zahl der Fälle war 162—169 (12mal) und 170—178 (13mal) cm. Von stattlichem bis zierlichem Wuchs überwog im allgemeinen ein grober Knochenbau. Das Körpergewicht, das infolge des wechselnden Grades einer Kachexie oder einer vorhandenen Wassersucht nicht viel besagen will, hielt sich zwischen 40 und 90 kg.

Der sehr häufig vorhandenen äußeren und inneren Blässe entsprach die *Blutmenge*.

Am Sektionstisch ist sie natürlich nicht absolut meßbar. Indessen gibt die Messung der ausschöpfbaren Blutmenge, die nach Herausnahme der Brustorgane spontan in den (natürlich ergußfreien) Brustraum aus Herz und angeschnittenen Gefäßen herausfließt, brauchbare Anhaltspunkte. Von *Rössle* schon früher und seit einiger Zeit wieder systematisch angewandt, ist diese Methode von *Aschoff* in neuerer Zeit lebhaft empfohlen worden (siehe dort auch das weitere Schrifttum). Er fand, allerdings bei nur 5 Fällen, bei der chronischen Glomerulonephritis niedrige, bei jenem Hochdruck dagegen, bei welchem eine Arteriolosklerose vorliegt, große Mengen von Blut. Die von uns in 9 Fällen von maligner Sklerose gemessenen Blutmengen halten sich mit einer Ausnahme unter 460 ccm. Das ist für die am Institut der Charité geübte, stets gleiche Maßmethode ein Wert, der mittleren bis niedrigen Werten entspricht, und der eine Plethora mit Sicherheit ausschließt. Von einer solchen sprechen wir erst bei einer Blutmenge von 700—800 ccm bei mittlerer Körpergröße. Die eine Ausnahme, in der 1000 ccm ausschöpfbar waren, betraf den im ersten Kapitel erwähnten Fall mit einer auch klinisch nachgewiesenen Polyglobulie und hohen Hämoglobinwerten. Die aus der häufig vorhandenen Wassersucht schon erkennbare Hydrämie ließ sich auch an der vermehrten Serummenge im Meßglas nach 24 Stunden ablesen. Sie findet weiterhin ihren Ausdruck in dem fast immer vorhandenen großen Flüssigkeitsreichtum fast aller Gewebe. Vom Lungenödem abgesehen, zeigt insbesondere die Darmwand auch bei Fehlen eines Ascites das charakteristische gedunsene Aussehen. Aber auch die parenchymatösen Organe erweisen sich als zu reich an Flüssigkeit.

Der Anämie entspricht gewöhnlich nur eine fleckige Hyperplasie des Femurmarkes.

Die Einzelbefunde, die an den verschiedenen Organen makroskopisch zu erheben waren, die häufigen kleineren und größeren Blutungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, der Schleimhaut des Nierenbeckens, der Blase, des Uterus, des Darmes, sowie des Zahnfleisches, die fleckigen Blutungen und Nekrosen parenchymatöser Organe (Gehirn, Nieren, Milz, Pankreas, Herz, Leber, Nebennieren, Hoden) seien später im Anschluß an die Gefäßbefunde erörtert.

Makroskopisch am schwersten verändert sind die *Nieren*.

Hinsichtlich der Differentialdiagnose sei auf Abschnitt B verwiesen.

Im allgemeinen kann man von einem typischen Aussehen der Nieren sprechen (Abbildungen siehe die Handbuchabschnitte von *Fahr, Volhard*). Die Oberfläche ist gewöhnlich uneben, nach Art der arteriolosklerotisch veränderten Niere, doch kann sie auch glatt sein. Nicht selten sind größere Bezirke eingesunken; sie können gelegentlich eine ganze Hälfte oder einen mittleren horizontalen Streifen einnehmen. Das Hauptmerkmal ist die Färbung. Sie ist lebhaft und zeigt bei einem blassen oder dunkleren Grundton einen Wechsel zwischen dunkelrotgrauen und mehr helleren bräunlichen Farbtönen. So gut wie immer finden sich die flohstichartigen Blutpunkte. Dementsprechend sieht auch die Rindenschnittfläche bunt aus. Im Nierenbecken finden sich bemerkenswert häufig Blutungen. Die Größe der Nieren ist von Fall zu Fall verschieden. Die einzelne Niere kann verkleinert wie vergrößert sein.

Von den *Kreislauforganen* steht *das Herz* mit seiner gelegentlich ungeheuren Hypertrophie im Vordergrund.

Wie sich klinisch bei der malignen Nephrosklerose die höchsten Blutdruckwerte finden, so sind unter allen mit Hypertonie vergesellschafteten Krankheiten hier auch die Herzgewichte durchschnittlich am höchsten (bei 33 Fällen 638 g absolutes, 10,16 g relatives Herzgewicht gegenüber etwa 330 und 5,9 g beim Gesunden). Das erwähnt auch *Volhard*. Hinsichtlich bemerkenswerter Abweichungen sei auf die Ausführungen in Abschnitt B verwiesen.

Die Zeichen des Versagens des Herzens sind an der linken Kammer gewöhnlich nicht sehr ausgesprochen.

Nur 2mal war eine auffällige Erweiterung mit Thromben zwischen den Trabekeln vorhanden, darunter 1mal bei Vorhandensein von Herzmuskelschwelen. Sonst war der Muskel durchweg gut kontrahiert, die Kammerlichtung spaltartig eng oder nicht weiter, als daß ein Bleistift eben darin Platz fand. Am linken Vorhof dagegen war eine Wandhypertrophie, Endokardfibrose und Erweiterung fast immer, wenn auch in wechselnd starken Graden vorhanden, ebenso zeigte sich die relative Mitralsuffizienz in dem nie fehlenden chronischen Lungenödem, in den mikroskopisch fast nie vermißten Herzfehlerquellen (3mal mit Lungeninfarkten), weiterhin in der Wandhypertrophie und häufiger in Erweiterung der rechten Kammer, in einer wechselnd starken Pulmonalsklerose und in den Stauungen der Bauchorgane. Diese Stauung, von Fall zu Fall an Stärke und Alter verschieden, war bei 26 von 34 Fällen in der anatomisch-pathologischen Diagnose oder im Protokoll ausdrücklich vermerkt. Daß sie für die Funktion der Nieren von Bedeutung gewesen ist, bedarf keiner Erläuterung.

Wird eine Erweiterung der linken Herzkammer als Zeichen eines Erlahmens des Herzmuskels in der Regel auch vermißt, so läßt die

makroskopische Beschaffenheit des Muskels doch eine Schädigung annehmen. Wir möchten meinen, daß man dem Muskels bis zu einem gewissen Grade ansehen kann, ob ein „roter“ oder „blasser“ Hochdruck vorlag.

Er ist auf dem frischen Schnitt blaß, trüb, opak, nicht selten fleckig. Es fehlt ihm jenes tiefere Braun und jener Grad von Lichtdurchlässigkeit der oberen Schnittflächenschicht, den wir beim gesunden Herzmuskel wie auch zumeist bei den Herzhypertrophien, die mit einer gewöhnlichen Arteriosklerose vergesellschaftet sind, nie vermissen.

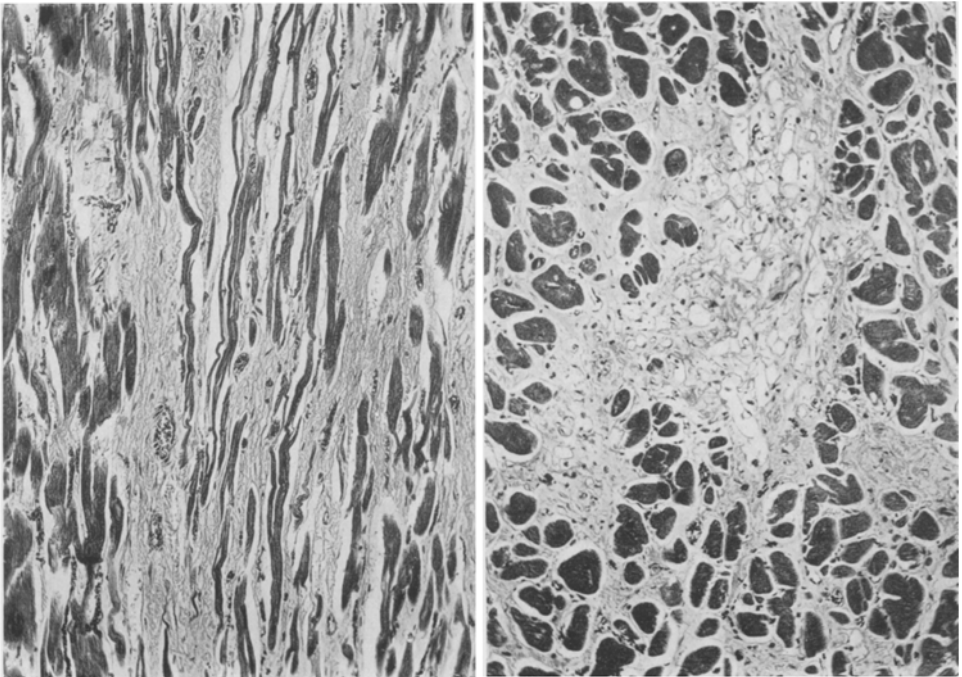


Abb. 3. Zunehmende Verschmälerung und allmählicher Schwund der Herzmuskelfasern, verbunden mit Auflockerung und Flüssigkeitsdurchtränkung des Stützgewebes.

Diesem makroskopischen Bild, das im übrigen auch bei der chronischen Glomerulonephritis vorhanden ist, entspricht auch ein histologischer Befund.

Abgesehen von einem Fall mit größeren Schwielenbildungen bei stärkerer Kranzgefäßsklerose fanden wir unter 13 histologisch untersuchten Herzen 9mal eine fleckförmig verteilte, mehr oder minder starke Lockerung und Flüssigkeitsdurchtränkung des Stützgewebes, das zwischen den einzelnen Muskelfasern liegt. Es ist die ungeformte Grundsubstanz, die hier durch Aufnahme von Flüssigkeit vermehrt und verquollen ist; die Bindegewebsfasern sind zunächst unbeteiligt. Bei stärkerer Auflockerung finden sich jedoch faserige Strukturen, die an eine Neubildung denken lassen könnten. Von ihnen ist jedoch schwer zu sagen, ob es neu entstandene Bindegewebsfasern oder Überbleibsel der Herzmuskelfasern sind (s. Abb. 3). Jedenfalls behalten sie ihre Verlaufsrichtung bei. Der Grundriß des

Gewebsaufbaues wird also nur wenig gestört. Es hat den Anschein, als ob sich die später vorhandenen kollagenen Fasern aus der vermehrten ungeformten Grundsubstanz bildeten. Jedenfalls vermißt man gewöhnlich eine stärkere Zellvermehrung. Die Capillaren sind eher blutarm als -reich.

Die einzelnen Muskelfasern sind im Bereich dieser fleckförmigen Stützgewebsveränderung auseinandergedrängt. Einzelne können verfettet sein, andere verquellen. An diesen kann die Querstreifung fehlen oder es können die Längsfibrillen auseinandergedrängt oder kurze Faserabschnitte aufgelöst sein unter Hinterlassung eines sich blaß anfärbenden Materials. Außer diesem Schwund querer Faserstücke beobachtet man eine allmähliche Verschmälerung der ganzen Längsfasern (s. Abb. 3). Dieser allmähliche Muskelfaserschwund kann soweit gehen, daß nur noch die Kerne mit polständig liegendem Pigment übrigbleiben. An anderen Stellen, manchmal besonders in Nachbarschaft der herdförmigen Untergänge, finden sich breite hypertrophische Fasern.

Was hier am Herzmuskel vor sich geht, ist im wesentlichen eine allmähliche Entparenchymisierung, wie sie uns an anderen Organen geläufig ist. Beide Veränderungen, die am Mesenchym und die am Parenchym, gehen Hand in Hand; es ist nicht zu sagen, ob die eine oder andere den Vorrang hat. Das Endstadium ist eine diffuse, aber fleckförmig verstärkte Sklerose des Herzmuskels. Mit einer gewöhnlichen Kranzgefäßsklerose hängt diese Veränderung nicht zusammen.

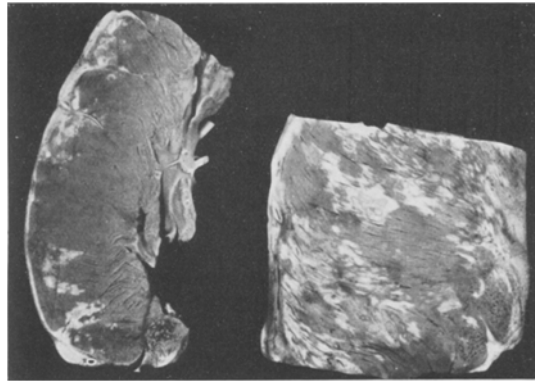


Abb. 4. Sog. Fleckherz.

Verschieden von dieser Grundsubstanzveränderung mit allmählichem Parenchymschwund ist die akute, nur das Parenchym treffende Schädigung. Auch sie ist fleckig verteilt. Makroskopisch kann der Muskelschnitt ein landkartenähnliches Bild bieten (s. Abb. 4). So wie man von Fleckmilz gesprochen hat, könnte man hier auch von Fleckherz reden. Ein solcher Befund ist selten. Wir erhoben ihn nur einmal und das außerhalb der hier verwerteten Beobachtungsreihe (Charité, S.-Nr. 85/33). Die Veränderungen sind am stärksten in der epikardnahen Wandschicht ausgeprägt. Histologisch (s. Abb. 5) entspricht den hellen Flecken und Streifen eine hochgradige, zum Teil großtropfige Verfettung der Muskelfasern, die sich bis zur akuten Nekrose steigern kann. Die nekrotischen kernlosen Fasern sind geschwollen, ihre Querstreifung ist verlorengegangen, die Längsfibrillen sind noch sichtbar. Solche Bezirke sind vielfach von einem breiteren Saum stark verfetteter Muskelfasern umgeben. Das Stützgewebe im Bereich der verfetteten Bezirke ist gelockert und vermehrt, die Capillaren statisch oder prästatisch erweitert; gelegentlich finden sich ausgetretene weiße und rote Blutkörperchen, wobei die letzteren vielfach zu groß und auffällig scharf konturiert sind. An Mallory-Schnitten fällt eine blau gefärbte grobtropfig-klecksige Masse auf, die anscheinend geronnene, ausgetretene, seröse Blutflüssigkeit darstellt. An den mittleren Kranzgefäßästen echte Mediahypertrophie, an einzelnen kleinen Arterien und Arteriolen das Bild der sog. spezifischen Veränderung, auf die weiter unten einzugehen sein wird. An den breiteren Bindegewebszügen eine faserige Verstärkung der Adventitia

der hier liegenden Gefäße. Im ganzen dürften die fleckigen, zuletzt genannten Muskelveränderungen auf örtliche Kreislaufstörungen zurückgehen.

Es lassen sich am Herzmuskel also zwei Formen von Veränderungen beobachten: ein langsamer, mit Stromaauflockerung vergesellschafteter Untergang des Parenchyms und eine akute Schädigung. Die erstere entspricht dem Bilde der langsamen und unvollständigen, die zweite dem der akuten anämischen Infarzierung. Diese Herzmuskelveränderungen scheinen erst aufzutreten, nachdem die Nierenerkrankung eingesetzt hat. Mit später zu besprechenden grundsätzlich gleichartigen Veränderungen an anderen parenchymatösen Organen könnte diesen

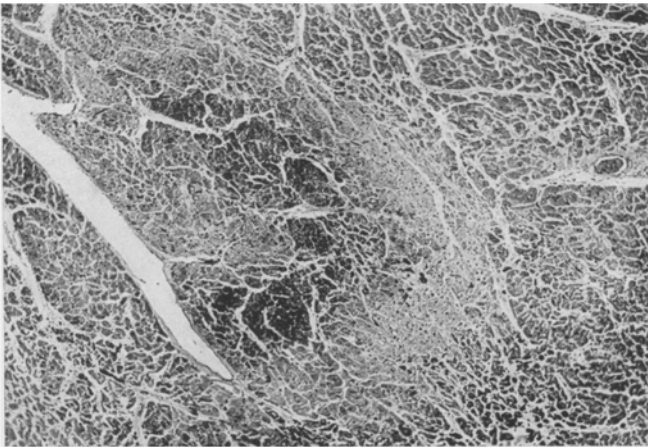


Abb. 5. Histologisches Bild zu Abb. 4. Kleiner „Fleck“ mit zentraler Nekrose und peripherer Verfettung der Muskelfasern. Rechts kleine Vene mit Fibrinknötchen.

Befunden eine gewisse Merkmalseigenschaft für das renale Verlaufsstadium zukommen. Sicherlich aber haben diese Befunde eine Bedeutung für die Leistungsfähigkeit des Herzens. Auf Grund seiner ausgedehnten klinischen Erfahrungen sagt *Volhard*, daß das maximal hypertrophische Herz eine chronische, nie wieder ganz verschwindende Insuffizienz zeige. Nach dem histologischen Befund ist es nicht nur die sich steigernde Anforderung an das Herz, sondern auch eine nichtrückbildungsfähige Herzmuskelschädigung, die diesem frühzeitigen Versagen des Herzens zugrunde liegt und die naturgemäß wieder auf die Nierenfunktion zurückwirkt.

Im Gegensatz zum Herzen konnten wir an der *Aorta* Zeichen einer besonderen Beanspruchung nicht finden. Allerdings haben wir makroskopische Messungen (s. *Rössle-Kani*) nicht vorgenommen.

Histologisch fällt jedenfalls eine nennenswerte Mediaverbreiterung nicht auf (s. dagegen *Aschoff*, *W. Koch*, *Rühl*). Auch die Kernvergrößerung, wie man sie an der hypertrophischen Media mittlerer Arterien beobachten kann, wird hier vermißt. Das einzige, das vielleicht als Zeichen vermehrter Beanspruchung gedeutet

werden könnte, ist eine gelegentlich recht kräftige Ausbildung der elastischen Medialamellen.

Dagegen besteht nicht selten eine Vermehrung und Auflockerung der Grundsubstanz zwischen den Muskel- und elastischen Fasern.

Diese Veränderung ist nie hochgradig, kann aber mit Verfettung der Grundsubstanz und Kernlosigkeit einzelner Muskelfasern vergesellschaftet sein. In der äußeren Wandhälfte können sich außerdem streifenförmige Wucherungen retikulär zusammenhängender Zellen finden; die glatte Muskulatur ist nur beiseitegedrängt, nicht zerstört. Die Gewebemaschen dieser granulomartigen Wucherungen enthalten vielfach eine stärker angefärbte Flüssigkeit. Vielfach hängen die Bildungen mit der Adventitia der Aorta zusammen, hier können sie sich verstärken und capilläre Bluträume aufweisen. Mit Syphilis haben diese Veränderungen nichts zu tun, auch sind sie keineswegs für die maligne Nephrosklerose spezifisch.

Einmal war eine *narbige Mesoarthritis* der Brust- und Bauchaorta vorhanden.

36jähriger Hilfskassenschaffner (S.-Nr. 1409/27). Vor 19 Jahren Gelenkrheumatismus. Blut-Wa.R. negativ. Die Aortenveränderung war makroskopisch für Lues nicht ganz charakteristisch. Man dachte auch an eine rheumatische Erkrankung. Histologisch ließ sich eine Entscheidung ebenfalls nicht sicher treffen. Es fanden sich Narben der Media mit Unterbrechung der elastischen Fasern, weiterhin die eben genannten Wucherungen retikulär zusammenhängender Bindegewebszellen und nur in der Adventitia lockere lymphocytäre Infiltrate in der Umgebung kleiner Gefäße.

Einen ähnlichen Fall mit negativer Wa.R., narbiger, als syphilitisch angesprochener Mesoarthritis und Gelenkrheumatismus in der Vorgeschichte erwähnt auch *Fahr* in seinem Handbuchabschnitt.

Als weitere Besonderheit ist die *Spontanzerreißung der Aortenwand* (s. *Rössle-Gsell, Erdheim, Wolff*) zu erwähnen.

Ihr Vorkommen bei der malignen Nephrosklerose wird auch von *Volhard* erwähnt. Indessen ist es nicht sicher, ob es sich bei der von ihm angeführten eigenen Beobachtung um eine maligne Nephrosklerose gehandelt hat. Wir fanden die Aortenwandzerreißung bei 2 Fällen.

Boston, S.-Nr. 320/28, 47jähriger Lokomotivführer. Seit 3 Jahren hochgradige Kurzlufthigkeit, 3 Tage vor dem Tode plötzlich heftige Bauchschmerzen. Klinische Diagnose: Appendicitis, Cholecystitis. Der quere Einriß saß an der typischen Stelle etwa 2 Querfinger oberhalb der Klappen. Er hatte zu einem großen dissezierenden Aneurysma geführt, das weiter distal wieder in die Aorta und weiterhin auch in den Herzbeutel eingebrochen war. Das Herz war mit 1270 g absolutem und 18,14 g relativem Gewicht das schwerste, das wir bisher bei maligner Nephrosklerose beobachtet haben.

Im 2. Fall (Hamburg, S.-Nr. 735/26, 52jähriger Wachtmeister) lag eine quere Narbe im Anfangsteil der Aorta und ein von einer Rißstelle im Bogen ausgehendes dissezierendes älteres Aneurysma der Brust- und Bauchaorta vor. Absolutes Herzgewicht 580 g, relatives 8,65 g.

Makroskopisch unterscheiden sich die Fälle in nichts von den spontanen Aortenzerreißungen, bei denen ein Hochdruck vermißt wurde. Solche Fälle sind allerdings seltener als die mit Hochdruck (siehe die Zusammenstellung von *Wolff*). Die von *Rössle-Gsell* zuerst beschriebenen Medianekrosen konnten wir in unseren Fällen nicht nachweisen. Das schließt nicht aus, daß sie an der Rißstelle vorher vorhanden gewesen sind.

So wenig die Aortenzerreißung für die maligne Nephrosklerose spezifisch ist, so wenig läßt sich ein Zusammenhang mit ihr ablehnen. Wenn auch die Vergesellschaftung mit der überaus starken Herzhypertrophie in dem einen Fall daran denken lassen könnte, daß nur der ungewöhnlich hohe Blutdruck dieses Ereignis verschuldete, so spricht die mangelnde Hypertrophie der Aortenmedia gegen die alleinige Bedeutung der Blutdrucksteigerung. Die im Herzmuskel erhobenen Befunde, die weiter unten zu besprechenden Veränderungen der Media an den muskelstarken und mittleren Arterien und schließlich auch die, wenn auch nie sehr stark ausgeprägte Grundsubstanzauflockerung der Aortenmedia lassen, wie auch *K. Wolff* annimmt, daran denken, daß die Mediaschädigung in Verbindung mit der verstärkten hypertonischen Beanspruchung für die Wandzerreißung verantwortlich ist.

In der Adventitia der Aorta ließen sich an den dort vorhandenen kleinen Arterien und Venen vielfach die gleichen Befunde erheben, die auch an anderen Organen zu finden waren; wir werden weiter unten auf sie zurückkommen.

Von diesen Befunden abgesehen, bietet die Aorta in unseren Fällen das Bild der gewöhnlichen Arteriosklerose; ihr Grad wechselte allerdings von Fall zu Fall beträchtlich.

Im allgemeinen ist sie nie stark ausgeprägt gewesen, nur 2 Fälle machen davon eine Ausnahme. Sie betrafen eine 53jährige Frau und einen 62jährigen Mann. Im übrigen wurde die Wand stets biegsam und ausziehbar gefunden. Die vorhandenen arteriosklerotischen Veränderungen waren nodös, streifig oder fleckig, häufig nur wenig erhaben. Sie fielen makroskopisch besonders durch ihre Gelbfärbung in die Augen. Diese starke, bei allen Fällen auffällige Lipoidose muß als anatomischer Ausdruck der Hypercholesterinämie gedeutet werden, über welche in den Krankengeschichten auch unserer Fälle verschiedentlich Angaben zu finden waren.

*Die größeren Körperarterien* (Anonyma, carotis communis, iliaca communis, carotis int., iliaca ext., lienalis, mesenterica sup., renales) wiesen ebenfalls die erwähnte nodöse, streifige und fleckige Lipoidose auf. Indessen ist sie an den elastinösen Schlagadern gewöhnlich stärker ausgeprägt gewesen als an den muskulösen. An den letzteren fällt schon makroskopisch ein Zustand stärkerer Eigenspannung der Wand auf. Sie ist verdickt.

Leider haben wir es verabsäumt, auf die von *K. Dietrich* angegebenen makroskopischen Besonderheiten zu achten (zahlreiche, gleichmäßig verteilte Spindeln).

Dem makroskopischen Befund entspricht histologisch eine Verbreiterung der Media. Die Muskelfasern sind kräftig, haben oft etwas zu große, unregelmäßig gestaltete Kerne. Indessen findet sich, wie am Herzen so auch hier eine stärkere Auflockerung und Vermehrung, oft auch mucoider Umwandlung der Grundsubstanz. Ein Unterschied zwischen äußerer und innerer Schicht muß nicht (s. Abb. 6a), kann aber vorhanden sein. Als dann zeigt, wie *K. Dietrich* es beschrieb, die innere Schicht bei Muskelfaserverlust eine hochgradige Grundsubstanzauflagerung (s. Abb. 6b). Bemerkenswert ist auch die oft sehr starke Zerreißen oder Auflösung der elastischen Fäserchen innerhalb der inneren Zone. Die Intima pflegt nicht oder nur wenig verdickt zu sein; zumeist handelt es sich dann um örtliche Polster-

bildungen mit reichlichen Zellen und zarten elastischen Fasern. Die Grenzmembran kann mehrere Lamellen aufweisen.

Die Veränderungen an den elastinösen Gefäßen unterscheiden sich höchstens dadurch von der gewöhnlichen Arteriosklerose, daß die Intimaverbreiterung reichlicher Fett und durchschnittlich weniger fibrös-hyalines Gewebe aufweist.

Die Kranzgefäße, die hinsichtlich der Art ihrer Erkrankung zwischen den muskulösen und elastinösen Arterien stehen, zeigen durchschnittlich eine geringere

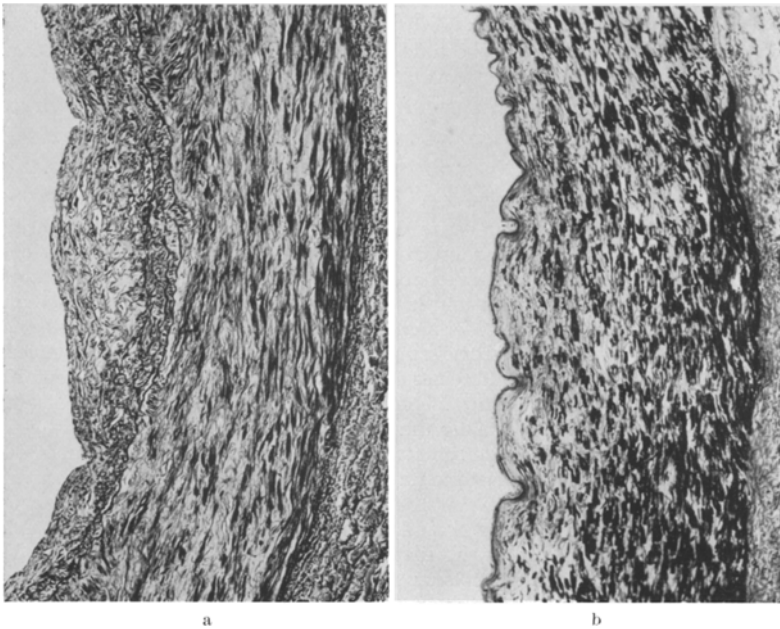


Abb. 6. Arteria mesenterica sup. mit diffuser a oder in der inneren Schicht verstärkter b Auflockerung der Grundsubstanz und Verschmälerung der Muskelfasern. Letztere bei b schräg angeschnitten.

Mediaverbreiterung als z. B. die Äste der A. mesenterica sup. oder die Aa. renales. Die häufig zu findende Auflockerung, Verbreiterung und Verfettung der subendothelialen Grundsubstanz kann hier gelegentlich einen ausgesprochen entzündlichen Charakter aufweisen.

*Das übrige Gefäßsystem.* a) Die mittleren Arterien, Präarteriolen (= kleinen Arterien) und Arteriolen.

1. *Die Wegsamkeit der arteriellen Strombahn.* Von den möglichen Untersuchungsmethoden ist die *röntgen-anatomische Darstellung* am meisten in Anwendung gekommen.

Was sie zu leisten vermag, zeigen die Abbildungen von *Hildebrand*, *Scholz* und *Wieting-Pascha* im Handbuch der wissenschaftlichen und angewandten Photographie. Für pathologisch-anatomische Fragestellungen wurde sie in größerem Maßstabe von *W. Koch* und *A. Rühl* angewandt. Indessen galten ihre Unter-

suchungen mehr den größeren Arterien und den an ihnen vorhandenen Unterschieden. Auf die Darstellung der feineren Gefäßverzweigungen mußten sie aus äußeren Gründen verzichten. Von ihren Ergebnissen ist für unsere Frage immerhin bedeutsam, daß bei der hypertonischen Sklerose eine Dickwandigkeit und Enge des ganzen von ihnen untersuchten arteriellen Gefäßstammes gefunden wurde. Sie sei regelmäßig bei der genuinen Nephrosklerose vorhanden, doch könne man sie auch bei der sekundären Schrumpfniere beobachten. Auf Grund dieser Untersuchungen gibt *W. Koch* an, daß beim Vorliegen derartiger Gefäßbefunde mit Sicherheit entsprechende Veränderungen an den Nieren zu erwarten seien; träte eine derartige Nierenerkrankung bei einem Menschen auf, der schon andere senile oder arteriosklerotische Veränderungen der Gefäße aufgewiesen hätte, so erfahre das Bild eine Ergänzung im Sinne der hypertonischen Reaktion der Gefäßlichtung und -wand. Im übrigen aber bestünde zwischen hypertonischer Sklerose und Atherosklerose eher ein gewisses Ausschließungsverhältnis.

Unter Verzicht auf die größeren Arterien ist der Gefäßbaum der Organe besonders für die Niere röntgenographisch dargestellt worden. Die Ergebnisse sind eine wesentliche Ergänzung zu den Befunden von *W. Koch* und *A. Rühl*.

Bei gesunden Nieren ist der ganze Gefäßbaum einschließlich der Glomeruluschlingen und vielfach auch der intertubulären Capillaren sichtbar zu machen. Nach *Graham*, dem wir eine eingehende röntgenologische Untersuchung über die Blutstrombahn in der gesunden und kranken Niere verdanken, weist die gesunde Niere folgende röntgenologische Merkmale auf: allmählich abfallendes Kaliber der Gefäßlichtung, spitzwinkelige Abzweigung, seichte Kurven und Bogen der Arteriae interlobares und arcuatae (Bild eines Ulmenbaumes), Interlobulararterien fast parallel, nahe beieinander, dünn; Rinde dadurch gleichmäßig dicht; Glomeruli sehr fein und zahlreich, gleichmäßig um die Läppchenarterie gruppiert, nach Art eines konisch geformten Zylinders, dessen Basis gegen die Kapsel gerichtet ist (daher Lobular- oder Läppchenarterie und nicht Interlobulararterie, vgl. *v. Möllendorff*).

Demgegenüber ist die Niere bei Arteriosklerose durch folgende Besonderheiten gekennzeichnet: ungleiches Kaliber der Gefäße mit Erweiterungen und Verengerungen; Verzweigungswinkel bis zu 90° verbreitert; Lichtung der interlobaren und arciformen Arterien weit, keulenähnlich, ihre Kurven abrupt und winkelig; Läppchenarterien nicht so gerade aufsteigend, weniger zahlreich, kürzer und gewunden; Glomeruli größer und geringer an Zahl; sie gruppieren sich um Bezirke mit der besten Gefäßversorgung. Mit der Schrumpfung der Niere verdünnt sich die Rinde, der ganze Gefäßbaum erscheint vom Hilus her ausgezogen; er gleicht mehr einer knorrigen Eiche als einer graziösen Ulme. Geringe Grade von Sklerose finden sich zuerst in der Peripherie; erst wenn die Veränderungen stärker werden, erstrecken sie sich weiter hiluswärts.

Aus der Darstellung von *Graham* ist nicht ersichtlich, ob er auch maligne Nephrosklerosen röntgenologisch untersucht hat. Immerhin befindet sich unter seinem Material ein Fall mit allgemeiner Arteriosklerose, Schrumpfnieren und Tod an Urämie bei 55jährigem Mann.

Von *Volhard* wird als Hauptmerkmal des Röntgenbildes der malignen Nephrosklerose eine verminderte Füllbarkeit der Arteriolen angegeben. „Infolge Verschlusses der meisten Arteriolen in der Rinde erscheint das arterielle System als toter Baum, beraubt der meisten feineren Zweige.“

In eigenen Untersuchungen konnten wir diese Ergebnisse bestätigen.

Das in Abb. 7b wiedergegebene Nierenröntgenbild gehört zu einem chronisch verlaufenen Fall mit 1jähriger Dauer des Nierenleidens (33 Jahre alt). Gegenüber

der Abbildung von *Volhard* bzw. *Baehr* und *Ritter* zeigt unser Bild etwas mehr, gegenüber einer gesunden Niere (s. Abb. 7a) beachtlich weniger Gefäße gefüllt. Deutlicher wird das auf dem Röntgenbild dünner Scheiben (s. Abb. 8). Neben dieser Verminderung der füllbaren kleinsten Gefäße besteht der Hauptunterschied

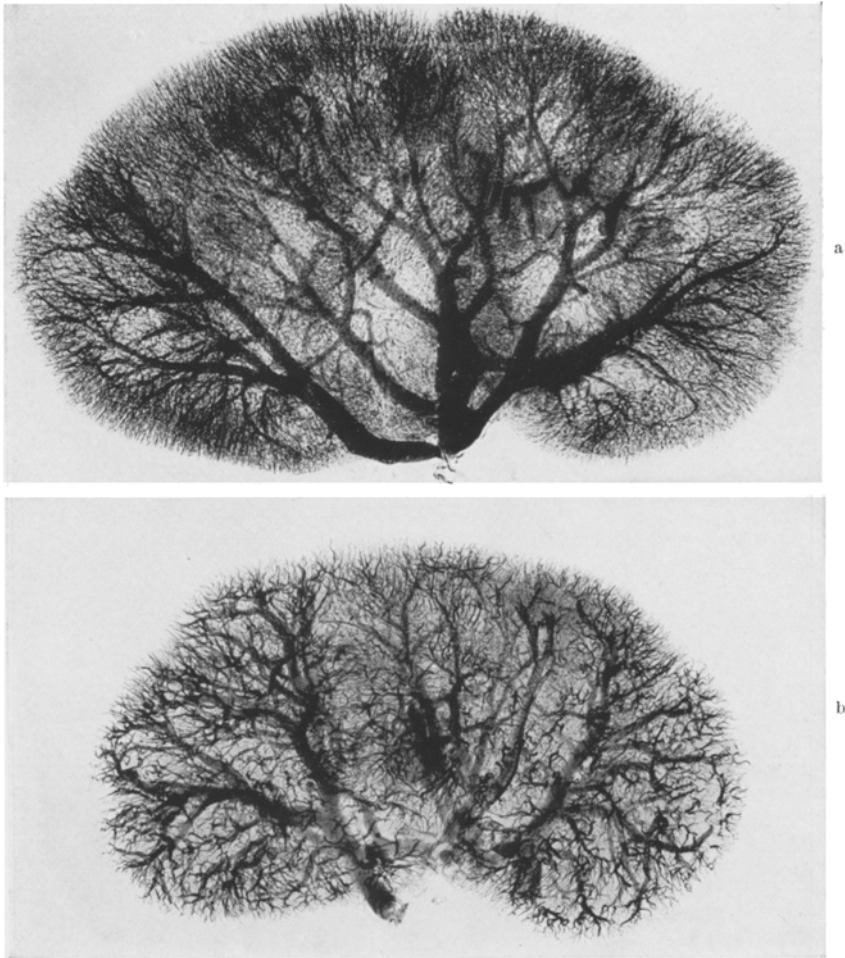


Abb. 7. Röntgenbild des Gefäßbaumes der Niere a eines nieren- und kreislaufgesunden Menschen von 41 Jahren, b einer malignen Nephrosklerose (33 Jahre).

gegenüber der gesunden Niere in einer Verunstaltung des Gefäßbaumes. Fast alle die Merkmale, die *Graham* für die arteriosklerotische Schrumpfniere anführt, sind ausgeprägt: plumpe, gewundene Läppchenarterienäste ohne gleichmäßige Verengung der Lichtung, plötzliche Verjüngung der kleinen Arterien an der Übergangsstelle zu den Arteriolen, Vergrößerung des Verzweigungswinkels der Läppchenäste, Ähnlichkeit des Gesamtbildes mit der Verzweigungsart einer knorrigen Eiche.

Es ist möglich, daß die Gefäße bis zu den Präarteriolen bei der Injektion der Röntgenkontrastmasse stärker ausgedehnt wurden. Daraus würde aber nur noch deutlicher hervorgehen, was das Bild an sich schon besagt: daß an der Übergangsstelle der Präarteriolen in die Arteriolen eine Lichtungseinengung vorhanden ist, die selbst einem erhöhten Druck nicht nachgibt.

Diese röntgenologischen Ergebnisse werden durch Befunde ergänzt, die *Gänßlen* durch Injektion und Aufhellung nach dem *Spalteholz*schen Verfahren erhoben hat.

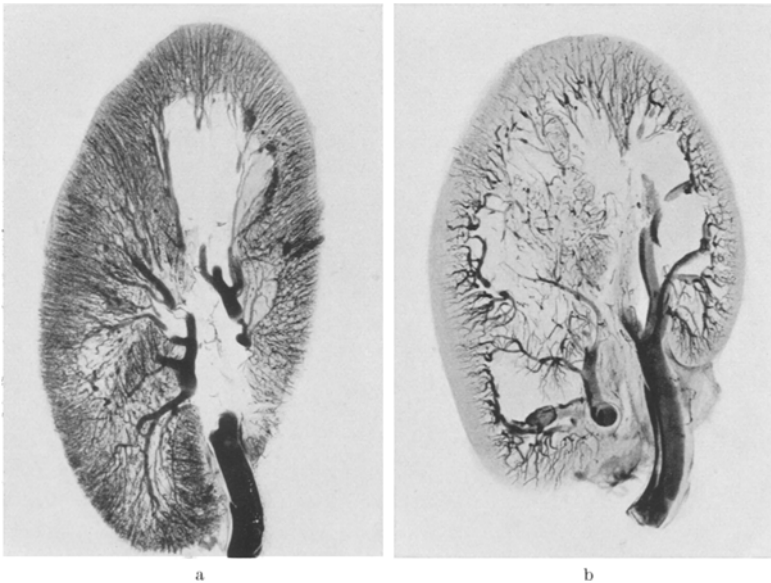


Abb. 8. Gefäßbaum der Niere an dünnen Scheiben geröntgt, a einer gesunden Niere, b bei maligner Nephrosklerose.

Seine Bilder geben die feineren Verzweigungen noch deutlicher wieder. Bei der gesunden Niere entspringen die Läppchenarterien der Arteria arciformis unter spitzen bis rechten Winkeln und schießen „wie aus einem Köcher“ in die Rinde ein. Bei der gewöhnlichen Arteriosklerose sind vor allem die größeren Gefäße, Arciformes und Läppchenarterien betroffen. „Ihre weiche geschwungene Form ist verlorengegangen und ihr Aussehen erinnert an starre Besenreiser. Die ehemals glatte Kontur hat sich in eine Säge mit feineren und größeren Zacken verwandelt. Überall ragen Knoten und Höcker ins Lumen vor, so daß dieses oft stark eingengt wird; vor solchen Engen liegen dann aneurysmatische Erweiterungen.“ Demgegenüber sind nach *Gänßlen* bei der genuine Schrumpfniere in erster Linie die feineren Gefäße betroffen. Die endarteriitischen Prozesse führten hier zu einer „charakteristischen Wipfeldürre mit Lumenverengung und Schrumpfung“.

In Übereinstimmung mit diesen Befunden stehen die Beobachtungen, die bei der künstlichen Durchspülung der Leichenniere gemacht worden sind.

Nach mündlicher Mitteilung von Herrn Prof. *Fahr* konnte in Versuchen an seinem Institut gezeigt werden, daß der Durchfluß einer bestimmten Flüssigkeitsmenge bei der malignen Nephrosklerose wesentlich mehr Zeit beansprucht als bei der gesunden Niere (vgl. *Kimmelstiel*).

Sowohl das Röntgen- und aufgehellte Injektionsbild wie die Ergebnisse der Durchspülung der Leichenniere geben nur über die Verhältnisse der Lichtung, nicht aber über diejenigen der Wandung der Gefäße Auskunft. Eine Ergänzung durch *Messungen der Wandverhältnisse* war deshalb wünschenswert.

Gegen derartige Messungen am histologischen Schnitt sind von verschiedenen Seiten Einwände erhoben worden (*Jores, Fahr, Benninghof*). Insbesondere wurde geltend gemacht, daß die zu messenden Gefäße durch Totenstarre, Lösung der Totenstarre, Fixierung und Einbettung nachträglich so verschiedenartig verändert würden, daß die Ergebnisse eine Genauigkeit nur vortäuschten. Die gleichen Einwände gelten auch gegenüber den Röntgen- und Injektionsbildern. Wir haben dennoch auf Messungen nicht verzichten wollen, weil uns Zahlen doch noch mehr besagen als Eindrücke, zumal diese am gleichen Objekt mit den gleichen Fehlerquellen gewonnen werden.

Gemessen wurde mit dem Okularmikrometer an *Mallory*-Schnitten, und zwar nur an genau quergetroffenen Arterien: Durchmesser des Gefäßes ohne Adventitia (D), Durchmesser der Gefäßlichtung (L), Dicke der Gesamtwand (W), der Intima (I) und Media (M). Von den zuletzt genannten drei Gebilden wurden die Werte an sich gegenüberliegenden Stellen zusammengezählt verwertet. Es ist also  $D = L + W$ ;  $W = I + M$ .

Von jedem Fall wurden 3–10 Schnitte von jeweils verschiedenen Blöcken genommen und die gefundenen Werte nach dem Durchmesser gruppenmäßig geordnet: in Gruppen mit 5–10, 11–15, 16–20, 21–30 usw. Maßeinheiten Durchmesser. Aus den erhaltenen Werten jeder Gruppe wurde der Mittelwert errechnet, so daß sich von jedem Falle sagen ließ: bei den Arterien mit im Mittel z. B. 7,6 Maßeinheiten Durchmesser entfielen auf die Lichtung 2,6, auf die Gesamtwand 5,0, auf die Intima 4,3 und auf die Media 0,7 Maßeinheiten. Das gleiche wurde für entsprechend größere Arterien festgestellt.

Mit diesen Bestimmungen wird nur in Erfahrung gebracht, wieweit die Lichtung und wie stark die Gesamtwand, Intima und Media bei Gefäßen von bestimmtem Durchmesser sind, nicht aber an welcher Stelle des Nierengefäßbaumes dieses der Fall ist. Das Kurvenbild, in das wir die Maßergebnisse eingetragen haben (s. Abb. 9) ist also nicht eine zeichnerische Darstellung des Nierengefäßbaumes, sondern gibt nur graphisch wieder, wie sich mit Änderung des Gesamtdurchmessers die Weite der Lichtung und die Dicke der Wandung ändert. Es ist also nur eine Ergänzung zum Röntgen- und Injektionsbild.

Was Abb. 9 in Form von Kurven wiedergibt, sei hier in Zahlen angeführt. Dabei sei, um Raum zu sparen, an Stelle der absoluten Werte des Verhältnisses von Lichtung, Gesamtwand, Intima und Media zum jeweiligen Durchmesser der Dezimalbruch gesetzt.

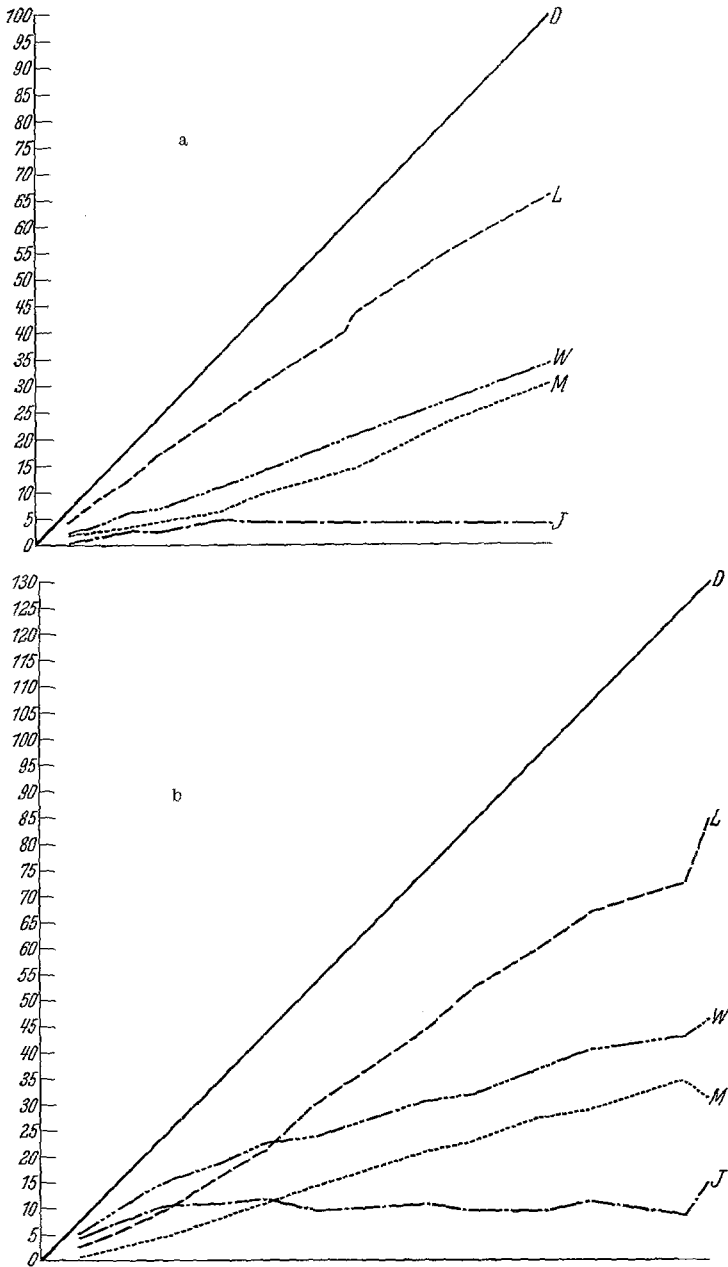


Abb. 9. Kurvenmäßige Wiedergabe des Verhältnisses, in dem sich die Weite der Lichtung (L), die Stärke der Gesamtwand (W), die Dicke der Intima (I) und der Media (M) mit der Vergrößerung des Umfanges (D) ändert; okular-mikrometrische Durchschnittswerte a von 7 Fällen nierengesunder Menschen im Alter von 30–40 Jahren, b von 32 Fällen mit maligner Nephrosklerose.

Bei einem Durchmesser von													
6-10   11-15   16-20   21-30   31-40   41-50   51-60   61-70   71-80   81-90   91-100   101-110   111-120   121-130													
beträgt das Verhältnis von													
1. Lichtung zu Umfang													
a)	0,63	0,69	0,67	0,71	0,69	0,68	0,66	0,70	0,67	0,66			
b)	0,34	0,34	0,37	0,39	0,46	0,49	0,55	0,57	0,59	0,62	0,62	0,66	0,65
2. Gesamtwand zu Umfang													
a)	0,36	0,31	0,33	0,29	0,30	0,32	0,34	0,30	0,33	0,34			
b)	0,66	0,66	0,63	0,61	0,54	0,51	0,45	0,43	0,41	0,38	0,38	0,34	0,35
3. Gesamtwand zu Lichtung													
a)	0,57	0,45	0,49	0,40	0,44	0,46	0,50	0,43	0,49	0,51			
b)	1,92	1,90	1,70	1,54	1,17	1,05	0,79	0,73	0,69	0,61	0,61	0,60	0,59
4. Intima zu Umfang													
a)	0,05	0,10	0,14	0,10	0,10	0,09	0,10	0,07	0,05	0,04			
b)	0,56	0,51	0,46	0,41	0,31	0,26	0,18	0,15	0,14	0,11	0,09	0,10	0,07
5. Media zu Umfang													
a)	0,31	0,21	0,19	0,19	0,20	0,23	0,24	0,23	0,28	0,30			
b)	0,09	0,15	0,17	0,20	0,23	0,25	0,27	0,28	0,27	0,27	0,29	0,28	0,27
6. Intima zu Media													
a)	0,14	0,50	0,79	0,59	0,77	0,45	0,43	0,29	0,17	0,13			
b)	6,14	3,44	2,70	2,14	1,40	1,05	0,67	0,56	0,53	0,42	0,31	0,38	0,24

Aus der vorstehenden Zusammenstellung und aus den Kurvenbildern ergibt sich:

a) Für gesunde Nieren (bei 7 Fällen im Alter von 30—40 Jahren):

1. Die größten Gefäße am Nierenhilus hatten einen Umfang, dessen Durchmesser kleiner war als 90 Maßeinheiten.

2. Das Verhältnis von Lichtung zu Umfang war für alle Kaliber das gleiche (s. 1a); die Werte schwanken um 0,676 als Mittelwert; gemessen am Durchmesser wird die Lichtung in gleichem Maße weiter wie der Gefäßumfang größer wird.

3. Das gleiche gilt für das Verhältnis von Wanddicke zu Umfang (s. 2a); die Werte schwanken um 0,324 als Mittelwert. Die Accessoria wird also ebenfalls in gleichem Maße stärker wie der Durchmesser des Gefäßumfanges größer wird.

4. Dementsprechend ist auch das Verhältnis von Wanddicke zu Lichtungsdurchmesser bei der gesunden Niere konstant (s. 3a); es schwankt um einen Mittelwert von 0,474.

5. Die Intima nimmt an relativer Dicke ab (s. 4a), die Media (s. 5a) zu, je größer der Umfang wird. Noch deutlicher kommt dieses Verhalten in den Quotienten Intima/Media (s. 6a) zum Ausdruck.

b) Für 32 Fälle mit maligner Nephrosklerose:

1. Die größten Gefäße am Nierenhilus haben einen Umfang, der bis 130 Maßeinheiten Durchmesser aufweist. Der Gefäßumfang ist also vergrößert und das gilt, wie die Beobachtungen beim Messen selbst ergaben, nicht nur für die größten Arterien.

2. Das Verhältnis von Lichtung zu Umfang ist für die verschiedenen Kaliber nicht gleich (s. 1b); der Dezimalbruch ist zunächst fast um die Hälfte kleiner, um mit Größerwerden des Umfanges allmählich anzusteigen und am Hilus die Werte der normalen Niere zu erreichen. Da der Umfang absolut vergrößert ist, muß am proximalen Gefäßbaum auch die Lichtung absolut weiter sein; im distalen Teil ist sie, wie aus dem Kurvenbild hervorgeht, absolut enger.

3. Bezogen auf den Umfang ist die Gesamtwand im distalen Teil fast doppelt so stark wie bei der normalen Niere. Mit Annäherung an den Hilus nimmt das Verhältnis von Wanddicke zu Umfang Werte an, die denen der gesunden Niere entsprechen (s. 2b).

4. Noch deutlicher tritt diese Beziehung in den Quotienten von Wanddicke/Lichtung hervor (s. 3b).

5. Auch bei der malignen Nephrosklerose nimmt die Intima, bezogen auf den Umfang, hiluswärts an Stärke ab, die Media dementsprechend zu. Dabei beginnt die Intima jedoch mit einem 10–15mal größeren Quotienten (s. 4b) und erreicht auch an den Hilusgefäßen nicht die Verhältniswerte der gesunden Niere. Das Umgekehrte gilt für die Media (s. 5b).

6. Bezieht man Intima und Media aufeinander, so entsteht von den Arteriolen bis zu den Hilusästen ein Gefälle von 6,14 bis zu 0,24, während bei der gesunden Niere die größte Spanne zwischen 0,79 und 0,13 liegt.

Insgesamt besagen die Untersuchungen über die Wegsamkeit der arteriellen Nierenstrombahn: die Durchspülbarkeit der Leichenniere ist bei der malignen Nephrosklerose erschwert. Das Röntgenbild, wie auch die Querschnittsmessungen an histologischen Schnitten ergeben, daß diese Erschwerung in einer Verengung der Lichtung der distalen arteriellen Strombahn begründet ist. Der vorgeschaltete Abschnitt wird wieder weiter, mit Annäherung an den Hilus sogar absolut weiter als bei gesunden Nieren, bezogen auf Umfang aber bleiben die Lichtungswerte hinter denen der normalen Niere eben noch zurück. Der Gefäßumfang ist im Bereich des ganzen Nierengefäßbaumes vergrößert, ebenso sind die Werte für die Gesamtwand überall zu hoch. Im Verhältnis zum Umfang ist die Gesamtwand im distalen Teil am dicksten, hiluswärts wird sie relativ schmaler, ohne indessen die relativen Werte der normalen Niere zu erreichen. Den Hauptanteil an der Wandverdickung hat im distalen Gebiet die verbreiterte Intima, im proximalen die Media.

2. *Die verschiedenen Veränderungen der Organgefäße.* Bei ihrer Erörterung sei jeweils von den Befunden an den Nierenarterien ausgegangen; die Veränderungen an den Arterien der übrigen Körpergegenden seien im Anschluß daran erörtert.

An solchen haben wir untersucht: Milz in 18, Pankreas in 17, Darm in 15, Gehirn in 15, Nebenniere in 14, Leber, Herz, Körpermuskulatur in je 13, Lunge, Schilddrüse in je 12, Haut, Aorta in je 11, Lymphknoten in 10, Hoden in 9, Tonsillen in 6, Prostata und Knochenmark in 5, Auge in 3, Parotis, Mamma, Ovarien, Uterus in je 2 Fällen und Submaxillaris, Gelenkkapsel und Gallenblase in je 1 Fall.

a) *Die Mediaverbreiterung.* Sie wird von der Mehrzahl der Untersucher als konstanter Befund erwähnt.

An Nierenästen mittleren Kalibers liegt eine wirkliche Verbreiterung der Muskelfasern und eine allerdings oft unregelmäßig verteilte Vermehrung der Kerne vor. Dabei sind die letzteren gewöhnlich vergrößert; Mitosen haben wir nie gesehen. An den etwas kleineren Arterien mittleren Kalibers fällt dieser Befund oft mehr in die Augen als die Verbreiterung der Wand. Er erinnert an die Kernbeschaffenheit der Herzmuskelfasern. Je kleiner das Gefäß wird, um so mehr tritt an Stelle der Muscularishypertrophie die Vermehrung, Lockerung und Verquellung der Grundsubstanz. Bei der Kresylechtviolett-färbung nach *Schultz* kann sie sich mehr oder

weniger stark rot anfärben. Im Paraffinschnitt hat sie die von verschiedenen Untersuchern erwähnte filzig-fädige Struktur, im Sudanschnitt enthält sie vielfach feinkörniges Fett. Durch diese Grundsubstanzveränderung sind die Muskelfasern auseinandergedrängt und mehr oder weniger stark vermindert. Bei Elastinfärbung sieht man die gleiche Zerreißung der feinsten Fäserchen, die für die größeren muskulösen Körperschlagadern zu finden ist. Angeführt sei noch ein Befund, von dem wir nicht mit Sicherheit sagen können, ob er während des Lebens entstanden ist: eine Kernlosigkeit kleinerer Mediabezirke; die Muskelfasern liegen in gehörigem Gewebzusammenhang, sind aber leicht verquollen. Oft findet man an solchen Stellen, und zwar nur über diesen Stellen das Endothel unterbrochen. Die *Elastica interna* der Gefäße mit Mediaverbreiterung kann nur stärker gefältelt, aber auch stärker entfaltet sein, weiterhin Verdoppelungen oder Mehrfachbildungen zeigen. Die übrige lockere subendotheliale Grundsubstanz braucht nicht vermehrt zu sein. An solchen Stellen ist also die Mediaverbreiterung der einzige krankhafte Befund.

An den Aa. interlobares und arciformes ist die Mediaverbreiterung am stärksten ausgeprägt. Hier trägt sie den Charakter der echten Hypertrophie. Weiter glomeruluswärts tritt die Auflockerung der Zwischensubstanz gewöhnlich immer stärker hervor. Dabei nimmt die Mediaverbreiterung vielfach ab und am Übergang in die Arteriolen wird die Media auch absolut schmaler. Es bleibt manchmal hier nur noch die Zwischensubstanz übrig.

An den extrarenalen Gefäßen von der Stärke der Nierenarterien ist die Mediaverbreiterung weniger beständig und weniger gleichmäßig stark zu finden. Dabei erstreckt sie sich oft weiter in die kleineren Arterienäste hinein. Überwiegend handelt es sich um eine echte Hypertrophie. Die Vermehrung und Auflockerung der Zwischensubstanz tritt demgegenüber zurück.

Dieser Befund ist an Präarteriolen und selbst an Arteriolen zu beobachten. An den Arteriolen trifft man dabei sehr häufig eine Engeinstellung des Mediaringes mit stärkerer Fältelung der *Elastica interna* an. Aber dieser Befund ist selbst an gleichen Schnitten ein und desselben Organes nicht gleichmäßig vorhanden. Man kann sogar an nebeneinanderliegenden Gefäßästen gleichen Kalibers beträchtliche Unterschiede der Breite der Media finden. Ja, völlig unversehrte Gefäße können neben solchen mit stärkster Mediaverdickung angetroffen werden. Ebenso können die vorgeschalteten Arterienstrecken ein wechselndes Bild zeigen. Es handelt sich also selbst an gleichen Organen nicht um einen gleichmäßig vorkommenden und gleichmäßig stark ausgeprägten Befund. Das gilt im übrigen auch für die Niere, doch tritt diese Ungleichmäßigkeit an den extrarenalen Gefäßen stärker hervor.

Ebenso bestehen Unterschiede von Organ zu Organ.

Vergleichsweise am geringsten ausgeprägt fanden wir die Mediaverbreiterung an den Milzgefäßen. Etwas stärker, aber immer noch nicht auffällig war sie an den Kranzgefäßästen. Von 13 untersuchten Herzen wurde 8mal eine Verbreiterung ganz vermißt, in den 5 restlichen Fällen war sie nur 1mal kräftig an mittleren Ästen von der Stärke der Arciformes vorhanden. Ebenso wechselnd ist der Befund an den Gehirnarterien. Unter 15 eingehend untersuchten Fällen fehlte sie 5mal ganz, an den restlichen 10 Fällen war sie nur 1mal an mittleren und kleinen Arterien stark ausgeprägt, 9mal nur an vereinzelten Gefäßen anzutreffen. Gelegentlich ist sie dann am stärksten an Gefäßen der weichen Hirnhäute zu finden, während sie an den Arterien der Hirnsubstanz an Stärke deutlich abnimmt. Im Schrifttum erwähnt *Neubürger*, daß man bei Hypertonie an den kleinen Arterien eine gewisse Hyperplasie der Media finden könne. *Schwartz, Böhne, Wolff* machen darüber keine Angaben. Etwas häufiger ließ sich an den Leberarterien unseres Materials eine

Mediaverbreiterung nachweisen. Von den 13 Fällen war sie 8mal vorhanden, reichte aber nur 1mal bis in die kleinen Arterien hinein. Ziemlich regelmäßig war sie an den kleinen Hilus- und Kapselgefäßen der mesenterialen Lymphknoten, schwach und unregelmäßig an denen der Hals- und Lungenlymphknoten vorhanden. Die Schilddrüse, stets vom Bau der kolloidreichen Drüse mit flachen Epithelien, zeigte in 5 von 12 Fällen keinen irgendwie auffälligen Gefäßbefund; in den restlichen 7 Fällen lag eine leichte bis mäßige Verbreiterung der Media, und zwar an kleineren und mittleren Gefäßen vor. An Gelenkkapsel des Kniegelenkes, Glandula submaxillaris, Gallenblase, Parotis, Knochenmark, Submucosa der Speiseröhre, des Magens und der Harnblase, Hypophyse fand sich an mehreren Gefäßen, und zwar von der Stärke der mittleren bis kleinen Arterien eine wechselnd hochgradige Verbreiterung der Media; am stärksten war sie an der Gallenblase und am Knochenmark zu finden. Aber wir können nichts über die relative Häufigkeit aussagen, weil wir zu wenig Organe untersucht haben. Nächste dem Unterhautzellgewebe, das in 8 von 11 Fällen (bei Abwesenheit andersartiger Gefäßveränderungen) an den kleinen und mittleren Arterien eine ziemlich starke Mediaverbreiterung aufwies, sind quergestreifte Muskulatur, Hoden, Prostata, Nebennieren, Dünndarm und Pankreas die Hauptfundstätten der Mediaverbreiterung. An diesen Orten haben wir sie in keinem unserer Fälle vermißt. Dabei zeigt sie alle die oben geschilderten Besonderheiten, darunter auch die Auflockerung der Grundsubstanz.

*Insgesamt ist die Mediaverbreiterung bei der malignen Nephrosklerose ein über alle Organe des großen Kreislaufes verbreiteter Gefäßbefund.* Am deutlichsten ist sie an den mittleren Arterien ausgeprägt, erstreckt sich aber gegenüber der Niere an den bevorzugten Organen noch weiter in die kleinen Äste, ja in Form einer Engeinstellung des Mediaringes bis in die kleinen Arterien und Arteriolen hinein. Sie ist eine zwar allgemeine, aber nicht gleichmäßig verbreitete und auch nicht gleichmäßig stark ausgeprägte Gefäßveränderung. Am häufigsten findet sie sich im Pankreas, ihm folgen Dünndarm, vielleicht Gallenblase, sodann Nebennieren, Prostata, Hoden, quergestreifte Körpermuskulatur, Unterhautzellgewebe, vielleicht Speicheldrüsen und andere, von uns nicht genügend systematisch untersuchte Organe; am Ende der Reihe stehen Leber, Gehirn, Herzmuskel und Milz.

Die Mediaverbreiterung kann der einzige krankhafte Arterienbefund einer Körpergegend sein. Das ist sie z. B. bei unseren Fällen im Bereich des Unterhautzellgewebes gewesen. Häufig aber gesellt sich zur Mediaverbreiterung eine Veränderungsform der folgenden Gruppe hinzu.

β) *Die Intimaverbreiterung.* Nach den Ergebnissen der Messungen des Nierengefäßbaumes (s. Abb. 9) reicht sie von den Arteriolen bis in die mittleren Arterien und, wie weiter oben schon erwähnt, in ungleichmäßiger nodöser Ausbildung auch weiter herzwärts bis in die Aorta hinein. Dieses Ausbreitungsbild zeigt zugleich, daß die Intimaverdickung nicht notwendig mit einer Mediaverbreiterung vergesellschaftet sein muß, ja, daß im Bereich der Präarteriolen und Arteriolen das Gegenteil, nämlich eine Verschmälerung der Media, vorhanden ist. Histologisch stellt die Intimaverbreiterung an der Niere keine einheitliche Veränderung dar. Darauf ist von Volhard, Fahr und anderen Untersuchern verschiedentlich hingewiesen worden.

Da es aus später ersichtlichen Gründen auf jede morphologische Besonderheit ankommt, seien hier einige Bemerkungen über den normalen Aufbau der Intima vorausgeschickt.

Das zwischen Endothel und Muscularis gelegene Mesenchym besteht aus zwei Bestandteilen: aus faserig bzw. häutig differenzierten Gebilden und aus einer lockeren, nicht weiter differenzierten Grundsubstanz. In letzterer lassen sich mit besonderen Färbemethoden chromophile Substanzen und weiterhin feinere Fäserchen nachweisen. Bei gesunden Nieren ist diese Grundsubstanz bis zu den Arteriolen zu verfolgen, unter krankhaften Bedingungen kann sie auch noch an den Glomerulusschlingen sichtbar werden (s. später). Sie färbt sich nach *Mallory* blaßblau. Ihre Hauptmasse liegt einwärts von der häutig differenzierten Grenzmembran. Von dieser lockeren undifferenzierten Intimagrundsubstanz ist eine lockere Hüllensubstanz zu trennen, welche die Grenzmembran umschließt. Räumlich ist lichtungswärts eine solche Trennung zwar schwer vorzunehmen, insbesondere da sich die Hüllensubstanz auch nach *Mallory* nur blaßblau anfärbt. Indessen scheint sie mit der elastischen Grenzmembran an den größeren Gefäßen inniger verbunden zu sein; denn sie nimmt an den krankhaften Veränderungen der eigentlichen subendothelialen Grundsubstanz vielfach nicht teil. Diese Hüllensubstanz, seit *Schwalbe* im Schrifttum (s. *Biedermann*) immer wieder gewürdigt, läßt sich bei *Mallory*-Färbung wie im *Elastica-van Gieson* Präparat (s. auch *Voigts*, *Torhorst*, *E. K. Wolff*) deutlich von dem sog. axialen Faden (*Mall*) trennen. Mit Kleinerwerden des Gefäßkalibers ändert sich dieses färberische Verhalten gewöhnlich. Die Grenzmembran färbt sich nach *Mallory* alsdann einheitlich blau (statt gelbrot) und behält dieses Verhalten weiter distal bis in die Capillaren hinein bei, d. h. sie geht ohne scharfe Grenze allmählich in das Grundhäutchen der Capillaren über. Hier hört auch die Anfärbbarkeit gegenüber dem Resorcin-Fuchsin auf, allerdings auch nicht plötzlich, sondern allmählich. Dabei läßt die *Mallory*-Färbung das Häutchen vielfach kräftiger, die Resorcin-Fuchsinfärbung dagegen zarter erscheinen. Schließlich finden sich nur noch im zarten Grundhäutchen Körnchen Resorcin-Fuchsin-färbbarer Substanz. Durchschnittlich fällt dieser Verlust der Resorcin-Fuchsinfärbbarkeit mit dem Aufhören der Fältelung und mit dem Zurücktreten der Muscularis zusammen; doch kann das Elastin auch weiter proximal schwinden wie auch mehr distal zu finden sein. Wie wir später sehen werden, muß selbst am Grundhäutchen der Glomeruluscapillaren noch eine, unter normalen Verhältnissen allerdings nicht darstellbare lockere undifferenzierte Grundsubstanz angenommen werden. Dabei ist es schwer zu sagen, ob diese Substanz eine Fortsetzung der scheidenartigen Hülle der Grenzmembran oder eine Fortsetzung der lockeren undifferenzierten subendothelialen Grundsubstanz ist.

An Formen der Intimaverbreiterung erwähnten wir für die größeren Körperschlagadern schon die *gewöhnliche nodöse lipoidreiche Atherosklerose*. An den Ästen der Nierenarterie kommt sie höchstens in Hilusnähe vor.

In seltenen Fällen kann man allerdings an mittleren und kleinen Nierenarterienästen eine hochgradige Verfettung der verbreiterten subendothelialen Grundsubstanz mit Cholesterintafeln und Fremdkörperriesenzellen auffinden. Diese Intimaveränderung ist dann allerdings nicht mehr nodös zu nennen. Die Lichtung ist vielmehr völlig verlegt. Wir haben diese schwere Atheromatose mittlerer und kleiner Nierenarterien indessen häufiger bei Fällen beobachtet, bei denen die beweisenden Zeichen einer malignen Nephrosklerose fehlten.

Die Hauptformen der Intimaverbreiterung der Nierenarterienäste sind mehr oder weniger gleichmäßig ringförmig entwickelt.

Ihnen liegt einmal das Bild der *Joresschen elastisch-hyperplastischen Intimaverdickung* zugrunde (*Elastose Volhards*). Sie ist eine Erkrankung der Grenzzone, wenn man will also nicht der Intima. Die neu entstandenen elastischen Lamellen und Fasern treten gegenüber der auch vermehrten lockeren Grundsubstanz stark hervor.

Von jeher ist sie bei der malignen Nephrosklerose gefunden worden (s. *Fahr*). Ihre heutige Bewertung läßt sich durch nichts besser kennzeichnen als durch den

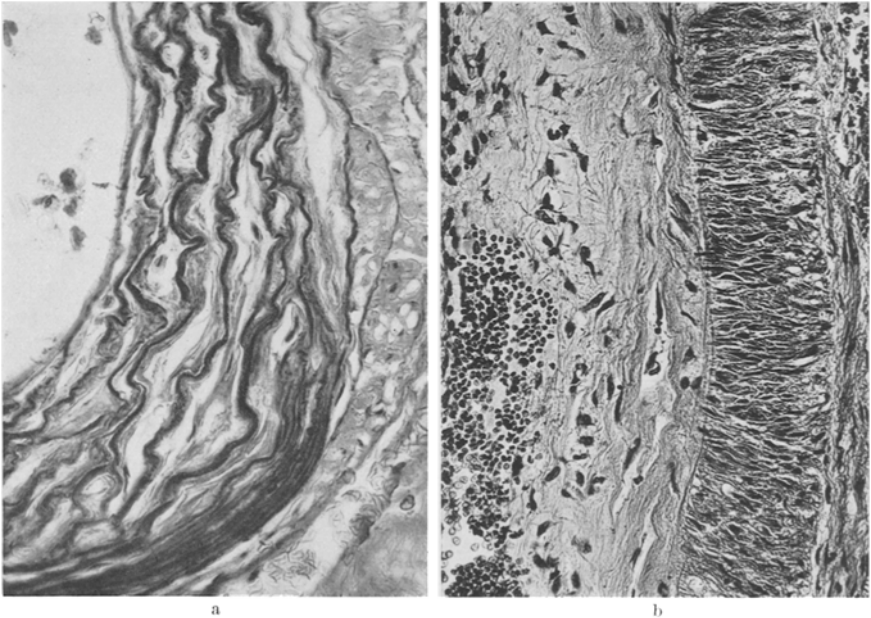


Abb. 10. a Lamelläre Elastose. Breite kräftige Lamellen, von der Media bis unter das Endothel reichend. b Vermehrung und mucoïde Umwandlung der subendothelialen Grundsubstanz mit Hypertrophie der Media bei unveränderter Grenzzone.

Hinweis auf *Volhards* Kritik, die er einigen veröffentlichten Fällen von maligner Nephrosklerose hat zuteil werden lassen. Weil bei ihnen eine Elasticahyperplasie der kleinen Arterien nur gering war, fehlte, oder nicht erwähnt wurde, möchte er die Fälle als unentschieden betrachten oder der Glomerulonephritis zurechnen.

Wir haben die Elasticahyperplasie nur in 2 Fällen nahezu ganz vermißt. Auf diese Beobachtung, wie überhaupt auf den Wechsel ihres Grades bei den einzelnen Fällen und auf ihre differentialdiagnostische Bedeutung sei später eingegangen.

Man findet die lamelläre Elastose am stärksten an den mittleren Gefäßen im Bereich der Schlingelung der Läppchenarterien bis hinein in die Rinde, ja nicht selten auch bis zum Übergang in die Arteriolen. Diese selbst zeigen jedoch nur ausnahmsweise eine stärkere Neubildung elastischer Lamellen. Von der Zahl dieser neuen Lamellen abgesehen wechselt auch ihre Schlingelung, Breite, Anfärbbarkeit mit Resorcin-Fuchsin, die Art ihres Zusammenhanges, die Menge der zwischen ihnen vorhandenen lockeren Grundsubstanz und der Reichtum dieser an Fasern. Man findet Bilder, bei denen die Lamellen bis an das Endothel heran kräftig, breit, mit Resorcin-Fuchsin stark anfärbbar und mit Hüllenschicht versehen sind (s.

Abb. 10a); weiterhin solche, bei denen die Breite und Anfärbbarkeit mit Annäherung an das Endothel allmählich abnimmt; auch eine mehr diffuse Anfärbung der nur wenig oder andeutungsweise faserig differenzierten Grundsubstanz in der Nähe des Endothels kann man beobachten. Schließlich kann die neue Lamellenlage durch eine elastinfreie Zone von der alten getrennt sein. An den Gefäßen mit kräftigen Fasern ist der Zellgehalt der lockeren Grundsubstanz gewöhnlich gering. Aber es finden sich hier fließende Übergänge zu zellreichen Intimaverdickungen mit auch kräftigen, bis unter das Endothel reichenden Lamellen. An manchen Gefäßen läßt sich indessen eine subendotheliale zellreiche lockere Zone scharf von einer muskelringnahen Zone trennen; beide Zonen unterscheiden sich dadurch, daß die erstere keine, die letztere breite, kräftige, elastische Lamellen aufweist. Das ist besonders an kleinen Arterien zu beobachten. Bemerkenswert ist, daß bei der elastischen Hyperplasie eine stärkere oder überhaupt jede Verfettung der lockeren Grundsubstanz vermißt wird.

An den Arterien der übrigen Organe wird die Elasticahyperplasie weniger konstant und weniger hochgradig ausgebildet beobachtet. Sie ist jedenfalls wesentlich seltener als die Mediaverbreiterung.

Vergleichsweise am häufigsten kommt sie im Pankreas und nächst dem im Gehirn vor. An letzterer Stelle sind es besonders die weichen Häute, in denen sie gefunden werden kann. Sehr unregelmäßig ist ihr Vorkommen in der Milz. Fälle, welche, von einer leichten örtlichen Verdoppelung der elastischen Membran abgesehen, jede Elastose vermissen lassen, stehen solchen mit hochgradiger Elasticahyperplasie auch an den kleinen Arterien gegenüber. Gewöhnlich findet sich in diesen Fällen auch eine schwere hyaline Arteriolen degeneration. Vermißt haben wir eine Elasticahyperplasie, sofern man von den örtlichen leichten Verdoppelungen absieht, in der Nebenniere, im Darm, in der Prostata, in Hoden, Subcutis, quergestreifter Muskulatur. Huecks viel zitierter Angabe, daß man bei auch nur einige Wochen bestehender Hypertonie an sämtlichen Arterien, soweit sie überhaupt elastisches Gewebe in ihrer Wand hätten, eine ganz beträchtliche elastische Hyperplasie fände, können wir in dieser allgemeinen Fassung auf Grund unserer Befunde nicht zustimmen.

Als zweite Form zirkulärer Intimaverdickung findet sich eine *Verbreiterung der Zone*, die zwischen Endothel und Grenzmembran gelegen ist.

Volhard, der auf das bevorzugte Vorkommen dieser Form bei gewissen Nierenerkrankungen schon früher aufmerksam gemacht hat, rechnet sie zu jener Intimaverbreiterung, die Jores als „regenerative Intimawucherung“ oder „kompensatorische Intimaverdickung“ der elastischen Hyperplasie gegenübergestellt hat. Gegenüber der sonst üblichen Benennung produktive Endarteriitis, welche z. B. Fahr gebraucht, schlägt Volhard die Bezeichnung Fibrose der Intima (gegenüber Elastose) vor. Jores selbst, der die Gefäßveränderungen bei der chronischen Nephritis 1904 zur Arteriosklerose rechnete, erwähnt sie im Gefäßband von Henke-Lubarsch (1924) im Kapitel der produktiven Endarteriitis, allerdings mit der Bemerkung, daß sie (die Gefäßveränderungen bei Schrumpfnieren) zum Teil wenigstens eine Sonderstellung beanspruchten. Zur Kennzeichnung der heutigen Bewertung der hier zu erörternden Form von Intimaverbreiterung sei darauf hingewiesen, daß Volhard in ihr Ausdruck und Folge eines Gefäßspasmus sieht; bei der Aufstellung seiner zwei Blutdrucktypen hat sie ebenso wie die Elastose eine große Rolle gespielt.

Bei genauer Untersuchung stellt sich heraus, daß diese Form nicht einheitlich ist. Zunächst läßt sich eine Innenhautverdickung herausstellen, deren Hauptmerkmal die *mucoide Verquellung und Vermehrung der subendothelialen Grundsubstanz* ist.

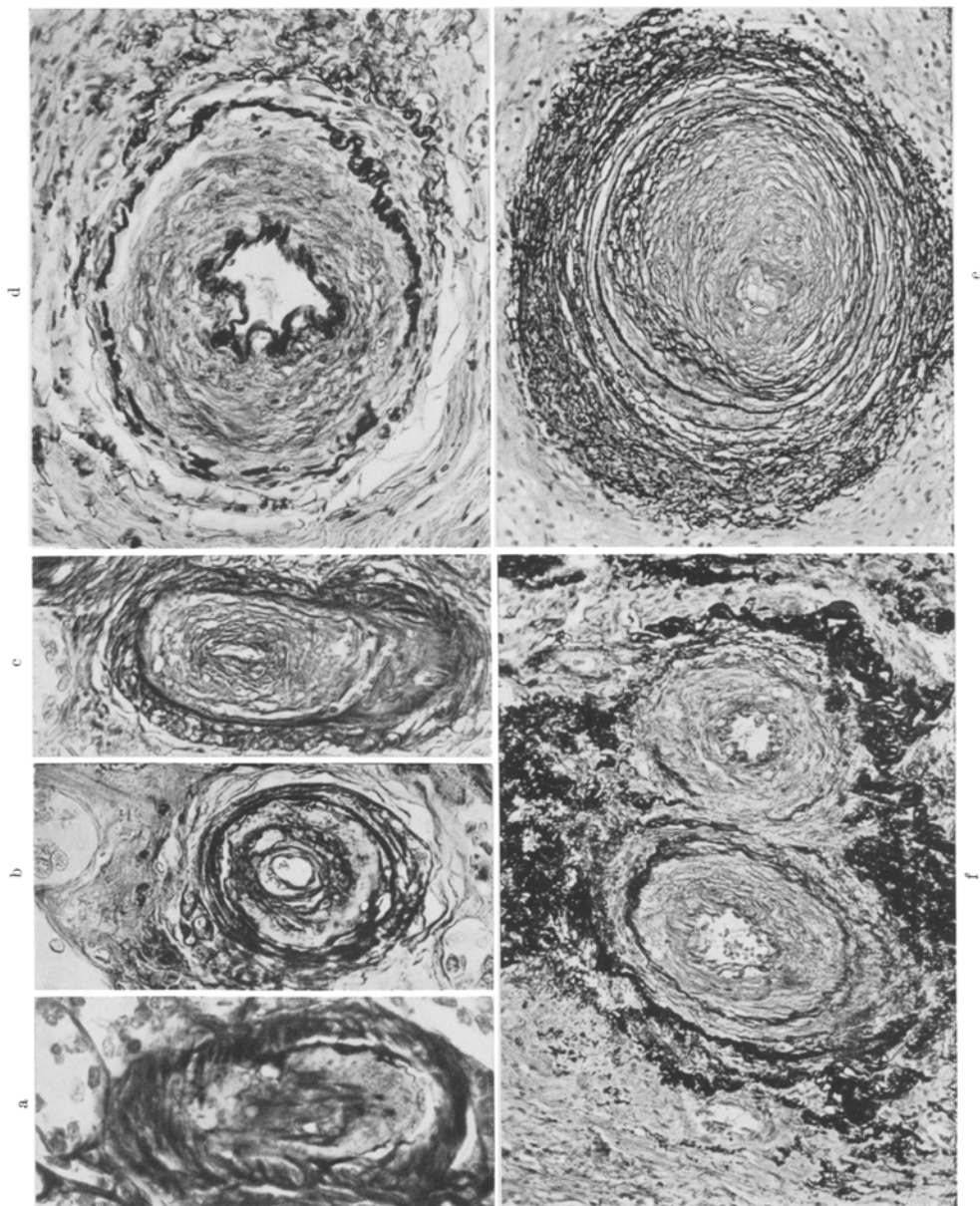


Abb. 11. Auflösung und Flüssigkeitsdurchdränkung der subendothelialen Grundsubstanz: a und b kleine Arterien mit Histolyse auch der Media, c mit Schwund der Muskelfasern der Media an denjenigen Stellen, an denen die Grenzschicht unterbrochen ist, d unter dem Endothel eine neugebildete Membrana elastica interna; subendotheliale Grundsubstanz stark vermehrt, in Auflösung begriffen; elastische Grenzmembran vielfältig unterbrochen; Media nur noch dort vorhanden, wo die Grenzmembran am besten erhalten ist. f Histolyse der subendothelialen Grundsubstanz; weitgehende Auflösung auch der Grenzschicht und Media; Neubildung unförmiger elastischer Substanz in der Adventitia, e Organisationsbild nach Auflösung der subendothelialen Grundsubstanz; Neubildung zarter elastischer Fasern in der grenzschichtnahen Zone; alte Grenzschicht überdehnt, entfällt, Media sehr schmal; Neubildung adventitieller elastischer Fasern.

Sie ist in reiner Form nicht häufig; Art und Sitz der Veränderung tritt um so klarer hervor, je größer das betroffene Gefäß ist. Die Membrana elastica interna liegt der Media eng an. Sie ist gekräuselt, gewöhnlich nicht verdoppelt. Die Zone der subendothelialen Grundsubstanz ist um ein Vielfaches verbreitert (s. Abb. 10b). Im Hämatoxylin-Eosinpräparat fällt an ihr der bläuliche Farbton auf, der von jeher auf eine schleimartige Beschaffenheit der Grundsubstanz bezogen worden ist. Mit entsprechenden Färbungen (polychromem Methylenblau, Kresylechtviolett) lassen sich auch chromophile Substanzen nachweisen. An Paraffinschnitten ist die Grundsubstanz feinfädig, faserig, oft filzig, im Gefrierschnitt erscheint sie stärker verquollen, ohne deutliche faserige Strukturierung. Zellen treten gegenüber der Grundsubstanz zumeist zurück; gelegentlich können sie reichlicher vorhanden sein. Sie sind gewöhnlich spindelig, jedoch verliert sich ihr Protoplasma in der Grundsubstanz. Die Elasticafärbung kann nichts von Fasern, oder aber zahlreiche feinste Fäserchen anzeigen, die um die Zellen herum feine Netze bilden. Fibrin wird vermißt, ebenso Fett.

Hand in Hand mit dieser Intimaverdickung geht gewöhnlich eine echte Hypertrophie der Media (s. Abb. 10b). Der Gefäßumfang ist vergrößert, ebenso der Mediaring, die Lichtung verengt.

Von dem geschilderten Zustandsbild können zunächst insofern Abweichungen vorkommen, als diese Grundsubstanzvermehrung mit einer Elasticahyperplasie vergesellschaftet ist.

Die gelegentlich nicht den ganzen Umfang einnehmende Bildung neuer elastischer Lamellen und die scharfe Absetzung der nach innen davon gelegenen vermehrten subendothelialen Grundsubstanz läßt daran denken, daß sich beide Vorgänge sowohl neben- als nacheinander entwickeln können.

Aber auch ein Einbau elastischer Lamellen und selbst eines Muskelfaserringes unabhängig von Grenzmembran oder Media ist zu beobachten.

Es ist das von verschiedenen Untersuchern (Schrifttum s. Jores, Werthemann) beschriebene Bild. Die neu entstandenen Lamellen oder Fasern liegen unter dem Endothel und sind von der Grenzschicht durch eine mehr oder weniger breite Lage vermehrter lockerer Grundsubstanz getrennt.

An den extrarenalen mittleren Arterien findet sich diese Form der Intimaverbreiterung ebenfalls.

In keinem Organ ist sie so häufig und so hochgradig wie im Pankreas. An Mächtigkeit übersteigt sie hier gelegentlich sogar die Intimaverbreiterung der Nierenarterien. Seltener, aber doch zu beobachten ist sie an Prostata, Hoden, Samenblasen, Nebennieren, noch seltener an Leber und Milz.

Von der hier geschilderten, hauptsächlich an mittleren Arterien zu findenden Verquellung und Vermehrung ist das Bild der *Auflockerung* und *Auflösung* der subendothelialen

Grundsubstanz zu trennen. Man findet es auch an mittleren Gefäßen, dies aber vorwiegend außerhalb der Niere; häufiger ist es an den kleinen Arterien, konstant an denen der Niere.

Es fehlt zunächst die schleimige Beschaffenheit der vermehrt erscheinenden subendothelialen Grundsubstanz. Sie sieht nicht selten so aus, als sei eine vorher gelöste Substanz ausgefällt worden, oder als sei eine gewebliche Struktur in Auflösung begriffen (s. Abb. 11a–f). An *Mallory*-Schnitten ist die Grundsubstanz blaßblau; fibrinfärbunggebende Substanzen fehlen, Fett ist gewöhnlich sehr reichlich vorhanden. Die Intima ist hier noch stärker verbreitert als bei der Verquellung. An den kleinen Arterien ist sie oft so dick, die Lichtung so verengt, daß nur ein Erythrocyt in der Lichtung Platz hat. Der Muscularisring ist weit und dünn, ihm liegt die oft stark entfältelte elastische Grenzhaute unmittelbar an. Bemerkenswert häufig finden sich an ihr Unterbrechungen, Aufrauhungen oder Zerfallserscheinungen (s. Abb. 11d). Auch die Media ist häufig verändert, ihre Grundsubstanz vermehrt, vakuolig, nicht selten in Auflösung begriffen. Die Muskelfasern sind vermindert und können Zerfallserscheinungen zeigen (s. Abb. 11e–f). Bei stärksten Graden fehlen jegliche Muskelfasern, an Stelle der Media findet sich ein mit *Mallory*-blauer Flüssigkeit angefüllter oder auch kollabierter Schlauch. Auch die *Elastica externa* kann unterbrochen oder geschwunden sein. An anderen Gefäßen ist die Adventitia stark verbreitert, sie enthält eine ungeordnete elastische Substanz (s. Abb. 11f.) oder auch dichtliegende vermehrte Fasern (s. Abb. 11e). Dieses Gesamtbild kann auch an Gefäßen angetroffen werden, an denen allem Anschein nach vorher eine Elasticahyperplasie bestanden hat. Doch kann eine Entscheidung darüber, ob diese vorher oder erst später aufgetreten ist, nicht immer mit Sicherheit getroffen werden.

Grundsätzlich liegt hier also eine bis zur Auflösung gehende Auflockerung der nicht häutig differenzierten subendothelialen Grundsubstanz vor. Sie ist etwas anderes als die mucoide Verquellung, wie wir sie bei den mittleren Arterien antreffen. Das zeigt sich vor allem auch darin, daß der krankhafte Vorgang an der Grenzzone der Intima nicht haltzumachen braucht; die Aufhebung der Lichtung, die Schädigung der *Membrana elastica interna* und die Miteinbeziehung der Media ist hier vielmehr ein häufiger Befund.

An den etwas größeren „kleinen“ Arterien, erst recht an den mittleren Arterien tritt die Art dieser Veränderung noch deutlicher in Erscheinung.

Die Schicht zwischen Endothel und Grenzmembran kann um das 5–10fache verbreitert sein. Die Grenzmembran selbst ist häufiger unterbrochen, und gerade über ihren Lücken finden sich dann die stärkeren Grade der Mediaschädigung (s. Abb. 11d). Die Media kann auf diese Weise in zahlreiche Inseln hypertrophischer Muskelfaserbündel zerlegt sein.

Indessen stellt die Auflösung der subendothelialen Grundsubstanz nur ein Zustandsbild dar. Der Grundveränderung gesellen sich weitere Teilveränderungen hinzu. Einer der wichtigsten Unterschiede von Gefäß zu Gefäß ist der wechselnde Reichtum der gelockerten oder gelösten Grundsubstanz an Zellen und Fasern.

Die Bilder sind verschieden, je nachdem die Grundsubstanz stark oder weniger stark geschädigt, die Grenzschicht oder gar die Muscularis miteinbezogen war. So trifft man Arteriolen, an denen Intima und Media der Histolyse verfallen und kernlos geworden sind, an der Grenze zur Adventitia und in dieser dagegen eine

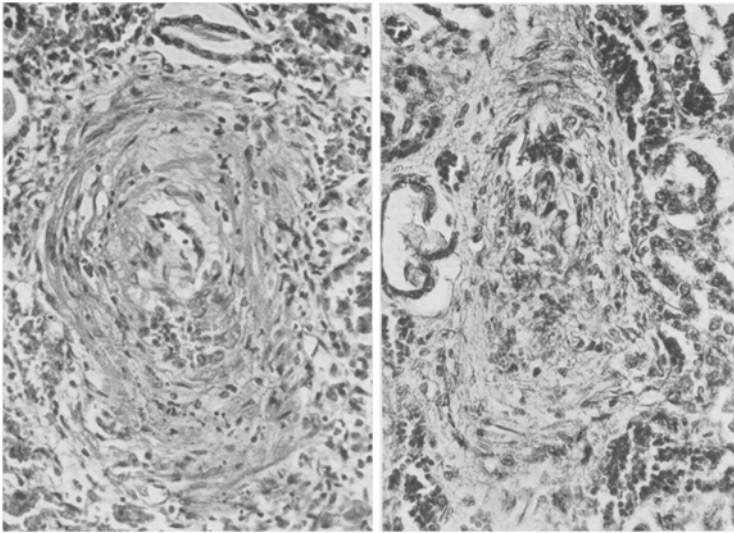


Abb. 12. Fast völlige Auflösung der Gefäßwand an zwei kleinen Arterien mit Untergang und neuer Wucherung der Zellen.

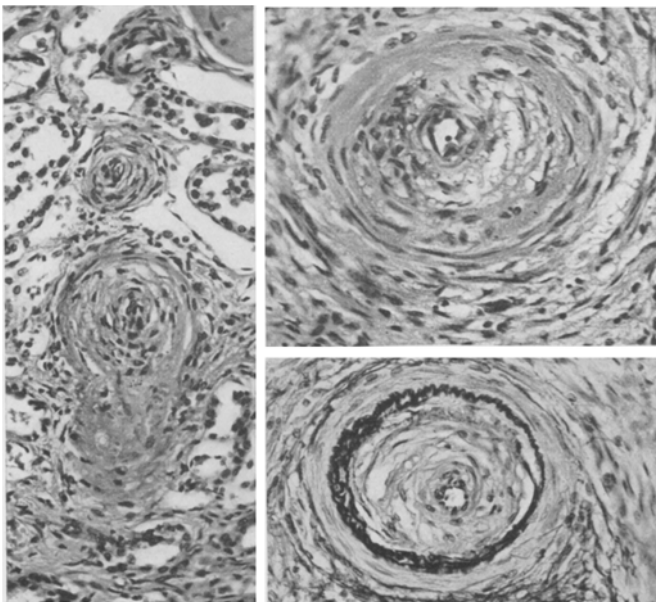


Abb. 13. Endarteriitis kleiner Arterien nach Histolyse, vor allem der inneren Wandschichten.

zellige Wucherung eingesetzt hat. An anderen Gefäßen ist ihr ursprünglicher Aufbau nur noch andeutungsweise erkennbar (s. Abb. 12). Das Endothel ist dann oft nicht mehr eine auskleidende Zellschicht, sondern ein unregelmäßiger Zellhaufen.

Auch die Zellen der Media sind geschädigt oder gewuchert. Gelegentlich finden sich Erythrocyten oder Schatten von solchen in der aufgelösten Grundsubstanz (s. Abb. 12). Faserige Strukturen können noch vorhanden sein. Bei weniger tief reichender Histolyse ist die zellige Wucherung überwiegend auf die inneren Schichten beschränkt (s. Abb. 13). Die Kerne liegen dann nicht selten zwiebelschalenartig um die enge Lichtung gruppiert. Die Bezeichnung produktive Endarteriitis hat

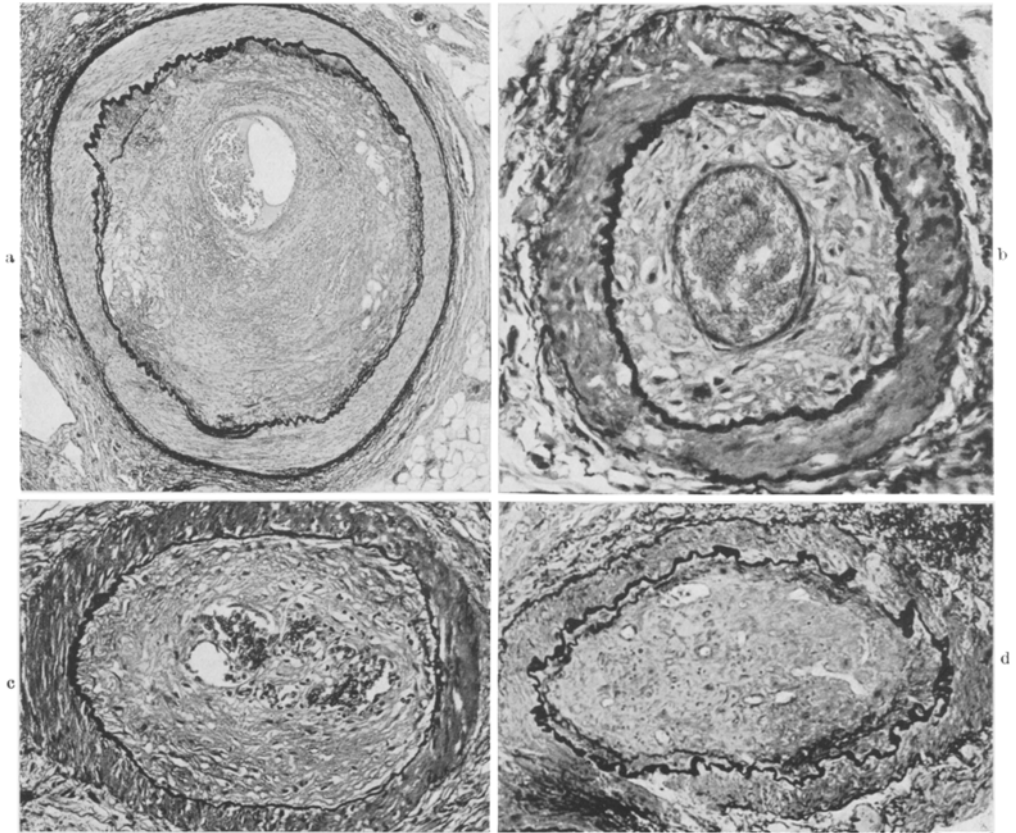


Abb. 14. Endarteriitis nach Histolyse an kleinen und mittleren Arterien; a Histolyse der subendothelialen Grundsubstanz an mittlerer Arterie ohne Zeichen von Organisation; b mit zelliger Wucherung; c beginnende, d vorgeschrittene Vascularisation.

hier durchaus ihre Berechtigung. Eine von diesen Zellwucherungen ausgehende Rekanalisierung ist an den Arteriolen selten, häufiger an den kleinen und mittleren Arterien zu finden. Die Bilder sind grundsätzlich gleichartig, nur ist die Grenzlamelle häufiger unversehrt oder nur wenig geschädigt (s. Abb. 14a–c). Mit dem von ihr umschlossenen, unter Umständen vascularisierten Füllgewebe (s. Abb. 14a) gleichen die Bilder denen, die man bei der *Bürgerschen* Krankheit oder bei Kälteschäden beobachten kann.

Bei nicht zu großem Gehalt der verbreiterten Grundsubstanz an Zellen finden sich in ihr zarte *Mallory*-blaue, *van Gieson*-rote Fasern, von denen einzelne Elastin-

färbung annehmen können. Der Reichtum an kollagenen Fasern kann so stark, die Einzelfaser so kräftig und breit sein, daß das Bild einer fibrösen Intimarnarbe vorliegt. Das narbige Gewebe ist dann schon vielfach hyalin verändert (s. Abb. 15). Die Bezeichnung Intimafibrose (Volhard) ist hier durchaus am Platze. Bei tiefer reichender Histolyse kann ein hyalines Narbenfeld zurückbleiben (s. Abb. 16); nur der Umriß erlaubt noch die Annahme, daß hier das Narbenstadium eines Gefäßes mit schwerster Histolyse vorliegt. Von der gewöhnlichen Arteriosklerose unterscheidet sich dieses Bild grundsätzlich.

Das zunächst feinkörnig verteilte Fett wird anscheinend allmählich großtropfig. Sehr viel von ihm wird von Zellen aufgenommen. Nicht selten kann die ganze Zone der verbreiterten aufgelockerten Grundsubstanz von Fettkörnchenzellen eingenommen sein (s. Abb. 17). Zwischen ihnen können einzelne Lymphocyten als weitere Zeichen vor sich gehender Resorption gefunden werden.

Nächst der Mediaverbreiterung ist die Auflockerung und -lösung der subendothelialen Grundsubstanz diejenige Arterienerkrankung, welche am weitesten über den großen Kreislauf verbreitet ist.

Infolge der Vergrößerung des Umfanges fallen die kleinen Arterien und Arteriolen sofort in die Augen. Man braucht sie, so an Gehirn, Milz, Pankreas, Nebennieren, Hoden gar nicht zu suchen. Die Veränderung ist ziemlich allgemein, aber nicht gleichmäßig über den Körper verteilt. Auch hier sind gewisse Gegenden oder Organe bevorzugt, andere sind seltener oder gar nicht befallen. Die Bevorzugung der verschiedenen Gegenden fällt in folgender Reihenfolge ab: Pankreas, Dünndarm, Gallenblase, Nebennieren, Hoden, Prostata, Gehirn, Hilus der mesenterialen Lymphknoten, Kapsel der Gaumenmandeln, Körpermuskulatur;

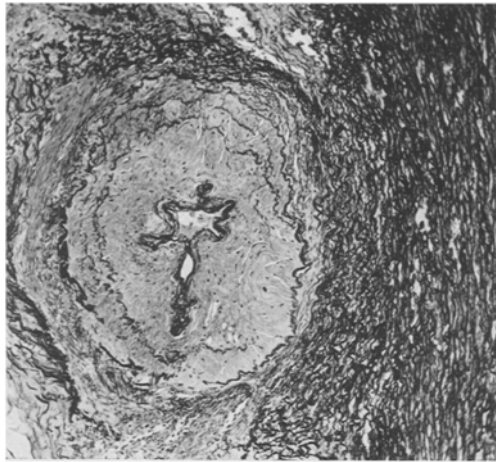


Abb. 15. Adventitielles Gefäß der Aorta im fibrösen Narbenstadium nach Histolyse der inneren Wandschichten. Unter dem Endothel neugebildete elastische Membran, alte Grenzschiebt vielfach aufgelöst, Media nur links noch vorhanden, sonst ebenfalls aufgelöst. Rechts Media der Aorta.

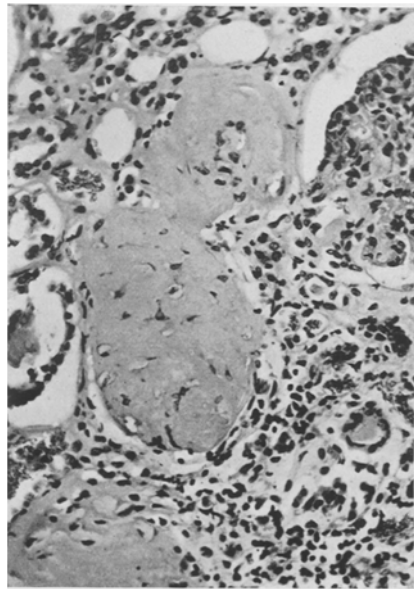


Abb. 16. Hyalines Narbenfeld einer wahrscheinlich histolytisch zugrunde gegangenen Arteriole.

sehr unregelmäßig sind Milz und Knochenmark, selten Leber, Herz und Schilddrüse erkrankt.

Die bevorzugten Gebiete decken sich weitgehend mit denen der Mediaverbreiterung; auch bei den weniger bevorzugten ist eine gewisse Deckung vorhanden. Doch ist für einige Organe die Zahl der untersuchten Fälle noch zu gering.

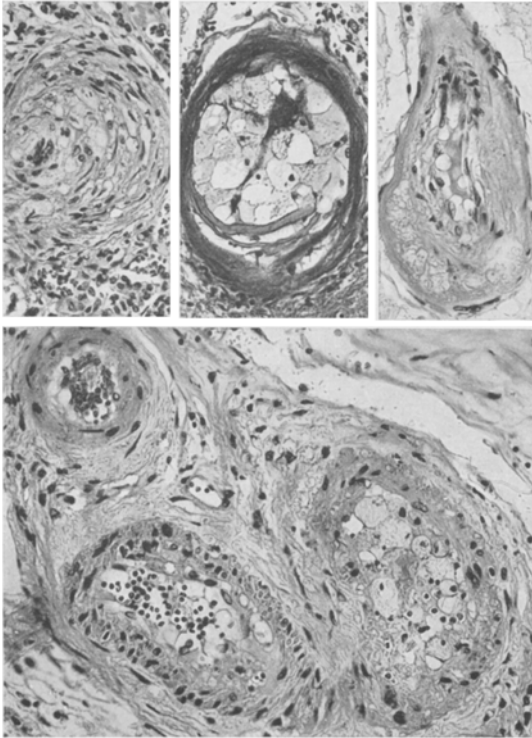


Abb. 17. Fettkörnchenzellansammlungen im Bereiche der histolytisch zugrunde gegangenen inneren Wandschichten.

Der Verbreiterung der subendothelialen Grundsubstanz liegt also keine einheitliche Erkrankung zugrunde. Die Bezeichnungen: regenerarische Intimawucherung (*Jores*) oder produktive Endarteritis oder Intimafibrose (*Volhard*) werden der Gesamtheit der vorkommenden Teilveränderungen nicht gerecht. Bis zur Erörterung der Entstehung möchten wir vorläufig nur von einer Verquellung und Vermehrung und von einer Auflockerung bzw. Auflösung der subendothelialen Grundsubstanz und ihren Folgezuständen sprechen.

Als letzte Form der Intimaverbreiterung ist die sog. *hyaline Degeneration der Arteriolen* zu erörtern. Sie ist der Gefäßbefund, den man bei der Bezeichnung Arteriosklerose im Auge hat.

Ihr Vorkommen bei der malignen Nephrosklerose wird von fast allen Untersuchern erwähnt; ja, historisch gesehen ist die maligne Nephrosklerose aus der Gruppe der Arteriosklerosen als Sonderform abgezweigt worden. Die Abgrenzung der hyalinen Degeneration von der subendothelialen Grundsubstanzauflöcherung und weiterhin von der später zu schildernden sog. spezifischen Arteriolenveränderung ist für die Differentialdiagnose nicht unwesentlich. Im Fettpräparat ist diese Trennung nicht immer möglich. Daß sie auch sonst schwierig sein kann, wird durch nichts besser gekennzeichnet als durch die Tatsache, daß selbst *Fahr* (ebenso *Löhlein*, *Herxheimer*, *Aschoff*) die vorhandenen Unterschiede zunächst übersahen. Bei Anwendung verschiedener Färbemethoden, insbesondere der *Mallory*-Färbung, weist

die hyaline Arteriolenveränderung indessen genügend Merkmale auf, durch die sie sich von den übrigen Arteriolenkrankungen unterscheidet.

Es handelt sich um eine Erkrankung der Grenzmembran, soweit sie die Merkmale des einfachen Grundhäutchens aufweist. Das beweist die *Mallory-Färbung*.

*Herxheimer* meinte 1917, daß bei etwas größeren Milzgefäßen das Bindegewebe der Intima, bei den Arteriolen aber offenbar die Muskelschicht durch Aufquellung zur hyalinen Masse werde. Auch *Lubarsch* möchte in der Media den Sitz der Ablagerung erblicken. Demgegenüber fand *Hueck*, daß die hyaline Substanz in der Grundsubstanz der Intima, in dem feinen, subendothelialen, elastischen Längsfaserhäutchen liege; wahrscheinlich ginge dem ganzen Vorgang eine Auflockerung

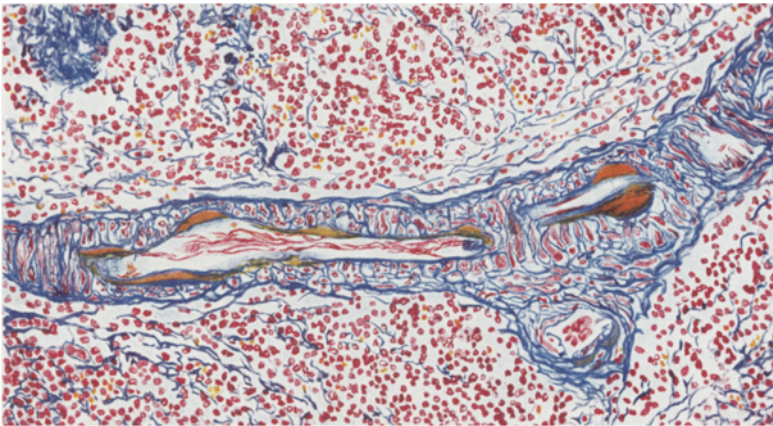


Abb. 18. „Hyaline“ Verquellung des Grundhäutchens einer Milzarteriole bei *Mallory-Färbung*.

der innersten Gefäßwandschichten, d. h. des bis dahin geschlossenen, fast spaltenfreien Mesenchymchwammes voraus. *Roth* (aus dem Institut von *Herxheimer*) hat sich 1924 dieser Auffassung über die Lokalisation angeschlossen.

Hinsichtlich der Art der Veränderung lassen sich folgende Feststellungen treffen:

Als leichtesten Grad sieht man eine zunächst nur örtliche Verbreiterung des Grundhäutchens. Es ist an diesen Stellen teils homogen, teils wolkig. Im Längsschnitt erscheint die Verbreiterung kurzspindelig oder häufig nach Art eines Tropfens (s. Abb. 18). Die Innenbegrenzung ist zumeist gestreckt, die Außenbegrenzung rundlich gebogen. Im Querschnitt erscheint die Veränderung halbmondförmig (s. Abb. 19 a—d). Während die Außenbegrenzung gewöhnlich linear scharf ist, kann die innere dadurch unscharf werden, daß die Verdichtung lockerer erscheint. An den Enden der Auftreibung läßt sich der räumliche Übergang zum linear getroffenen Grundhäutchen jedoch vielfach deutlich verfolgen. Derartig veränderte Stellen finden sich an Längsschnitten gewöhnlich nicht vereinzelt, sondern mehrfach. Der Gefäßumfang ist hier vergrößert, ebenso der Durchmesser des Mediarings. Demgegenüber aber ist das Endothelrohr zumeist verengt. Bei Längsschnitten stellt es (s. Abb. 19 a und d) oft nur einen engen Spalt dar, in dem keine oder nur wenige rote Blutkörperchen liegen. Endothel und Grundhäutchen können fest zusammenhaften. Nicht selten aber besteht zwischen ihnen ein Raum, der keineswegs nur

künstlich entstanden ist. Denn er kann mit blaß angefärbter homogener oder mehr feinfädig-körnig geronnener Flüssigkeit erfüllt sein. Diese Masse kann ohne scharfe Grenze in die dichte Grundhäutchenverdickung übergehen. Möglicherweise ist das Grundhäutchen an solchen Stellen am inneren Rande in der Tat aufgelockert; es kann aber auch eine Auflockerung der nicht häutig differenzierten Grundsubstanz vorliegen (s. Abb. 19 e). Ob also diese Veränderung den geringsten Grad

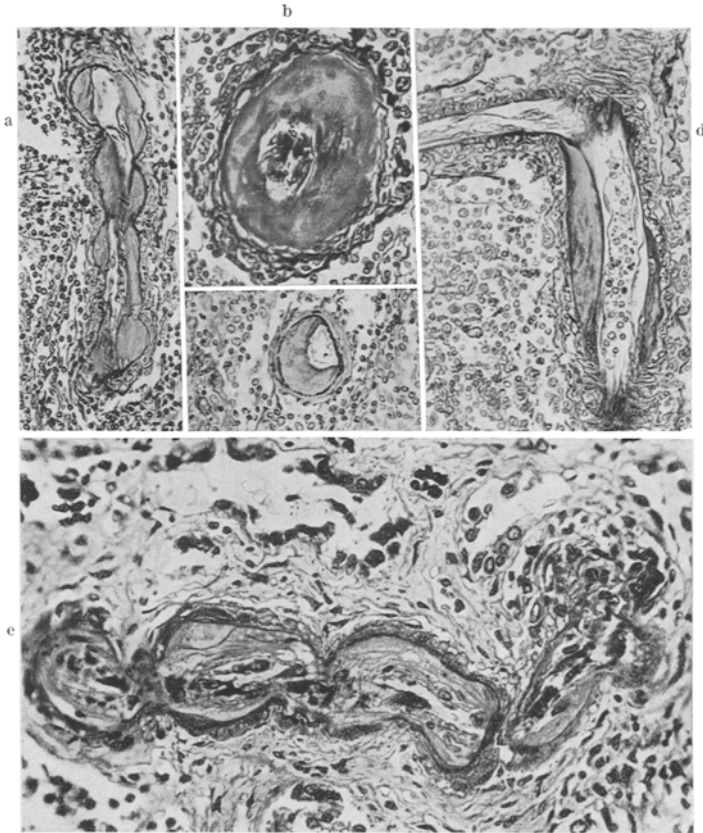


Abb. 19. Stärkere Grade hyaliner Degeneration des Grundhäutchens von Milzarteriolen (a—d). e Hyaline Degeneration des Grundhäutchens, Auflockerung bzw. Auflösung der subendothelialen Grundsubstanz und granulomartige zellige Organisation (rechts) im Bereiche einer Unterbrechung des Grundhäutchens und der Media. Alle Veränderungen am gleichen Gefäß.

der hyalinen Degeneration oder gar ihr Vorstadium (*Hueck*) darstellt, ist zunächst mit Sicherheit nicht zu entscheiden; es scheint uns aber, daß sie nur eine Begleitveränderung an der lockeren Grundsubstanz ist. Beide Gebilde, die aufgelockerte undifferenzierte Grundsubstanz wie das verquollene Grundhäutchen nehmen Fett auf. Gewöhnlich aber ist der Grad der Verfettung bei beiden Gebilden verschieden, so daß auch im Sudanschnitt bei genauer Betrachtung beide Veränderungen zu trennen sind.

Die Verbreiterung des Grundhäutchens kann sehr starke Grade erreichen. An Längsschnitten sieht man dann stärkere halbkugelige, nach außen gerichtete

Ausbuchtungen, die oft abwechselnd oder auch genau gegenüberliegend an beiden Wänden zu sehen sind (s. Abb. 19a). Es entstehen so rosenkranzartige Bilder. Der Gefäßumfang ist bei diesen Veränderungsgraden noch stärker vergrößert, die Lichtung des Endothelrohres wiederum zumeist eingeengt. In schwersten Graden fehlt überhaupt jedes Endothel. Die Lichtung kann dann ebenfalls mit der verquollener Grundsubstanz ausgefüllt sein.

Die Elastinfärbung zeigende Faser, soweit eine solche an den Arteriolen vorhanden ist, ist als eine feinpunktierte gestreckte Linie an der äußeren Begrenzung der Grundsubstanzauftreibung zu finden. Die Muscularis ist über den stärkeren Auftreibungen entsprechend ausgewichen, stark verdünnt, gelegentlich auch geschwunden. Ist ihre Grenze gegen das Grundhäutchen gewöhnlich auch scharf, so finden sich in schweren Stadien nicht selten auch tropfige Massen zwischen den Muskelzellen oder Verquellungen der sie umgebenden lockeren Grundsubstanz. Gelegentlich können die „hyalinen“ Massen sogar bis in die Adventitia hineinreichen.

Die verbreiterte Grundsubstanz ist bei *Mallory*-Färbung bald blau, bald wolkschlierig, gelblichblau, bald gelblichrot, gelegentlich auch intensiv rot (s. auch *Matsuno*). Einen intensiv roten Farbton fanden wir nur bei den schwersten Graden, die gewöhnlich auch zur Aufhebung der Gefäßlichtung geführt hatten. An solchen Gefäßen ergibt auch die *Weigertsche* Fibrinfärbung ein positives Ergebnis, allerdings nicht an der gesamten verquollenen Masse, sondern nur an einer in ihr liegenden grobbalkigen, knorrigen Substanz [s. Abb. 24 (s. auch *Herzheimer*)]. Beurteilt nach dem Ausfall der *van Gieson*-Färbung ist an stärkeren Verquellungen des Grundhäutchens nie eine Kollagenbildung zu finden. Das vorkommende Fett liegt feintropfig oder unregelmäßig körnig in der verquollenen Masse, greift aber auch auf die Grundsubstanz der Muscularis über. Wie wir an den Stellen stärkerer Verquellung die Bildung von Kollagen vermissen, so sehen wir ebenso auch nie einen cellulären Abbau.

Die sog. hyaline Degeneration der Arteriolen ist somit durch folgende Merkmale gekennzeichnet: sie ist ein Vorgang an der grundhäutchenartig differenzierten Grenzlamelle (nicht an der lockeren undifferenzierten Grundsubstanz), besteht in einer mit Lockerung des Gefüges einhergehenden, zur Verfettung neigenden Verquellung und zeichnet sich durch den Mangel an Organisationsvorgängen aus. Es bleibt nicht nur jeglicher cellulärer Abbau (Resorption des „Hyalins“ oder des Fettes), sondern auch jeglicher weiterer Umbau (Bildung kollagener oder elastischer Fasern) bei den ausgesprochenen Veränderungen aus. Der einmal erreichte Zustand bleibt unverändert bestehen.

Dadurch unterscheidet sich die hyaline Degeneration der Arteriolen, die Arteriosklerose schlechthin, von den (nicht nur an den Arteriolen vorkommenden) Veränderungsformen, die mit einer mucoiden Verquellung und Vermehrung oder mit einer Auflockerung und -lösung der nicht häutig differenzierten subendothelialen Grundsubstanz einhergehen und zu weiteren Umwandlungen führen, also dem Bilde der regenerativen Intimawucherung von *Jores*, der Endarteriitis productiva, der *Volhard*-schen Intimafibrose.

Wie die Beobachtungen gerade bei der malignen Nephrosklerose zeigen, kommen nun beide Veränderungsformen auch am gleichen Gefäß vor. Wie Abb. 19e erkennen läßt, ist ihre Trennung indessen nicht nur

begrifflich möglich, sondern auch am Einzelpräparat zu vollziehen. Welche Veränderungsform dabei zuerst auftritt, ist schwer zu entscheiden. Die von *Hueck* erwähnte Auflockerung der innersten Gefäßwandschichten, in welcher er das erste oder Vorstadium der hyalinen Degeneration erblickt, erscheint hiernach nur als eine gleichzeitige, aber andersartige Erkrankung der lockeren Grundsubstanz; sie kann vorhanden sein, kann aber auch fehlen.

Der Unterschied zwischen der gewöhnlichen Arteriosklerose und der Grundsubstanzauflockerung ist also histologisch unschwer zu ziehen. Durch die schärfere Unterscheidung der Grundsubstanzarten der Intima ist er überdies einleuchtend.

An den extrarenalen Organen ist die hyaline Degeneration der Arteriolen von verschiedenen Untersuchern bei der malignen Nephrosklerose gefunden worden.

Außer an den Nieren ist sie an Milz, Leber, Pankreas, Dünndarm, Hoden, Prostata, Nebennierenkapsel, Gehirn anzutreffen. Die meisten Arteriolen, die im Hämatoxylin-Eosinpräparat eine Wandverbreiterung und im Sudanschnitt einen gelben Ring aufwiesen, gehörten zum Formenkreis der Auflockerung der subendothelialen Grundsubstanz. Indessen kommen beide Formen vergesellschaftet auch außerhalb der Niere vor. Sehr häufig ist die hyaline Degeneration an den Milzarteriolen. Von 18 untersuchten Milzen war sie 14mal vorhanden, darunter manchmal sehr hochgradig und ausgedehnt. Auch an der Leber fand sie sich unter 13 Fällen 4mal ziemlich ausgebreitet. Sonst aber ist sie bei der malignen Nephrosklerose kein so allgemeiner Befund, wie die Mediaverbreiterung oder Intimauflockerung. Nach Häufigkeit und Schwere der Befunde ergibt sich eine Reihenfolge der Fundstätten, die derjenigen der Mediaverbreiterung nahezu umgekehrt ist.

*γ) Die sog. spezifische Arterienveränderung.* Nachdem *Fahr* 1919 neben anderen Besonderheiten auf die Arteriolonekrose als ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal der malignen Nephrosklerose gegenüber der benignen nachdrücklich die Aufmerksamkeit gelenkt hatte, ist ihr Vorkommen immer wieder bestätigt worden. Mit ihr, wie mit der produktiven Endarteriitis und anderen, später zu erörternden Veränderungen ist die Abgrenzung gegenüber der gewöhnlichen Nephrocirrhosis arteriosclerotica in hohem Maße möglich geworden.

Hinsichtlich der Bewertung dieser Arteriolenveränderungen im Schrifttum sei folgendes angeführt:

Die Auffassung von *Volhard* und *Fahr* (1914), daß die auf Arteriosklerose beruhende Schrumpfniere zwei Formen unterscheiden lasse, eine einfache blande Sklerose — später benigne Nephrosklerose — und eine mit entzündlichen und degenerativen Veränderungen vergesellschaftete Kombinationsform — später als maligne Nephrosklerose bezeichnet —, war auf heftigen Widerspruch besonders von seiten der Pathologen (*Jores* und *Paffrath*, *Löhlein*, *Aschoff*, *Herxheimer*) gestoßen. In der Hauptsache wurde geltend gemacht, daß es sich dabei nicht um verschiedene Formen, sondern nur um Unterschiede der Intensität, Quantität oder des Verlaufszeitmaßes handele. Nach dem Erscheinen der Arbeit von *Fahr*, in welcher er über die Arteriolonekrose berichtete (1919), hat *Herxheimer* (1924) und sein Schüler *Stern* (1924) [s. weiterhin auch *Roth* (1925)] die morphologische Trennbarkeit der beiden Formen anerkannt. In der 20. Auflage seines Grundrisses der

Pathologischen Anatomie (1932) führt er aus, daß die Zweiteilung klinisch gerechtfertigt und anatomisch durchführbar sei. Auch in *Aschoffs* letzter Darstellung (7. Auflage seines Lehrbuches, 1928) klingt eine gewisse Anerkennung an. Wie in

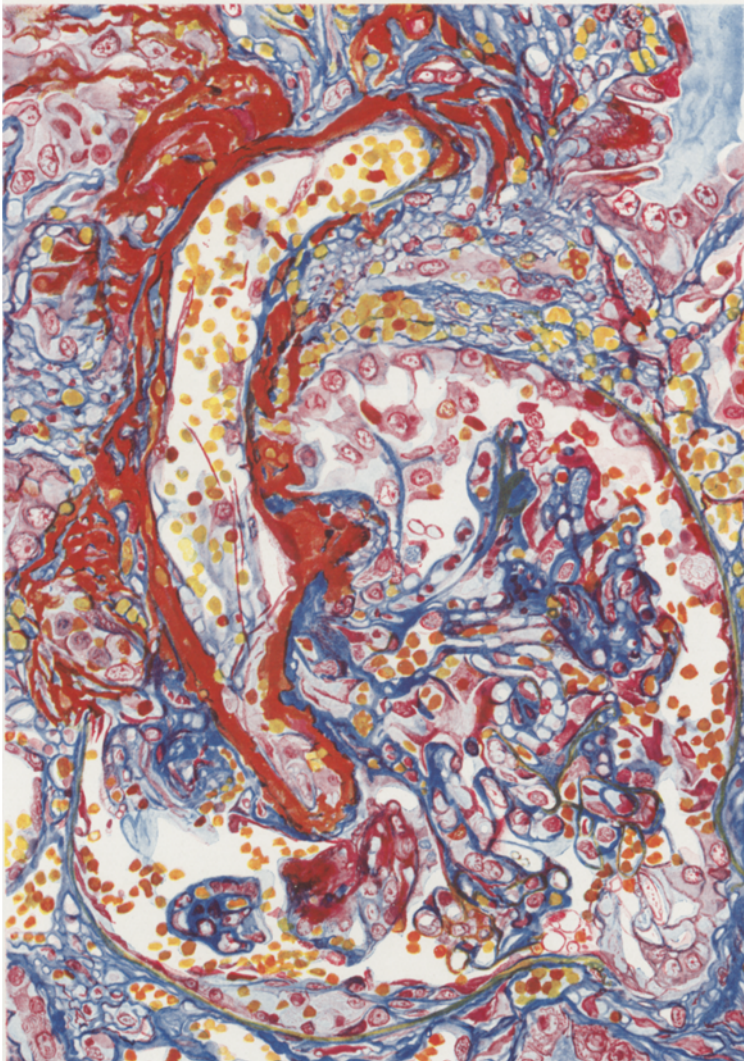


Abb. 20. Die sog. spezifische Arteriosklerose bei Mallory-Färbung. Vas afferens erweitert, von Endothel weitgehend entblóßt; ausgedehnter Untergang des blauen Grundhäutens. Aus Fibrin bestehender roter Wandbelag. An Stellen eines Grundhäutendefektes Austritt von Fibrin durch die Arterienwand.

der Einleitung ausgeführt, ist seitdem eine Reihe pathologisch-anatomischer Arbeiten erschienen, welche die Befunde *Fahrs* und die Trennbarkeit beider Nephroskleroseformen bestätigen. Auch *Volhard* und sein Schüler *Koch* haben die morphologischen Befunde *Fahrs* durchaus anerkannt. In der Bewertung und Deutung allerdings hat *Volhard* sich von *Fahr* getrennt, wie auch bei den anderen Untersuchern hier nicht näher zu erörternde Auffassungs- oder Deutungsverschiedenheiten vorliegen.

Die sog. spezifische Gefäßveränderung der malignen Nephrosklerose findet sich in der Niere am häufigsten an den Arteriolen und am Schlingwurzelgefäß des Glomerulus, nächst dem an den kleinen Arterien, wesentlich seltener an den mittleren Arterien.

Histologisch lassen sich ihre Besonderheiten mit keiner anderen Färbemethode so klar erfassen wie mit der *Mallory-Färbung*. Besonders klar treten bei ihr die ersten Anfänge hervor.

Sie bestehen in einem Untergang des Endothelrohres und zumeist auch des darunter gelegenen Grundhäutchens (s. Abb. 20). Von beiden lassen sich oft noch deutliche Reste nachweisen. Dabei zeigt sich, daß der Schwund des Grundhäutchens sehr häufig nicht im Bereich des ganzen Gefäßumfanges, sondern nur in

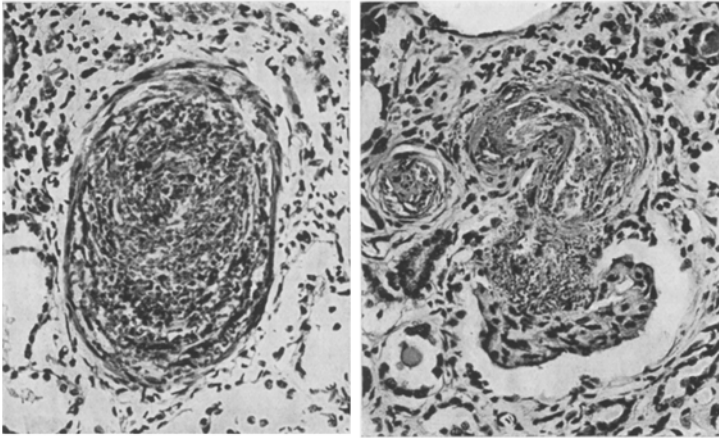


Abb. 21. Sog. spezifische Gefäßerkrankung; hämorrhagische Durchsetzung der Wand einer Arteriole (a) und kleinen Arterie (b).

einem viertel oder halben Teil desselben vorhanden ist. Das scheint für die späteren Stadien des Prozesses von Bedeutung zu sein. Im frischen Stadium sieht man die inneren Wandschichten von roten Blutkörperchen durchsetzt (s. Abb. 21). Dieser Bluttaustritt macht auch an der Muscularis nicht halt. Der Gefäßumfang ist dann stark erweitert, die peripheren Wandschichten sind überdehnt. Unter Umständen hindern nur adventielle Fasern und manchmal selbst diese nicht mehr den Austritt der Blutkörperchen in die Umgebung. Durch die Überstreckung und Lockerung der faserigen Elemente der peripheren Wandschichten zeigt die Wand vielfach eine korbgeflechtartige lamelläre Struktur. Ein derartiger Befund läßt sich sowohl an bis dahin anscheinend unversehrten Gefäßen erheben als auch an Gefäßen, an denen die oben erörterten andersartigen Veränderungen zu finden sind (s. Abb. 25a).

Manche der so erkrankten Gefäße zeigen nun weiterhin sehr häufig eine *Mallory-rote*, *Weigert-blaue* balkige, grobästige oder auch kompaktere zusammenhängende Masse. Sie liegt in der Lichtung zusammen mit den wechselnd reichlichen roten Blutkörperchen, ragt aber auch mit den letzteren zusammen in die Rißstelle der Wand hinein oder aus dieser heraus. Es können so umschriebene, knopfförmige, falsche Aneurysmen entstehen, die bei fortschreitender Organisation als periarterielle Knötchen oder Granulome beeindrucken (s. Abb. 22a—d). Nicht selten überzieht sie auch die noch stehenden restlichen Wandschichten nach Art eines Belages

(s. Abb. 20). Sofern wir diese Masse in Gefäßen mit intaktem blauem Grundhäutchen (oder besonders oft in sonst intakt erscheinenden Glomeruluscappillaren) antrafen,

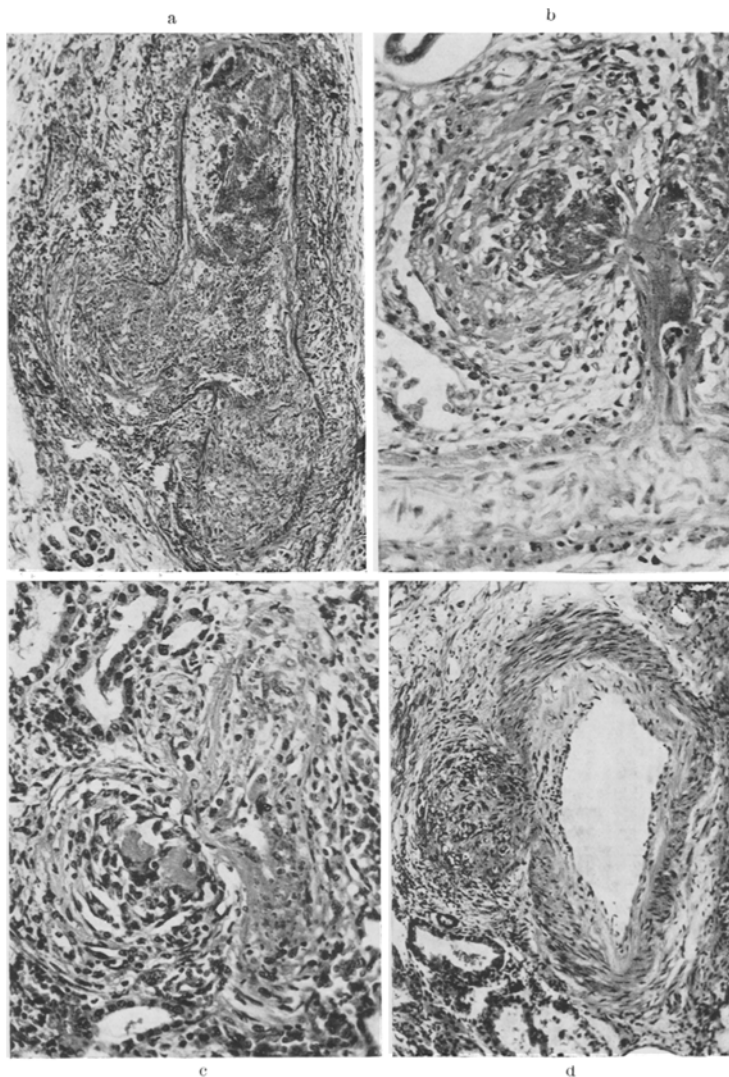


Abb. 22. Verschiedene Stadien knopfförmiger, pseudoaneurysmatischer Ausbuchtung im Bereiche eines Gefäßwanddefektes mit Austritt von Fibrin; a frisches Stadium, b Fibrin und Blutkörperchen im Bereiche eines Arteriolenwanddefektes und von dort in die Umgebung ausströmend mit beginnender Organisation, c periarterielles fibrinhaltiges Granulom, d älteres gleichartiges Granulom.

ließ sich beim Weiterschneiden einer Serie der zugehörige Endothel- und Grundhäutenschwund gewöhnlich nicht weit entfernt davon nachweisen (dissezierende Wandblutung oder Wandhaemorrhagia per diaeresin). Es unterliegt keinem Zweifel,

daß wir in der *Mallory*-roten Substanz das geronnene Blutplasma, d. h. echtes Fibrin, vor uns haben. Dafür spricht außer dem färberischen Verhalten die balkig-ästige Struktur, auf die *Herxheimer* 1924 schon als eine Besonderheit gegenüber der gewöhnlichen Arteriosklerose hingewiesen hat. Dennoch hat er sich nicht entschließen können, die Substanz als Fibrin anzusprechen. Auch die Bezeichnung fibrinoide Degeneration hielt er für nicht angebracht. Histologisch ist nicht zu entscheiden, wieviel Grundsubstanz der *Mallory*-roten Masse beigemengt ist. Überzieht das Fibrin die restlichen Wandschichten nach Art eines Belages, so liegt ein

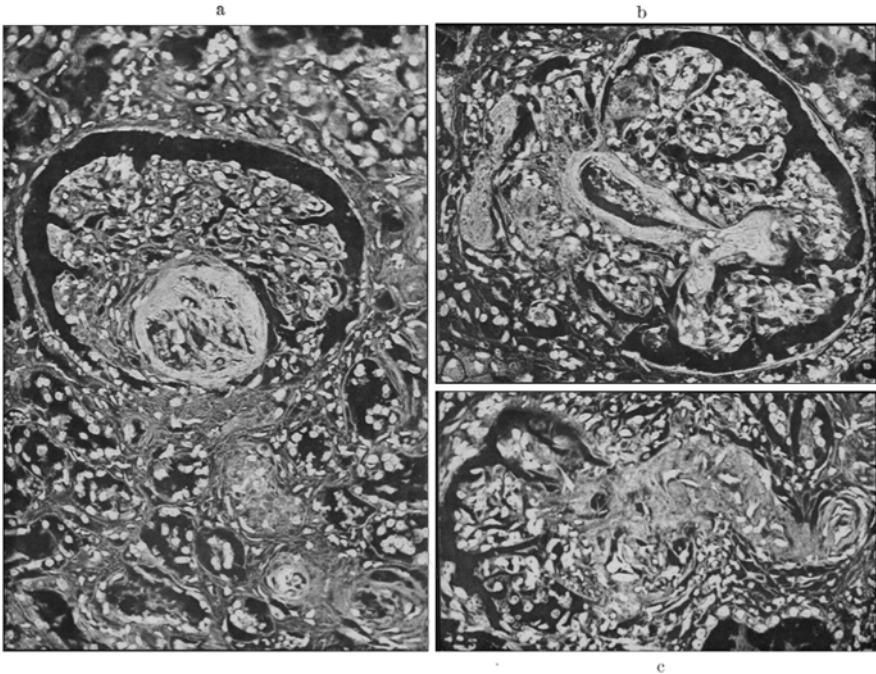


Abb. 23. Sog. spezifische Arteriolenenerkrankung; a und b relativ frischer lockerer fibrinöser Wandbelag, c mit älterem Fibrin in der Lichtung und füllhornartiger Erweiterung des Schlingenwurzelgefäßes.

Bild vor, das in jeder Hinsicht einem falschen Aneurysma entspricht. Der Reichtum an Fibrin an derartigen Rißstellen schwankt zwischen viel und nichts und umgekehrt die Beimengung von roten Blutkörperchen. Ob die Gefäßveränderungen mit anwesendem Fibrin nur ein — vielleicht nur Stunden älteres — Stadium der fibrinfreien Wandblutung und Zerstörung darstellen, oder ob hierbei das Entwicklungszeitmaß oder die Menge der Plättchen entscheidend ist, oder ob noch andere Momente mitwirken, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden.

Aber es gibt auch Gefäßveränderungen, bei denen jede Wandblutung vermißt wird. Es handelt sich dabei vorwiegend um Arteriolen. Der Gefäßumfang ist vergrößert. An Stelle der Intima oder auch der Media liegt ein eigenartig dichter homogener Ring der gleichen *Mallory*-roten, *Weigert*-blauen Masse; nur ist sie nach außen wie nach innen zumeist schärfer begrenzt. Es dürfte sich hier um schon etwas älteres eingedicktes und geschrumpftes Fibrin von einer Festigkeit handeln, die es, wie bei einem älteren Aneurysma, gelegentlich sogar instand setzt, Wandfunktionen zu übernehmen. Sofern sich an der inneren Begrenzung eines solchen

alten Fibrinringes Endothel vorfindet, möchten wir es eher als neugebildet als als fortbestehend ansehen.

Das zuletzt beschriebene Zustandsbild, das in manchen Fällen verhältnismäßig häufig anzutreffen ist, kann als Nekrose, wie auch Sklerose beeindrucken; und zweifellos sind manche der Befunde, die im Schrifttum als Arteriolonekrose beschrieben worden sind, Fibrinringe gewesen. Es ist nicht zu leugnen, daß auch an den Arteriolen Wandnekrosen

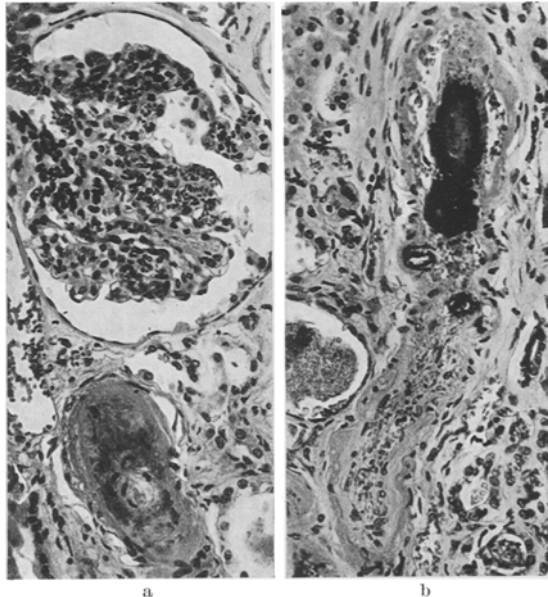


Abb. 24. a Arteriole mit einem von hyaliner Degeneration kaum zu trennenden Bild; in der verbreiterten Wand wolkig-balkige, Fibrinfärbung gebende Massen, b Verkalkung des ausgefüllten Fibrins.

vorkommen; sie gehören aber zu den histolytischen Veränderungen, die im vorigen Abschnitt beschrieben wurden.

An manchen Gefäßen, z. B. an der Milz, kann es allerdings, das sei nicht verschwiegen, auch bei *Mallory*-Färbung schwierig sein, einen älteren Fibrinring von einer schweren hyalinen Degeneration des Grundhäutchens zu trennen. Wir erwähnten bei der Besprechung dieser Veränderung schon, daß sich im Bereich der hyalinen Auftreibung des Grundhäutchens gelegentlich fibrinfärbunggebende Substanz nachweisen ließ. Darauf hat auch *Herxheimer* aufmerksam gemacht (s. Abb. 24a)

Nicht selten ist die mit Fibrinausfällung verbundene Wandschädigung mit dem Bilde der Auflösung der subendothelialen Grundsubstanz oder mit ihren Folgeerscheinungen vergesellschaftet zu finden. Häufiger als an den Arteriolen ist dies an den kleinen Arterien der Fall.

Die gewöhnlich sehr hochgradigen auflösenden Vorgänge haben auch die Grenzzone, vielfach auch die Media mitergriffen. Zumeist sind sie schon in Organisation übergegangen. Der verbreiterten subendothelialen Zone fehlt das Endothel oder ein geordneter Endothelbelag (s. Abb. 25a—d). Die innere Zone ist entweder mit

roten Blutkörperchen durchsetzt (Abb. 25 a, b) oder sie geht ohne scharfe Grenze in die lichtungfüllende Masse über, die ihrerseits aus einem Gemenge von Fibrin,

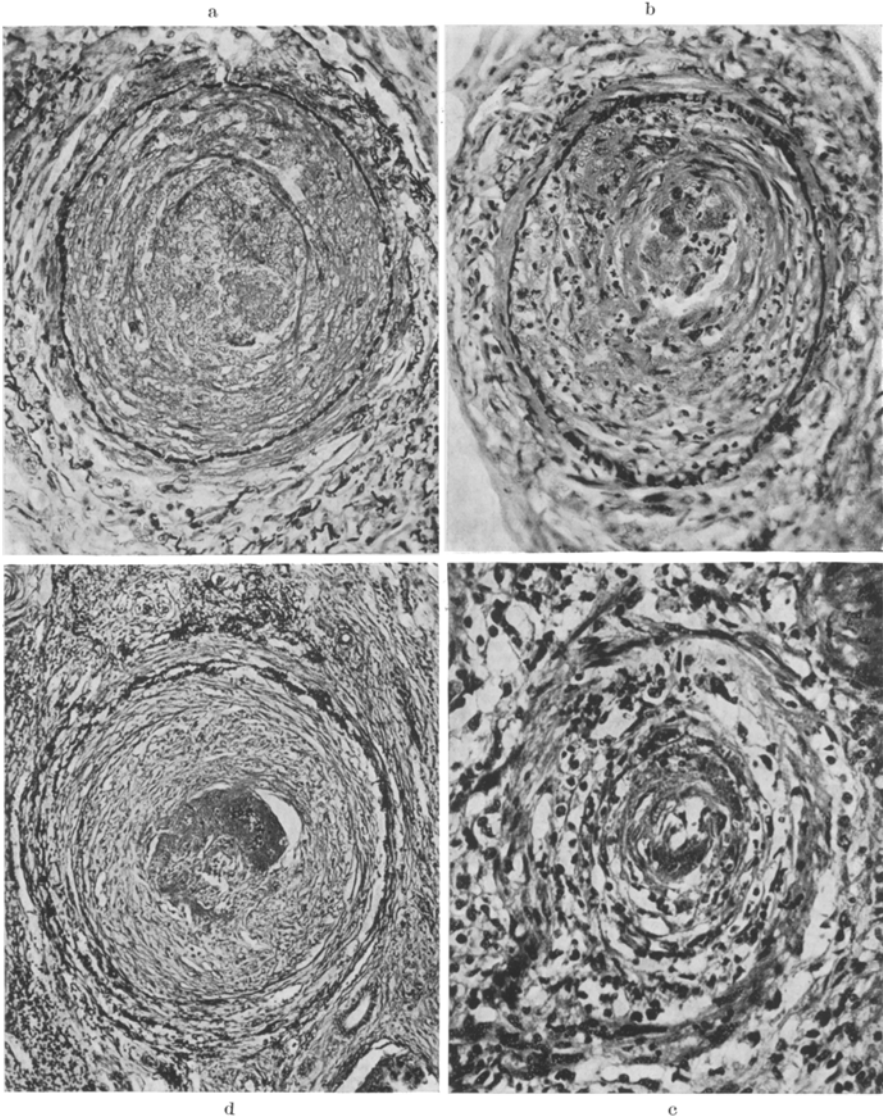


Abb. 25. Vier kleine Arterien mit „spezifischer“ Veränderung und Histolyse an jeweils dem gleichen Gefäß. Endothel zugrunde gegangen. Grenzschrift überdehnt, stellenweise unterbrochen. Media atrophisch bis geschwunden, auch Adventitia mitergriffen. In allen Gefäßen nimmt die Veränderung von innen nach außen an Schwere ab. a Rote Blutkörperchen und Plättchen in der Lichtung und in der gelockerten, vermehrt gewesenen subendothelialen Grundsubstanz. b Fibrin in der Lichtung, rote Blutkörperchen und Kerntrümmer in der gelösten subendothelialen Grundsubstanz. c Älteres Fibrin in der Lichtung, verbreiterte subendotheliale Grundsubstanz zeigt Organisationsvorgänge nach Histolyse, Media weitgehend geschwunden. d Ähnliches Bild wie c.

zerfallenden Kernen und gelöster Grundsubstanz besteht. Bei solch einem Gefäß nimmt die Schwere der Schädigung von innen nach außen ab.

Auch in den späteren Entwicklungsstadien treten die Besonderheiten der sog. spezifischen Gefäßerkrankung deutlich zutage.

Von der Eindickung und Schrumpfung des Fibrins sowie einer selten zu beobachtenden Verkalkung (s. Abb. 24b) abgesehen, sind es Abbau- und Organisationsvorgänge, die das Bild beherrschen. In erster Linie betätigen sich dabei die restlichen Endothelzellen, subendotheliale Bindegewebszellen, Zellen des Stützgewebes

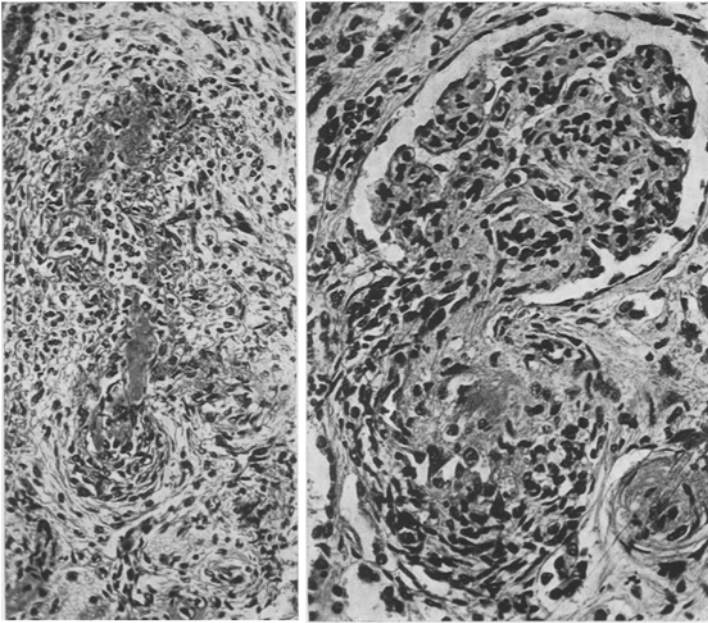


Abb. 26. Granulomartige perivaskuläre zellige Wucherung bei Organisation der „spezifischen“ Arteriolenveränderung.

der Media und Pericyten. In der Nähe der Fibrinmassen sind sie oft stark geschwollen (s. Abb. 22c und 26b), gelegentlich palisadenartig angeordnet. Stellenweise dringen sie unter Bildung von Gefäßsprossen in die Fibrinmassen vor. So lassen sich alle Übergangsbilder bis zur angiomartigen capillären Vascularisation des ehemaligen Gefäßinneren oder der Schädigungsbezirke finden. Nicht selten reichen die zelligen Wucherungen über den ehemaligen Gefäßbereich hinaus unter Bildung periarterieller Granulome (s. Abb. 26a, b). Auch hier kann es zu Capillarbildungen und somit manchmal zu ringförmigen Vascularisationsfeldern kommen. Leukocyten pflegen in diesen Granulomen bei den Arteriolen und kleinen Arterien zu fehlen, Lymphocyten können vorhanden sein. Wahrscheinlich endet der Organisationsvorgang in der Regel mit einer breiten Narbenbildung.

Das hier geschilderte Bild ist an mittleren Arterien wesentlich seltener, dafür aber oft um so deutlicher ausgeprägt.

Die zur Blutgerinnung führende Gefäßwandschädigung kann sowohl an bis dahin unversehrten, wie schon anderweitig erkrankten Gefäßen angetroffen werden.

Häufiger ist ihr Auftreten an unversehrten oder solchen Gefäßen, die nur eine Mediahypertrophie aufweisen. Das erste scheint auch hier ein Untergang des Endothels mit Unterbrechung der Grenzmembran zu sein. Jedenfalls lassen sich Bilder auffinden, an denen in den so entstandenen Lücken, wie über ihnen frisches Fibrin liegt (s. Abb. 27). Das gerinnende Blutplasma ist durch die Grenzschiebtlücken in die Muscularis eingedrungen. An den unmittelbaren Berührungsstellen ist diese nekrotisch, in der weiteren Umgebung sind die Muskelfasern auf dem Wege des langsameren Faserschwundes, vergesellschaftet mit Auflockerung des Stützgewebes, zugrunde gegangen. Auch die *Elastica externa* und *Adventitia* kann histolytisch verändert sein. Außer Plasma dringen auch geformte Blutbestandteile in



Abb. 27. a Mittlere Arterie mit ausgedehnter Entblößung der Grenzmembran von Endothel. Fibrinausfällung über der Grenzmembran und Eindringen geronnenen Plasmas in kleine Grenzmembrandefekte mit fibrinöser Durchsetzung und Auflösung der Media; Endothelwucherung über dem Fibrinbelag. b Umschriebene Defekte in der Grenzmembran mit Eindringen geronnenen Blutplasmas in die Media. Diese im Bereiche der Berührung mit Plasma akut nekrotisch. Angrenzende Mediazone in weiterer Ausdehnung von Muskelfasern entblößt.

die Wandlücken ein, darunter in frischen Fällen auch Erythrocyten (s. Abb. 28), Leukocyten, Blutplättchen. So entstehen ausgedehntere Wandblutungen oder entzündliche Bilder. Die gleichen Elemente, die in den Wandlücken liegen, finden sich auch als Wandbelag oder in der Lichtung. Dabei scheint es sehr bald zu einer zelligen Wucherung (s. Abb. 27) und verhältnismäßig schnell zur Bildung von Fasern zu kommen. Das Fibrin und die Intimalücken werden dadurch bald überdeckt. So entstehen Bilder, die den Eindruck erwecken, als sei das Primäre nicht eine Schädigung der inneren, sondern der mittleren oder gar äußeren Wandschichten. Solche Gefäße (s. Abb. 29 und 30) lassen einwärts von der elastischen Grenzzone bzw. des ihr entsprechenden Streifens älteres Fibrin unter Umständen mit roten Blutkörperchen oder Resten von solchen erkennen. Zwischen ihm und der Gefäßlichtung aber liegt eine mehr oder weniger breite Schicht eines lockeren Füllgewebes.

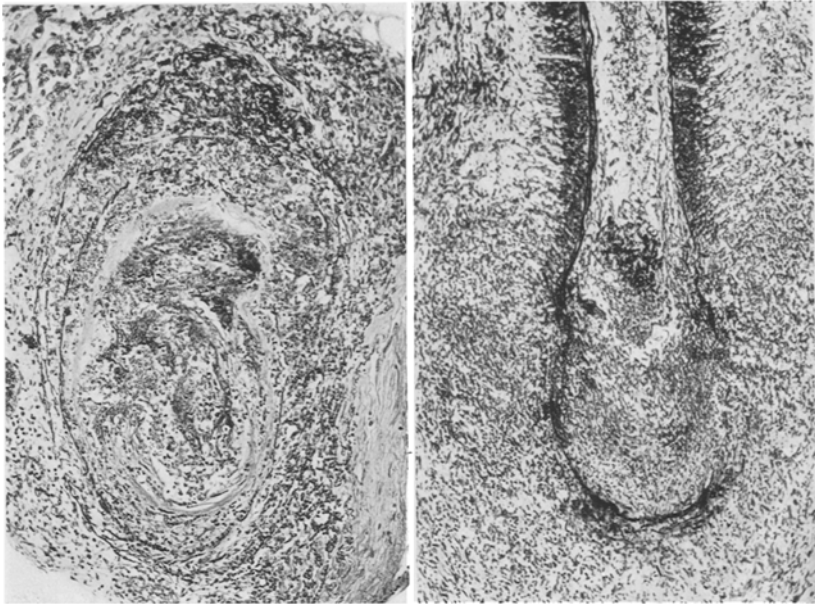


Abb. 28. Ausgedehntere gleichartige Veränderung wie in Abb. 27.

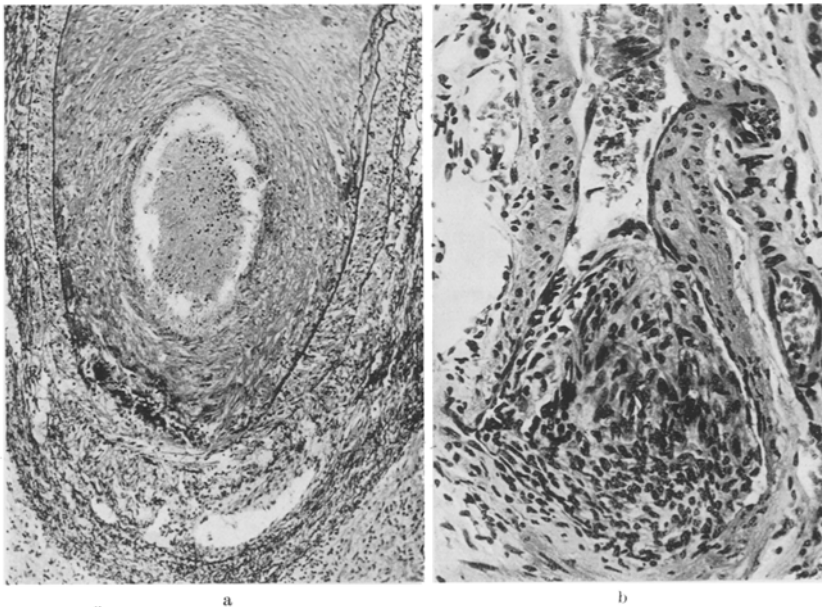


Abb. 29. Ältere sog. spezifische Arterienveränderung a Breite subendotheliale Grundsubstanzenvermehrung; Grenzschicht nach unten zu entfaltet, am unteren Pol unterbrochen. Hier Reste von altem Fibrin an der Unterbrechungsstelle mit Schwund der Media. b Nach innen gewuchertes Granulom im Bereich eines Wanddefektes.

Dieses kleidet und füllt auch als verbreiterte ursprünglich subendotheliale Intima-verdickung die übrige Lichtung aus. Wir möchten glauben, daß diese vermehrte subendotheliale Grundsubstanz sich erst ausgebildet hat, nachdem die spezifische Veränderung eingetreten war. Das hier vorhandene Fibrin entstand nicht durch eine extravasale fibrinoide Verquellung, sondern, wie gerade die gelegentlich vorhandenen Blutkörperchen (s. Abb. 30) beweisen, durch Gerinnung des Blutplasmas, und zwar zu einer Zeit, als das Blut der Lichtung mit dem endothelentblößten

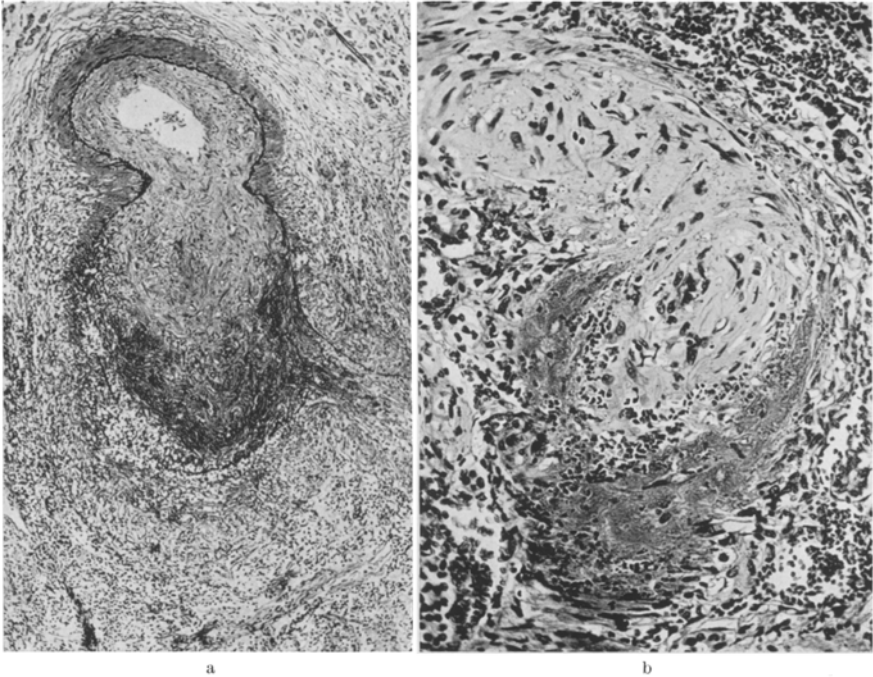


Abb. 30. Ältere „spezifische“ Veränderung. a Überdeckende vermehrte subendotheliale Grundsubstanz. b Ausfüllung des ganzen ehemaligen Gefäßraumes mit Grundsubstanz und gewucherten Zellen; im unteren Teil älteres Fibrin und Erythrocyten; rechts oben noch erhaltenes Endothel mit verschmälelter Gefäßwand.

Gewebe der Gefäßwand in Berührung kam. Die Befunde, wie Abb. 29 und 30 sie zeigen, stellen nur ältere Stadien der in Abb. 27 a und b wiedergegebenen Zustandsbilder dar.

Die geschilderte Veränderung kann verschieden große Strecken der Gefäßwand einnehmen. Je nach der Ausdehnung ist die Gefäßwand nur an umschriebener Stelle (s. Abb. 22) oder diffus aneurysmatisch ausgebuchtet. Immer aber findet sich an der Stelle der stärksten Schädigung eine Zerstörung der Grenzzone, ein Austritt unter Umständen geronnenen Blutes, Untergang der Media und zumeist auch Histolyse der äußeren Wandschichten.

Die Veränderungen an den mittleren Arterien gleichen also grundsätzlich denen der Arteriolen und kleinen Arterien. Daß man jene als Periarteriitis nodosa, diese als spezifische Arteriolenenerkrankung bezeichnet

hat, kann kein Gegengrund (s. *Volhard*) sein, diese Übereinstimmung (s. *Fahr*) festzustellen.

Die abgebildeten und besprochenen Befunde sind teils an Nieren-, teils an extrarenalen Gefäßen erhoben worden. Ein grundsätzlicher Unterschied zwischen beiden besteht nicht.

Als Hauptfundstätte ist nächst der Niere das Pankreas zu nennen. Unter 17 Fällen war die Veränderung 11mal in allen Zustandsbildern vorhanden. Der Häufigkeit nach folgen Gehirn, Darm, Nebenniere, Prostata, Gallenblase, Hoden

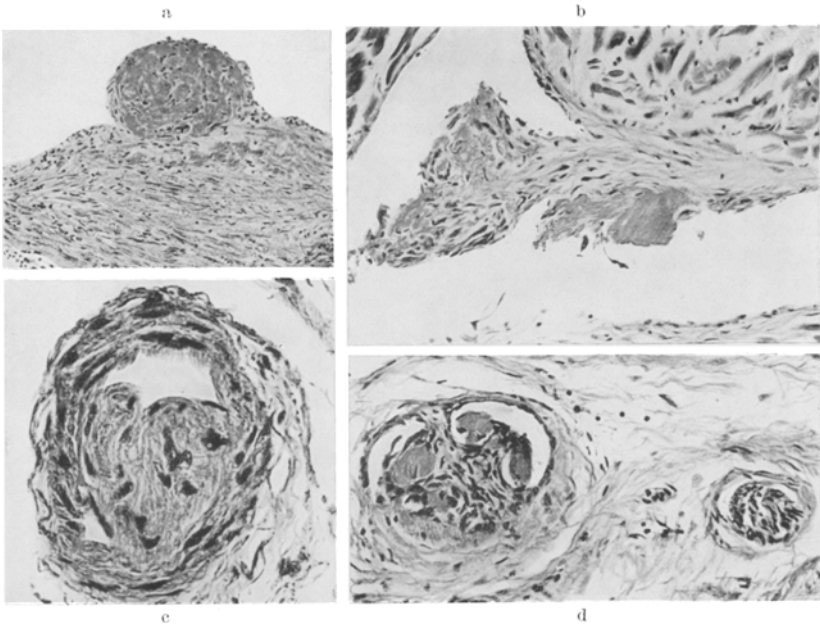


Abb. 31. Verschiedene Veränderungen an Venen und am Wandendokard: a Fibrinknötchen einer größeren Nierenvene; auch in der tieferen Wandschicht Fibrin. b Fibrin und endotheliale Zellwucherung am Wandendokard zwischen den Trabekeln der linken Herzkammer. c Knötchen- oder polsterförmige Intimawucherungen mit aufgelockerter Grundsubstanz an kleiner Nierenvene. d Fibrinknötchen mit zelliger Wucherung an kleinen Venen des Herzmuskels.

Milz, mesenteriale Lymphknoten, Leber und Herz. Vermißt wurde die sog. spezifische Veränderung in der Lunge, in der überhaupt jegliche Arterienerkrankung fehlte, weiterhin in Körpermuskulatur, Haut und Unterhautzellgewebe, Magen, Speiseröhre, Schilddrüse, Knochenmark, Hypophyse und Gelenkkapsel.

Das Verteilungsbild der sog. spezifischen Arterienerkrankung ist also ähnlich dem der subendothelialen Grundsubstanzauflöckerung.

Das Wesentliche der zuletzt genannten Arterienveränderung besteht also in einem anscheinend akuten Untergang des Endothels, der häutigen Grenzzone und einer mehr oder weniger tief reichenden Schädigung der Muscularis, sowie in einem Austritt und Niederschlag von zumeist gerinnendem Blut im Bereich der zerstörten Wandschicht. Die Ausdehnung und Tiefe des Unterganges des Gewebes der Wand schwankt

ebenso wie die Menge der abgeschiedenen Blutbestandteile. In frischen Stadien liegt ein dissezierender Blut- oder Plasmaerguß vor, in älteren beherrschen Organisationsvorgänge das Bild. Sie bestehen hauptsächlich in der Wucherung ortsständiger Zellen, dienen dem Abbau des zerfallenen Gewebs- und Blutmaterials, sowie der Deckung des Wanddefektes. Die Veränderung kommt vorwiegend an den Arteriolen, etwas seltener an den kleinen Arterien, noch seltener an den mittleren vor. *Sie entspricht grundsätzlich dem Bilde, das als Periarteriitis nodosa bekannt ist.*

Einen besonderen Befund stellen

δ) *Veränderungen an Venen und am Wandendokard* dar. Sie sind nicht einheitlicher Natur.

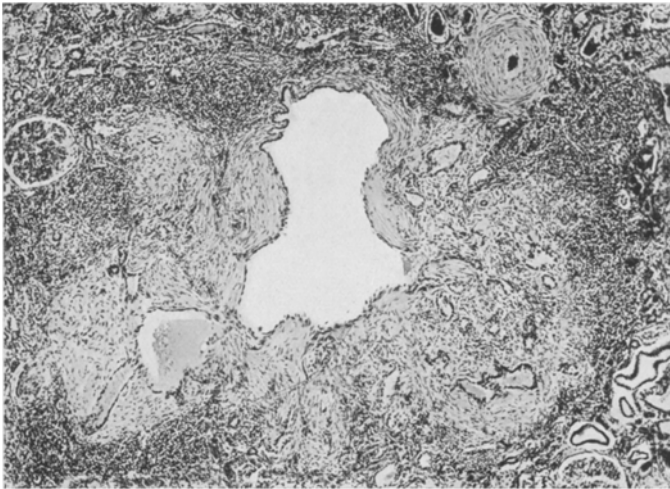


Abb. 32. Subendotheliale und weiter nach außen reichende Sklerose der Wand einer Nierenvene mit Aussprossung neuer Seitenäste.

Man findet: subendotheliale, unter Umständen auch die übrige Wand durchsetzende oder noch weiter nach außen reichende lymphocytäre Infiltrate, örtliche oder zirkuläre Auflockerung und Flüssigkeitsdurchtränkung der inneren Wand-schicht, der ganzen Wand oder nur der äußeren Schichten, gelegentlich Wand-blutungen, weiterhin Untergang des Endothels mit Fibrin- (und Plättchen-?) ab-scheidung auf und in der aufgelockerten Wand (s. Abb. 31), verschiedenartige Organisationsbilder, darunter Knötchen oder beetartige Zellwucherungen, in Organi-sation begriffene oder organisierte Fibrinknötchen, subendotheliale oder perivenöse Sklerose, manchmal mit Aussprossung kleiner neuer Seitenäste (s. Abb. 32). Die Veränderungen sind an kleinen Venen häufiger als an größeren und fanden sich in Herzmuskel, Niere, Pankreas, Gallenblase, Darm; außerdem wies das Wand-endokard zwischen den Trabekeln der linken Kammer (s. Abb. 31b) gleichartige Veränderungen auf.

So verschiedenartig die Venenveränderungen im einzelnen sind, ins-gesamt läßt sich eine Verwandtschaft mit den geschilderten Arterien-erkrankungen nicht leugnen. Besonders an ihnen ist jedoch die Regellosig-

keit ihres Vorkommens. Man findet sie unvermittelt im venösen Gefäßbaum; die Abschnitte distal und proximal davon können völlig unversehrt sein. Anscheinend kann diese Veränderung aber der Wurzel- oder Quellprozeß zu größeren Thrombosen werden. An eine solche Möglichkeit ist bei den beiden Fällen zu denken (s. S. 69), bei denen eine Nierenvenenthrombose vorlag. Im übrigen gleichen die hier erhobenen Befunde denen, welche *Siegmund, Dietrich* u. a. nach Sensibilisierung mit Bakterien und totem Eiweiß erhalten, bzw. bei verschiedenartigen Grundkrankheiten beschrieben haben.

Insgesamt ist an den mittleren Arterien, Präarteriolen und Arteriolen bei der malignen Nephrosklerose zu finden:

1. Eine Mediaverbreiterung; a) als echte muskuläre Hypertrophie; sie kommt häufiger für sich als mit anderen Veränderungen vergesellschaftet vor; b) als Pseudohypertrophie; sie besteht in einer mehr oder weniger starken, unter Umständen bis zum Schwund der Muskelfasern führenden Vermehrung, Verquellung oder Auflockerung bzw. Auflösung der undifferenzierten Mediagrundsubstanz. Sie ist häufig mit Intimaveränderungen vergesellschaftet. Die echte muskuläre Hypertrophie nimmt zugunsten der Grundsubstanzvermehrung um so mehr ab, je kleiner das Kaliber wird.

2. Eine Verbreiterung der Grenzzone (elastisch-hyperplastische Intimaverdickung von *Jores*, Elastose von *Volhard*); sie findet sich im Bereich der mittleren und kleineren Arterien und ist am stärksten im Bereich des Überganges beider zu finden.

3. Eine Verbreiterung der subendothelialen Grundsubstanzschicht (zu ihr gehören die regeneratorsche Intimawucherung von *Jores*, die produktive Endarteriitis *Friedländers*, *Fahrs* u. a., die Fibrose *Volhards*); a) die mucoide Verquellung und Vermehrung der subendothelialen Grundsubstanz, vor allem an mittleren Arterien mit Mediaverbreiterung; b) die Auflockerung, Flüssigkeitsdurchtränkung und Auflösung der undifferenzierten subendothelialen Grundsubstanz mit Verfettung, besonders an kleinen Arterien und Arteriolen; zu beiden Unterformen gehören besondere Organisationsbilder.

4. Die Arteriolsklerose oder hyaline Degeneration der Arteriolen; sie stellt eine auflockernde Verquellung der häutig differenzierten Grenzzone dar.

5. Die sog. spezifische Arterienveränderung; sie entspricht dem Bilde der Periarteriitis nodosa.

Als weitere Gefäßerkrankung muß genannt werden:

6. Örtlich beschränkte Venenwandveränderungen.

Diese Veränderungsformen kommen an der Niere wie außerhalb der Niere vor. Doch sind sie in keinem Organ so regelmäßig wie in der Niere anzutreffen. Außerhalb von ihr sind die einzelnen Veränderungen nicht gleichartig verteilt. Nach unseren, noch ergänzungsbedürftigen

Erfahrungen bevorzugt die elastisch-hyperplastische Intimaverdickung und die hyaline Degeneration der Arteriolen bis zu einem gewissen Grade andere Körpergegenden als es bei der Mediaverbreiterung, Verbreiterung der subendothelialen Grundsubstanz und der sog. spezifischen Gefäßveränderung der Fall ist.

3. *Die Beziehungen der verschiedenen Gefäßveränderungen zum Gefäßbaum der Niere.* Daß hier bestimmte lokalisatorische Beziehungen bestehen, geht schon aus dem zeichnerischen Bild (s. Abb. 9) hervor, das auf Grund von Messungen gewonnen wurde. Im Schrifttum haben diese Beziehungen eine erhebliche Rolle für die Nosogenese gespielt.

Es braucht hier nur angedeutet zu werden, daß *Fahr* die Auffassung vertritt, die Arteriolenkrankung ginge den übrigen Gefäßveränderungen zeitlich (und auch weitgehend ursächlich) voraus. In ähnlicher Weise hatten sich für die gewöhnliche Arteriosklerose *Herxheimer* und neuerdings noch *Aschoff* und sein Schüler *Rühl* geäußert. *Herxheimer* und *Schultz* betonen auch 1931 noch ausdrücklich, daß sie auf Grund ihrer ausgedehnten Erfahrungen der Ansicht nicht zustimmen könnten, daß sich die Arteriolenkrankung bei der gewöhnlichen Nierenarteriosklerose erst sekundär an die Erkrankung der Präarteriolen anschlosse. Demgegenüber stellen *Volhard* (Schrifttum) und seine Schule, darunter insbesondere *Koch*, die Veränderungen an den Präarteriolen denen der Arteriolen zeitlich voraus.

Zu diesen Fragen läßt sich vom anatomischen Standpunkt aus nur in beschränktem Maße etwas aussagen. Vergleichsweise am einfachsten ist es, für die aus Abb. 9 ersichtlichen krankhaften Wandverdickungen des Nierengefäßbaumes die entsprechenden artmäßigen Veränderungen anzugeben.

Der Lichtungseinengung, Wandverbreiterung und Umfangvergrößerung entspricht die sog. spezifische Veränderung oder häufiger die (gewöhnlich auch die Muscularis ergreifende) Auflösung der subendothelialen Grundsubstanz oder seltener die hyaline Grundhäutendegeneration. Den grundsätzlich gleichen Lichtungs- und Umfungsverhältnissen im distalen Teil der Präarteriolen liegt der gleiche artmäßige Befund zugrunde, nur tritt die spezifische Veränderung hinsichtlich Schwere und Häufigkeit schon mehr zurück. Dem Vermessungsbild der Präarteriolen bis zum Übergang in die mittleren Arterien entspricht die Auflockerung und Auflösung der subendothelialen Grundsubstanz mit Miteinbeziehung der Grenzzone oder Media; sie macht jedoch schon sehr häufig der Elasticahyperplasie mit Atrophie oder nicht veränderter Media Platz, die an der Übergangsstrecke zu den mittleren Arterien dann gewöhnlich das Bild beherrscht. Die Mediaverbreiterung im Bereich der mittleren Arterien geht auf eine Pseudo- oder echte Hypertrophie zurück, die an ihnen noch vorhandene absolute Verbreiterung der Intima auf eine lamelläre Elastose oder auf mucoiden Verquellung und Vermehrung der subendothelialen Grundsubstanz. Je größer die Arterien werden, um so mehr tritt die echte Muscularishyperplasie als alleinige Veränderungsform hervor.

Von diesem *durchschnittlichen* Befund gibt es verschiedenartige Abweichungen. Überdies gilt die aufgezeigte Stufung nur für die arterielle Strombahn der Nieren, nicht für den Gefäßbaum anderer Organe.

Etwas schwieriger ist die Frage zu beantworten, ob den krankhaft veränderten Nierenarteriolen gesetzmäßig eine anatomisch erkrankte Strombahnstrecke vorgeschaltet ist und ob einer erkrankten Lappchenarterie stets krankhaft veränderte Arteriolen nachgeordnet sind.

Es kann zunächst nicht geleugnet werden, daß sämtliche Arteriolen einer Läppchenarterie gleichsinnig erkrankt gefunden werden können (s. Abb. 33). Aber eine so weitgehende Gleichsinnigkeit ist keineswegs immer vorhanden. Serienschchnittuntersuchungen zeigen, daß sie um so eher zu finden ist, je kleiner der Teilkörper ist, dem die Arteriolen zugehören. An Endstrecken von Läppchenarterien, die nur noch 2—5 Arteriolen abgeben, sind die Arteriolenveränderungen häufig gleichartig. Der gemeinsame Gefäßstamm zeigt gewöhnlich ein Bild, das dem Formenkreis der Grundsubstanz-auflockerung der Intima zugehört; an den Arteriolen findet sich eine unversehrte Wand, hyaline Degeneration, Grundsubstanzauflöckerung, starke zellige Wucherung oder eine sog. spezifische Gefäßerkrankung. Aber das übergeordnete Gefäß kann auch nur sehr wenig oder gar nicht erkrankt sein und an den Arteriolen kann eine frische Wandblutung vorliegen.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, daß krankhaft veränderten Arteriolen sehr häufig erkrankte Arterienstrecken vorgeschaltet sind. Darüber hinaus scheinen wie an der gesunden Niere, so auch hier, die letzten Gefäßbaumstrecken teilkörpermäßig im Sinne des Stufenbaus zusammenzugehören. Dabei ist es gleichgültig, in welcher Art die letzten Teilkörper erkrankt sind; wesentlich ist nur, daß diejenigen gleichartig erkrankt sind, die untereinander gleich-, insgesamt aber einem größeren untergeordnet sind. Allerdings scheint die Größe der übergeordneten Teilkörper nicht einheitlich zu sein. Man kann vielmehr arterio-, präarterio- und arteriolsphärische Gefäß-erkrankungsbezirke antreffen.

Hieraus erhellt, daß man zu den verschiedenartigen Arteriolenveränderungen verschiedenartige Bilder an den vorgeschalteten Gefäßstrecken finden kann.

Im allgemeinen ist der „spezifisch“ veränderten Arteriole eine Strecke mit subendothelialer Grundsubstanzauflöckerung oder ihren Folgezuständen vorgeschaltet. Ein nicht seltener Befund ist folgender: Der Hauptstamm der Läppchenarterie zeigt eine breite, leicht faserige, zellarme Intimaverdickung mit überdehneter Elastica und verdünnter Media; weiter glomeruluswärts findet sich in der gelockerten und weniger faserreichen Innenhaut spärliches Fibrin mit stärkerer zelliger Wucherung

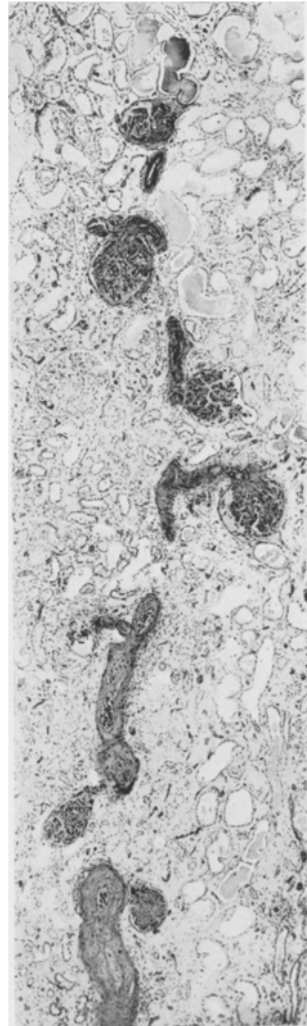


Abb. 33. Läppchenarterie der Niere mit starker Auflöckerung der subendothelialen Grundsubstanz. An sämtlichen, in diesem Schnitt sichtbaren Arteriolen gleichartige Veränderungen: stärkste Histolyse der Wand mit Ausfällung von Fibrin.

in der Umgebung; noch weiter distal ist das Fibrin reichlicher und füllt auch die Lichtung weitgehend aus; am Vas afferens ist von Endothel und Grundhäutchen nichts mehr zu sehen, das Plasma ist auch über die ehemalige Gefäßwandgrenze hinaus in die Umgebung vorgedrungen. Hier liegt also im Endabschnitt der arteriellen Strombahn die schwerste, alle Wandschichten betreffende Veränderung vor, weiter hiluswärts nimmt sie an Stärke ab, um, wie Serienschnitte zeigen, an der Markrindengrenze in Mediahyperplasie überzugehen.

Aber die den Arteriolen vorgeschalteten Strecken können auch sowohl neben- als auch hintereinander sehr verschiedenartige Bilder aufweisen. An kleinen Arterien kann man z. B. (s. Abb. 19e) das Bild des Gefäßwandgranuloms, der Grundsubstanzauflöckerung und der hyalinen Grundhäutchenverquellung nebeneinander antreffen. Die Periarteriitis nodosa an mittleren Arterien kann am nachgeschalteten Gefäßabschnitt sogar jegliche Veränderungen vermissen lassen.

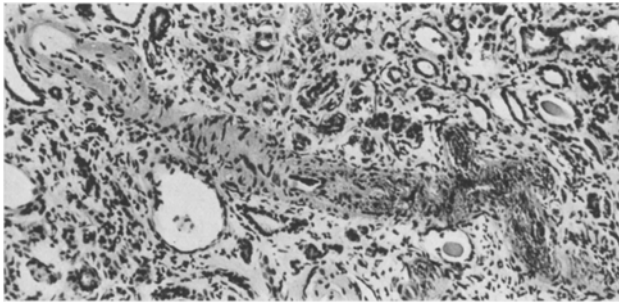


Abb. 34. Präarteriole mit Übergang in drei endständige Arteriolen. An der Präarteriole eine ältere hyalin-fibröse Wandverdickung nach Histolyse. Am Abgang zu den Arteriolen und an diesen eine frische Wandblutung. Die Erkrankung der Präarteriole ist zweifellos älter als die der Arteriole.

Für die lokalisatorischen Beziehungen ergibt sich hieraus, daß eine ausnahmslose Gesetzmäßigkeit nicht besteht.

Am schwierigsten ist die Feststellung zu treffen, ob zwischen den Veränderungen an den verschiedenen Strombahnabschnitten Altersunterschiede bestehen.

Eine solche Untersuchung kann sich nur in allgemeinen Grenzen halten. Für zwei Befunde läßt sich zweifellos ein Altersunterschied angeben: für die kräftige echte Mediahyperplasie oder auch die lamelläre Elastose an mittleren Arterien einerseits und die Wandblutung der Arteriolen andererseits. Die erstgenannten Veränderungen sind sicherlich älter, die letztere ist höchstwahrscheinlich nur Stunden alt. An einer kleinen kontinuierlich getroffenen Arterie mit Übergang in Arteriolen konnten wir einmal einen Befund erheben, der in Abb. 34 wiedergegeben sei. Die Arteriole zeigt eine frische Wandblutung, wie wir sie als Initialform der spezifischen Veränderung beschrieben haben; die vorgeschaltete kleine Arterie dagegen weist eine fibröse Umwandlung der aufgelockerten subendothelialen Grundsubstanz und eine hyaline Degeneration des Grundhäutchens, also zweifellos eine ältere Veränderung auf.

Das gleiche Verhältnis ist häufiger noch zwischen Arteriole oder kleiner Arterie einerseits und Glomeruluscapillaren andererseits anzutreffen.

Insgesamt läßt sich sagen, daß die schwersten Gefäßveränderungen im allgemeinen an den distalen, die leichteren an den proximalen

Abschnitten der Nierenstrombahn anzutreffen sind. Gelegentlich sind die Befunde so beschaffen, daß auch ein Altersunterschied deutlich ist; dann sind die distalen Gefäßwunderkrankungen jünger, die proximalen älter. Etwas Allgemeingültiges läßt sich jedoch darüber nicht angeben. An den Gefäßen der anderen Organe ist diese Stufung nur sehr selten anzutreffen.

b) *Die Befunde an den Nierenkörperchen.* Sie sind nicht einheitlich.

Zunächst ist hervorzuheben, daß jede Niere mit maligner Nephrosklerose *unversehrte Glomeruli* aufweist. Ihre Zahl schwankt von Fall zu Fall sehr.

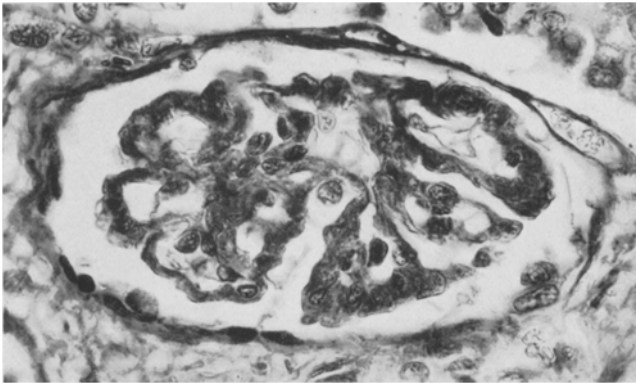


Abb. 35. Kollaps eines Nierenkörperchens.

Das gleiche gilt von den verschiedenen Formen der krankhaft veränderten Nierenkörperchen.

Am häufigsten findet sich ein Bild, das als *Kollaps* zu bezeichnen ist.

Die Glomeruli sind leicht verkleinert; im Gefrierschnitt ist der Kapselraum ganz ausgefüllt. Die Schlingen sind eng, blutarm oder leer, oft säulenartig aufgerichtet, weniger stark umeinander gewunden, also auch in ihrer Längsachse verkürzt (s. Abb. 35 und 38a, b). Dadurch erscheint der Schlingenknäuel deutlicher gelappt. Dieser Lappung entspricht eine im *Mallory*-Präparat besonders deutlich hervortretende Auflockerung und Verbreiterung der Bindegewebsachse der Schlingen. Das Grundhäutchen der Capillaren ist gewöhnlich geschlängelt und durch eine fädig-faserige Umhüllung verbreitert. Die Endothelien ragen vielfach knospenartig in die Lichtung, ihre Kerne sind überwiegend rundlich. Die Deckzellen sitzen den Schlingen wulstartig auf und haben ein zu reichliches feinkörniges Protoplasma. Natürlich gibt es von dieser Veränderung alle gradmäßigen Abstufungen, auch brauchen nicht alle Schlingen gleichmäßig befallen zu sein.

Es ist nicht mit Sicherheit zu sagen, ob der Kollaps einen primären Zustand darstellt, d. h. sich an einem bis dahin unversehrten Nierenkörperchen oder an solchen ausbildet, die vorher eine Blutüberfüllung oder eine andere krankhafte Abweichung gezeigt haben. Ebenso schwer ist eine sichere Aussage über das weitere Schicksal. Wahrscheinlich vermögen derart veränderte Glomeruli wieder funktionsfähig zu werden.

Andere scheinen in eine fibröse Knäuelnarbe überzugehen. Dabei dürfte indessen zum Kollaps noch eine stärkere Grundsubstanzauflöckerung hinzukommen. Hiermit berührt sich das Bild des Kollaps nahe mit der folgenden Veränderung, zu der überhaupt fließende Übergangsbilder zu finden sind.

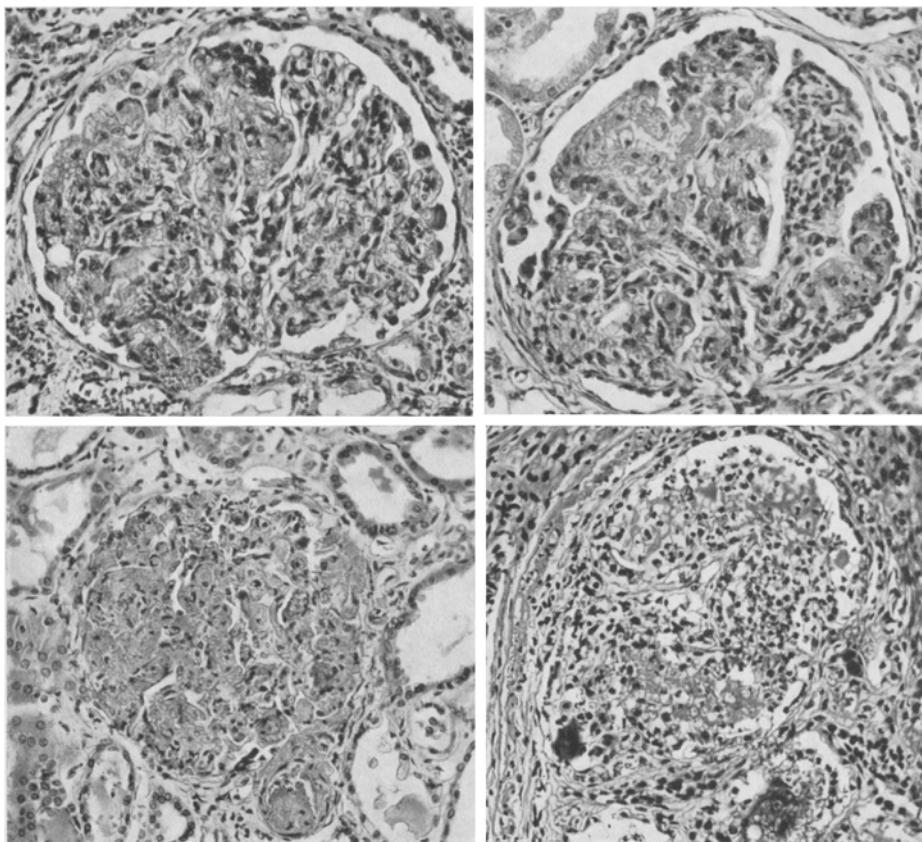


Abb. 36. Verschiedene Stadien der Auflösung (Histolyse) der Glomerulusschlingenwand (siehe Text).

Es handelt sich um die *Auflöckerung und Auflösung der nicht häutig differenzierten Grundsubstanz* der Glomerulusschlingen.

Die Glomeruli sind eher vergrößert als verkleinert. Schlingenlichtung eng, oft aufgehoben. Vielfach hat man den Eindruck, daß in den Endothelzellen Schatten von roten Blutkörperchen liegen und auch die gelegentliche Anwesenheit von altem Pigment könnte für eine Erythrophagie sprechen. Die Hauptveränderung tritt auch hier besonders deutlich im *Mallory*-Schnitt hervor. Die Bindegewebsachse der Schlingen ist verstärkt, sie stellt ein filziges, mit Flüssigkeit vollgesogenes Gewebe dar. Überdies tritt an Schlingen, die am gesunden Glomerulus nie andere

Teilstrukturen als Deckzellen, Grundhäutchen und Endothelzellen erkennen lassen, zwischen Endothel und Grundhäutchen eine fädig-körnige, *Mallory*-blau- oder schmutzigblaue Masse hervor (s. Abb. 36). Sie gleicht in jeder Hinsicht der aufgelockerten subendothelialen Grundsubstanz der Arteriolen. Im Hämatoxylin-Eosinschnitt erscheint sie mehr körnig, bei Sudanfärbung ist sie mit Fett reichlich bestäubt.

Das Wesentliche dieses Befundes liegt darin, daß bei unversehrtem Grundhäutchen hier eine nicht häutig differenzierte subendotheliale Grundsubstanz sichtbar wird. Sie ist aufgelockert, mit Flüssigkeit durchtränkt, vermehrt, unter Umständen aufgelöst. Die Endothelzellen ragen knopfartig in die Lichtung, die Deckzellen sind gestreckt oder geschwunden. Dabei erscheinen die Schlingen, wie beim Kollaps, vielfach stärker aufgerichtet und durch den vom Grundhäutchen umspannten vermehrten Inhalt gestreckt.

Wie bei den Arteriolen können die Veränderungen auch hier so hochgradig sein, daß nur ein *Mallory*-blau gefärbtes Feld übrigbleibt, das die Form einer Schlinge zeigt, ohne Deck- oder Endothelzellen (s. Abb. 36a). An noch schwereren Graden ist auch das Grundhäutchen untergegangen, die Schlingen verlieren damit ihre Umrißbegrenzung, die aufgelösten Massen konfluieren zu läppchenartigen Bezirken (s. Abb. 36 b und c). Fibrin fehlt. Dieses Bild wird gewöhnlich als *Schlingennekrose* bezeichnet.

Die geschilderten Zustandsbilder stellen keine Dauerformen dar. Es ist möglich, daß sich die weniger schweren Grade wieder zurückbilden und daß der Kollaps ein Rückbildungsstadium leichter Grade darstellt. Andererseits sieht man Bilder, die an eine allmähliche Schrumpfung des Schlingenknäuels denken lassen ohne daß sich stärkere Zellwucherungen anschließen (s. Abb. 37a). Bei schwerer Grundsubstanzauflösung pflegen jedoch zellige Wucherungen aufzutreten (s. Abb. 37b). Wenn wir sie vorläufig als Organisationserscheinungen bezeichnen, so sei damit der späteren histogenetischen Deutung nicht vorgegriffen. Es finden sich hier die gleichen Veränderungen, die wir bei der Auflockerung und Auflösung der subendothelialen Grundsubstanz der Arteriolen und kleinen Arterien geschildert haben. An den zelligen Wucherungen beteiligen sich sowohl die Deck- als auch die Endothelzellen, jene in Form unregelmäßiger Wucherungen, mit Aufnahme von Fett und Zerfallsstoffen, diese in Form von knospen- oder kappenartigen Wucherungen oder auch von zusammenhängenden Überzügen über die Oberfläche läppchenartig zusammengetretener Schlingenbezirke. Auch das Kapselepithel kann örtlich gewuchert sein; dabei weist es nicht selten die von *Fahr* erwähnten und im Sinne einer Toxinschädigung gedeuteten hyalinen Tropfen auf. Brückenartige Verbindungen zwischen Deckzellen und Kapselepithel sind häufig. Die beschriebenen Veränderungen können gleichmäßig das ganze Nierenkörperchen, wie auch nur einzelne Schlingen betreffen. Die Organisationsvorgänge führen nicht zur Ausbildung neuer bluthaltiger Capillaren, sie scheinen vielmehr in fibröser Vernarbung zu enden.

Das Bild der Auflockerung der subendothelialen Grundsubstanz der Glomerulusschlingen entspricht also in jeder Hinsicht dem der Intimagrundsubstanzauflöckerung der Arteriolen und kleinen Arterien. Diese, am gesunden Nierenkörperchen nicht sichtbare lockere Grundsubstanz kann sehr reichlich werden, wie bei den Arteriolen stark verfetten und weiterhin unter Umständen sehr lebhaft zellige Organisationsvorgänge aufweisen. Es entsteht das Bild der Glomerulitis.

An der fibrösen Glomerulusvernarbung können auch *Kapselveränderungen* einen stärkeren Anteil haben.

In seltenen Fällen ist die Veränderung an der Kapsel ausgedehnter als am Schlingenknäuel. Darauf haben *Tschistowitsch*, *Herzheimer*, *Fahr*, *E. Roth* aufmerksam gemacht, allerdings bei Fällen mit gewöhnlicher Arteriosklerose.

Wenn es auch richtig ist, daß die innere Glashaut und die äußere Faserhülle der Glomeruluskapsel zusammengehören (s. v. *Möllendorff*), so kommt nach den hier zu beobachtenden krankhaften Veränderungen den einzelnen Lagen doch eine

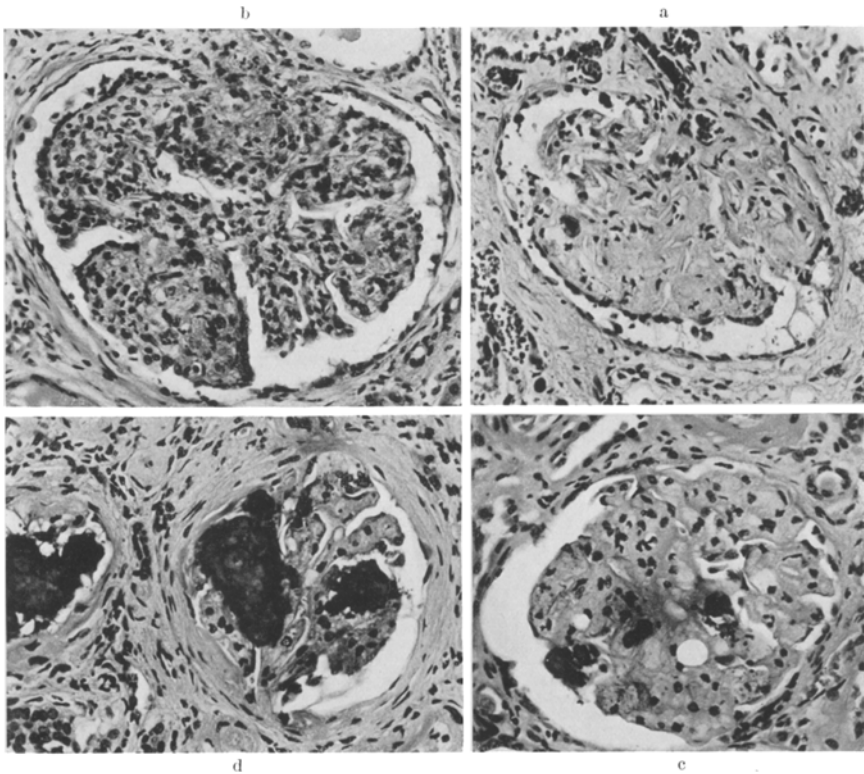


Abb. 37. Verschiedene Stadien der Abheilung oder regressiven Umwandlung der Glomerulusschlingen nach Histolyse. a Schrumpfung und hyaline Umwandlung der aufgelösten Schlingenwand mit belagartiger Wucherung der Deckzellen. b Glomerulitis nach Histolyse mit läppenartiger Konfluenz der gelösten Wandmassen. c Schrumpfung und hyaline Umwandlung der histolytisch veränderten Schlingenwand; Verkalkung, ausgefallenen Fibrins. d Wie c, nur ausgedehntere Verkalkung der Fibrinmassen.

jeweils eigene Pathologie zu. Die Anfangsstadien der hier in Rede stehenden Kapselerkrankung bestehen darin, daß zwischen Kapsel epithel und Glashaut eine feinfädig-faserige, lockere, *Mallory*-blaue, fettbestäubte Grundsubstanz sichtbar wird. In ihr können verästelte oder spindelige Bindegewebszellen und Fasern mit den färberischen Eigenschaften kollagener Fasern auftreten (s. Abb. 37a und d). Äußerst selten sind elastische Fasern (s. Abb. 37b). Die gewöhnlich an Glomerulusnarben vorhandenen elastischen Fasern gehören der äußeren Faserhülle an. Die Glashaut kann unverändert, zart, *Mallory*-blau sein oder die später zu erörternde hyaline Aufquellung (s. Abb. 37a und d) zeigen. Unter Umständen erreicht die genannte Kapselverdickung sehr hohe Grade. Es handelt sich bei ihr nicht um einen Vorgang, der eine

primäre Volumenverminderung des Schlingenknäuels ausgleicht. Denn diese Art Kapselverdickung ist keineswegs eine notwendige Begleitveränderung des schrumpfenden Glomerulus. Überdies ist der Umfang der Kapsel nicht nur nicht verkleinert, sondern absolut vergrößert. Die Ausbuchtung nach außen kann sogar sehr hohe Grade erreichen. Gewöhnlich ist dies an dem, dem Vas afferens gegenüberliegenden Pol der Fall. Es entstehen dann Bilder (s. Abb. 38d), in denen der Glomerulus gleichsam eine Kappe nach Art einer phrygischen Mütze trägt.

Diese Kapselverdickung ist von der bekannten halbmondförmigen Kapselepithelwucherung grundverschieden. Das Epithel geht bei ihr sogar häufig zugrunde. Wie an den Glomerulusschlingen tritt hier einwärts von der Glashaut und unter dem Epithel eine lockere Grundsubstanz auf, die an der Kapsel gesunder Nierenkörperchen nicht erkennbar ist. Nach dem färberischen Verhalten, nach der Neigung zur Verfettung und nach den an ihr vorkommenden Organisationsvorgängen ist diese Kapselveränderung den Befunden an die Seite zu stellen, die wir als Grundsubstanzauflockerung bei den Arteriolen und kleinen Arterien geschildert haben.

Eine weitere Art von Glomerulusveränderungen entspricht der *hyalinen Degeneration* der Arteriolen. Sie ist bei der malignen Nephrosklerose überaus selten, und wenn sie vorhanden ist, zumeist nur an einzelnen Schlingen zu finden.

Am Grundhäutchen der Glomerulusschlingen finden sich spindelige, knopfförmige oder mehr gleichmäßig breite Verdickungen, die im *Mallory*-Schnitt wolkig-schlierig gelblichblau oder homogen gelblich gefärbt sind. Außerhalb dieser Stellen ist das Grundhäutchen zart und blau gefärbt, es geht in die verquollenen Strecken kontinuierlich über. Im Sudanschnitt wird an den aufgequollenen Abschnitten nur selten Fett vermißt. Das Endothel und die Deckzellen können erhalten sein, die Lichtung der Schlingen ist gewöhnlich eingeengt. Bei hochgradiger Verquellung, die dann oft mehrere Schlingen befällt, sind auch die Zellen zugrundegegangen. Der Glomerulus ist dann gewöhnlich blutleer.

Sehr häufig findet sich diese Grundhäutchenkrankung mit der vorhin erwähnten Auflockerung der nicht häutig differenzierten Grundsubstanz vergesellschaftet.

Beide Veränderungsformen sind im *Mallory*-Schnitt durch die verschiedene Färbung deutlich voneinander zu trennen. Überdies ist die lockere Grundsubstanz mehr grobtropfig, das Grundhäutchen mehr homogen verfettet (s. Abb. 38e). Die Schlingenlichtung ist gewöhnlich aufgehoben. Sofern zellige Organisationsvorgänge auftreten, ergreifen sie nur die lockere Grundsubstanz, nicht das hyalin verquollene Schlingengrundhäutchen.

In gleicher Weise wie an den Glomerulusschlingen kommt auch an der Glashaut der Kapsel eine hyaline Degeneration vor.

Man findet spindelige oder knopfförmige *Mallory*-gelbblaue oder gelbe Verdickungen (s. Abb. 38a) und weiterhin mehr gleichmäßig breite, nur geringfügige Verbreiterungen. Aber auch ohne nennenswerte Verdickung kann das Grundhäutchen bei *Mallory*-Färbung unter Umständen im ganzen Umfangbereich gelb gefärbt sein. Der Unterschied gegenüber der immer blau gefärbten aufgelockerten subepithelialen Grundsubstanz, wie auch gegenüber der äußeren Faserhülle tritt dann besonders deutlich hervor (s. Abb. 38d).

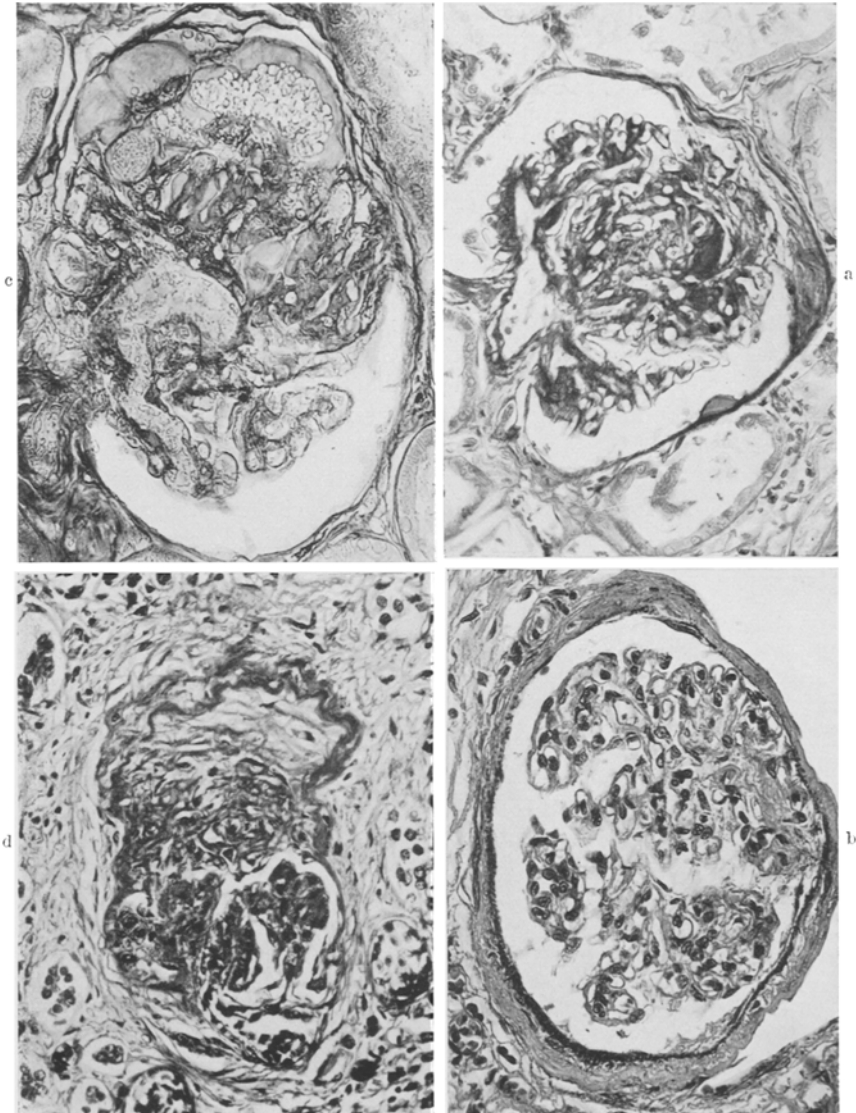


Abb. 38. a Knopfförmige hyaline Verquellung der Glashaut der Glomeruluskapsel; am oberen Pol (rechts) Auflockerung der subendothelialen ungeformten Grundsubstanz. b Bildung elastischer Substanz im Bereiche der subepithelialen Grundsubstanz der Kapsel, Kollaps der Schlingen mit Auflockerung der Grundsubstanz und des Bindegewebes der Schlingenachse. c Hyaline homogene Verquellung (und diffuse Verfettung) des Grundhäutchens einzelner Schlingen (siehe besonders oben); stärkste Auflockerung und tropfige Verfettung der subendothelialen Grundsubstanz. d Starke Ausbuchtung der Glomeruluskapsel; Auflockerung der subepithelialen Grundsubstanz und hyaline Verquellung sowie Schlingelung der Glashaut. Die Kapsel sitzt dem Glomerulus kappenartig auf wie eine phrygische Mütze.

Seltener als diese hyaline Grundhäutchenverquellung ist eine pinselartige Aufsplitterung. Von ihr ist schwer zu sagen, ob sie die Glashaut betrifft oder ob es sich hier nur um eine die Glashaut maskierende Auflockerung der undifferenzierten Grundsubstanz handelt.

Eine weitere Form von Glomeruluserkrankungen entspricht im wesentlichen der sog. *spezifischen Veränderung* der Arteriolen und kleinen Arterien.

Der häufigste Befund ist die einfache Fortsetzung der entsprechenden Veränderung am Vas afferens auf das Schlingenwurzelgefäß (s. Abb. 23). Der Umfang der Capillaren ist stets beträchtlich vergrößert. Gelegentlich sieht man füllhornartige Bilder (s. Abb. 23c). Endothel und Grundhäutchen sind zugrunde gegangen, die Schlingenwandung ist mit Fibrin überzogen; vielfach füllt es als grobbalkige Masse die erweiterte Lichtung (s. Abb. 23a). Im Kapselraum häufig Blut und Fibrinmassen. Soweit einzelne Schlingen nicht in dieser Weise verändert sind, können sie verschiedene Grade der vorher erörterten Befunde aufweisen. Ist die sog. spezifische Veränderung augenscheinlich frisch, so sind die übrigen Glomeruluschlingen überaus häufig mehr oder weniger stark erweitert und blutüberfüllt, gelegentlich seeartig weit. Vielfach ist dem Blut auch geronnenes Plasma beigemengt.

Dieses Zustandsbild leitet zur prästatischen oder statischen Blutüberfüllung des Glomerulus über. Sie ist besonders häufig an solchen Nieren, die auch frische Fibrinabscheidungen an der Arteriolenwand aufweisen. Wir haben Grund zu der Annahme, daß die Prästase oder Stase der Glomerulusschlingen ein Vorstadium der sog. spezifischen Erkrankung ist. Ihm schließen sich Blutungen in den Kapselraum oder auch Fibrinabscheidung in der Lichtung an, bei schwererem Grade Zerreißen des Endothels und Grundhäutchens usw. Ob aus der Prästase auch die Auflockerung der subendothelialen Grundsubstanz oder der Kollaps hervorgeht, läßt sich mit Sicherheit nicht sagen.

Das weitere Schicksal der „spezifisch“ veränderten Glomeruli ist das gleiche wie das der entsprechend erkrankten Arteriolen. Man findet schon in Stadien, bei denen jede Organisation fehlt, oder nur reichliche Kerntrümmer zu finden sind, Fettablagerungen, in älteren Stadien auch Fettkörnchenzellen. Vorhandene Fibrinmassen können gelegentlich verkalken (s. Abb. 37c und d). Die sehr stark veränderten Schlingen verfallen häufig der völligen Auflösung (s. Abb. 36). Dabei kann das Gesamtgebiet des Nierenkörperchens von Kerntrümmern überschwemmt sein, denen unter Umständen auch Leukocyten beigemengt sind. Die Organisationsgänge gehen in erster Linie von den weniger geschädigten Deck- und Endothelzellen aus, auch das Kapselepithel kann sich daran beteiligen. Die weiteren Einzelheiten sind als Glomerulitis bekannt und bedürfen keiner erneuten Beschreibung.

Die Übereinstimmung der spezifischen Glomerulusveränderungen mit denen der Arteriolen und kleinen Arterien ist also weitgehend. Wie dort scheint auch hier das erste eine starke Erweiterung mit Untergang innerer Wandschichten und ein Blutaustritt, besonders aber ein Austritt und eine in der Lichtung vor sich gehende Abscheidung von Fibrin zu sein. Das Weitere sind rückläufige, Abbau- und Organisationsvorgänge.

Es bleiben noch die *Beziehungen zu erörtern, die zwischen den verschiedenen Glomerulusveränderungen und den Befunden an der vorgeschalteten arteriellen Strombahn bestehen.*

Dem kollabierten Glomerulus ist am häufigsten eine Arteriole vorgeschaltet, die eine Lichtungseinengung infolge lockerer Vermehrung der subendothelialen Grundsubstanz zeigt. Aber die Arteriolen können auch die schwereren Grade der

zelligen Endarteriitis mit Aufhebung der Lichtung, weiterhin die sog. hyaline Degeneration und schließlich auch die „spezifischen“ Veränderungen aufweisen, ohne daß das Schlingenwurzelgefäß gleichsinnig erkrankt wäre. Liegt eine „spezifische“ Arteriolenveränderung vor, dann zeigt sie jedoch stets Befunde, die auf ein höheres Alter hinweisen. Eine völlig unversehrte vorgeschaltete Arteriole ist sehr selten.

Ähnlich verhält es sich mit der stärkeren Auflockerung der capillären Grundsubstanz und der bindegewebigen Schlingenachse. Am häufigsten besteht an der zugehörigen Arteriole die gleichartige Auflockerung der subendothelialen Grundsubstanz. Aber sie weist nicht selten auch das Bild der spezifischen Veränderung oder ihrer Folgezustände auf.

Die allgemeine Prästase des Glomerulus kann einmal mit einer, und zwar stets frischen „spezifischen“ Arteriolenveränderung vergesellschaftet sein, oder es findet sich an den vorgeschalteten Arteriolen nur eine starke Erweiterung, ohne daß sich mit Färbemethoden eine Wandschädigung erkennen ließe. Auch die weiter hiluswärts gelegene Arterienstrecke kann dann unversehrt sein. Häufiger aber liegt herzwärts von der glomerulusnahen erweiterten Arteriole eine Gefäßstrecke mit starker Lichtungseinengung, bedingt durch eine beträchtliche Intimaverdickung.

All dies gilt auch für die Glomeruli mit frischen „spezifischen“ Schlingenveränderungen. Die gleichsinnige Erkrankung der zuführenden Arteriole ist hier der häufigste Befund. Wenngleich auch hier die noch weiter herzwärts vorgeschaltete Arterienstrecke gewöhnlich eine starke Intimaverdickung und Lichtungseinengung aufweist, so sei doch ausdrücklich betont, daß sich an diesem weiter herzwärts vorgeschalteten Abschnitt der Lappchenarterie gelegentlich auch nichts Krankhaftes auffinden lassen kann. Das ist indessen um so seltener der Fall, je älter die „spezifischen“ Arteriolen- und Glomerulusveränderungen sind, d. h. je mehr Organisationsvorgänge an ihnen nachzuweisen sind.

Die Beziehungen, die zwischen den Befunden am Glomerulus und denen an der vorgeschalteten Arterienstrecke bestehen, sind insgesamt die gleichen, die zwischen den verschiedenartig veränderten Arteriolen und den hiluswärts davon gelegenen Strombahnabschnitten zu finden sind.

#### *Die übrigen Organgewebsveränderungen.*

In selteneren Fällen sind in der Niere ausgedehntere Gewebsabschnitte von gehörigem Bau. Häufiger sind Nieren, an denen man nach völlig unversehrten größeren Gewebsbezirken vergeblich sucht.

Im Vordergrund stehen die Veränderungen, die zur Schrumpfung der Niere führen. Der Gesamtvorgang ist vielfach mit dem Ausdruck „Umbau“ gekennzeichnet worden. Jores (1916) verglich die Schrumpfungsvorgänge der Niere mit denen bei der Lebercirrhose und Arteriosklerose. Zur Kennzeichnung des Gesamtvorganges schlug er die Bezeichnung Metallaxie vor. Er stellte in den Vordergrund, daß es bei gewissen Organerkrankungen nicht immer möglich oder notwendig sei, einen einzigen Teilvorgang als primär herauszuschälen; bei der Vergesellschaftung von Atrophie und Degeneration des Parenchyms mit entzündlicher Wucherung des interstitiellen Bindegewebes, mit Hypertrophie und Hyperplasie bestimme erst die Gesamtheit den Charakter der Organerkrankung.

Für die Nierenerkrankungen hat sich diese Betrachtung wenig eingebürgert. Das Bestreben, das komplexe Geschehen in Einzelvorgänge aufzulösen und die Organerkrankung nach einem primären Einzelvorgang zu benennen, beherrscht nach wie vor die Einteilungen der Nierenerkrankheiten.

Die maligne Nephrosklerose wird von allen Untersuchern als eine primär vasculäre Nierenerkrankung anerkannt. Die Befunde außerhalb der Arterien und Glomeruli werden jedoch nicht einheitlich als unmittelbare Folgen der Gefäßerkrankungen gewertet.

Ein Teil der Untersucher nimmt an, daß die Veränderungen am Kanälchenapparat vom Glomerulus als Teilsystem der Harnbereitung abhängig seien; die Kanälchenatrophie beruhe auf Inaktivitätsatrophie, ihre Hypertrophie sei die Folge ihrer Mehrbeanspruchung (Schrifttum siehe *Jores* und *Hartmann*). *Fahr* sieht in der Kanälchenatrophie in erster Linie eine Folge mangelnder Blutversorgung (s. auch *Stoerck* und *Stämmeler*), in der hyalin-tropfigen Degeneration eine unmittelbar am Kanälchenepithel angreifende Toxinwirkung, in der Oberflächenvergrößerung der Kanälchen einen Ausgleichsvorgang. Die Veränderungen am Interstitium werden als Ausgleichswucherung, als reparative Entzündung mit mehr oder weniger großer Selbständigkeit (*Fahr*) oder mit den Kanälchenveränderungen zusammen als Wirkung eines peristatischen Zustandes der terminalen Strombahn (*Ricker*) aufgefaßt.

Hervorzuheben ist zunächst, daß man Kanälchenatrophie, Auflockerung und absolute Vermehrung des interstitiellen Stützgewebes, manchmal mit capillärer Hyperämie gesetzmäßig miteinander vergesellschaftet anzutreffen pflegt.

Der Befund ist am stärksten in kleineren Bezirken ausgeprägt; bei reichlichen derartigen Schrumpfungsherden findet sich auch ein diffuser, an sich aber schwächer sklerosierender Prozeß. Man kann Bezirke antreffen, an denen bei weitgehender Atrophie der Kanälchen und beträchtlicher Vermehrung des Stützgewebes unter Umständen sämtliche Glomeruli mit Blut gefüllt sind. Die Kanälchen können also zweifellos zugrunde gehen oder atrophisch werden, ohne daß die Glomeruli verödet sind.

Dieser Befund der einfachen Nephrosklerose wird durch weitere Veränderungen noch ergänzt.

Die Hauptstücke können im Bereich inselartiger Bezirke vergrößert sein, ihre Epithelien sind dann gewöhnlich hoch, ihr Protoplasma enthält nicht selten hyaline Tropfen, in der Lichtung können Blut, Fibrin, eiweißreiche Flüssigkeit, verfettete oder gar verkalkte Epithelien liegen. Von diesem Zustandsbild bis zur völligen Epithelnekrose finden sich alle Übergänge.

Oder die Hauptstücke sind stärker erweitert. Die Lichtung ist buchtenreich, manchmal finden sich adenomartige Bilder. Dabei kann das Epithel gelegentlich so flach sein, daß die betreffenden Kanälchenabschnitte nur noch aus der Lagebeziehung zu den Glomeruli als Hauptstücke zu erkennen sind. Manchmal sehr reichlich vorhandene Kernteilungsfiguren zeigen an, daß hier regenerative Epithelneubildungen vor sich gehen. Auf eine eingehendere Darstellung der zur Hyperplasie gehörenden Teilbefunde kann unter Hinweis auf *Jores* und *Hartmann* sowie *Fahr* verzichtet werden.

Ausführlicher geschildert sei hier nur ein Befund, der wegen der Analogie zu den Gefäßveränderungen beachtenswert ist. Es handelt sich

um die hyaline Degeneration der Basalmembran, wie sie von *Ribbert*, *Tschistowitsch* beschrieben wurde, und um die Auflockerung der subepithelialen Grundsubstanz. Bei der malignen Nephrosklerose sind diese Veränderungen zwar nur selten zu beobachten, häufiger sind sie bei der gewöhnlichen Arteriosklerose.

Sie sind am stärksten an den Schleifenabschnitten des Kanälchensystems ausgeprägt. Die ersten Vorgänge scheinen in einer gleichmäßigen oder vielfältig-örtlichen und dann oft rosenkranzartig aussehenden Verquellung der Basalmembran zu bestehen. Sie ist im *Mallory*-Schnitt seltener blau, häufiger gelblichblau oder rein gelb gefärbt. Zu dieser Grundhäutenveränderung tritt eine subepitheliale

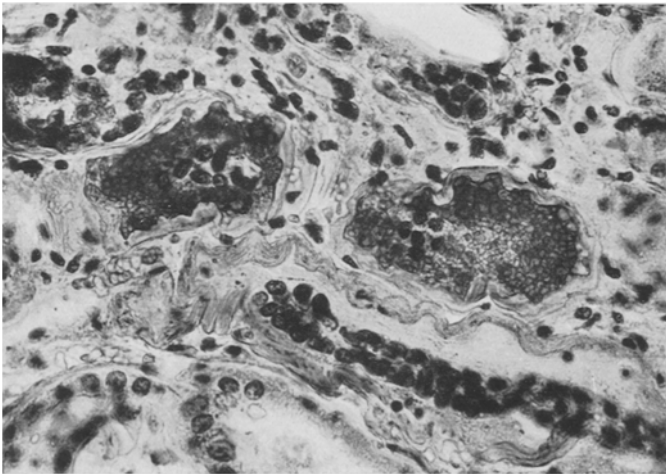


Abb. 39. Hyaline Verquellung und blasse diffuse Verfettung der Basalmembran der Harnkanälchen, großtropfige Verfettung der aufgelockerten subepithelialen Grundsubstanz. Epithelien atrophisch, häufchenartig in die Lichtung gerückt.

Grundsubstanz, die an gesunden Kanälchen nicht sichtbar ist. Sie ist im *Mallory*-Schnitt zartblau, feinfädig-faserig, im Sudanschnitt tropfig, dunkelgelb, während die verquollene Basalmembran blaßgelb homogen aussieht (s. Abb. 39). In der lockeren Grundsubstanz treten ästige Bindegewebszellen auf und später kollagene Fasern. Der Kanälchenumfang bleibt erhalten, die Lichtung verengt sich. Bis zu ihrem Verschuß können die Epithelien am Leben bleiben, nur ihr Protoplasma nimmt an Menge ab. An den Hauptstücken ist diese Veränderung nur sehr selten zu beobachten.

Als zweite Form von Organgewebsveränderungen findet sich an der Niere eine kleinherdige hämorrhagische oder anämische Infarzierung (s. Abb. 40); darauf hat schon *Stern* hingewiesen.

Es sind also zwei Veränderungsarten am Nierengewebe zu beobachten: bezirkförmige, in schwächeren Graden auch diffus ausgeprägte sklerosierende Prozesse; hierbei lockert sich das interstitielle Stützgewebe auf und vermehrt sich, oft ist es hyperämisch, das epitheliale Parenchym geht auf dem Wege der Atrophie allmählich zugrunde; überdies finden sich

Zeichen von Hypertrophie und Hyperplasie der epithelialen Bildungen, die aber nicht selten der Degeneration verfallen. Die andere Form besteht in kleinen akuten Infarkten. Beide Veränderungsarten stehen augenscheinlich in Abhängigkeit von den versorgenden Gefäßen, d. h. sie haben *angiosphärischen* Charakter.

Von den *Befunden an den übrigen Organen* durfte eine weitergehende grundsätzliche Übereinstimmung mit den Veränderungen der Niere keineswegs ohne weiteres erwartet werden; dennoch lassen sich auch an ihnen die an der Niere beobachteten zwei Veränderungsformen wiederfinden.

Wie an der Niere sind auch an den anderen Organen die kleinen Infarkte keineswegs häufig. An einzelnen Organen können sie jedoch gelegentlich sehr ausgedehnt sein. An der Milz hat das dann vorliegende Bild seine eigene Bezeichnung erhalten: Fleckmilz.

*Feitis, Meuret, Lubarsch, Nicod, Adolphs, Rake* haben über derartige Befunde berichtet. Es handelt sich bei ihren Fällen um 39, 60, 31, 46, 44, 52, 38, 48, 53, 57, 11, 44 und 52 Jahre alte Menschen. In all diesen Fällen war die Milzveränderung mit einer schweren Nierenerkrankung vergesellschaftet. Übereinstimmend heben die Untersucher das Vorhandensein schwerer Arterien- bzw. Arteriole Veränderungen hervor. *Lubarsch* spricht von einer arteriosklerotisch-autotoxischen Form, die er einer toxisch-thrombotischen Form gegenüberstellt. Letztere gleiche den Befunden bei Eklampsie, wie *Geipel* und *Matthias* sie beschrieben hätten. *Meuret* und *Adolphs* (in 2 von ihren 3 Fällen) kennzeichnen ihre Fälle als maligne Nephrosklerose im Sinne *Fakrs*. *Klinger* beschrieb gleichartige Milzveränderungen bei Periarteriitis nodosa.

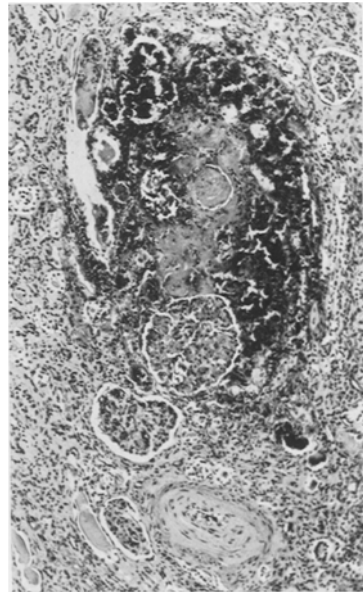


Abb. 40. Kleiner anämischer Niereninfarkt mit hämorrhagischem Saum.

Unter unseren 37 Fällen, bei denen die Milz durchweg vergrößert war, lagen 3mal infarktartige Veränderungen der Milz vor.

In 2 Fällen waren sie nur klein und vereinzelt; sie entsprachen gewöhnlichen anämischen Infarkten. In einem 3. Fall (S.-Nr. 985/32, 33 Jahre alt) lag indessen schon makroskopisch das ausgesprochene Bild der Fleckmilz vor (Abb. s. bei *Lubarsch*). Die histologischen Veränderungen gleichen weitgehend denen, die *Feitis* eingehend beschrieben hat. Völlig unversehrtes Milzgewebe war nur wenig vorhanden. Die dunkelrot erscheinenden Bezirke zeigen zumeist das Bild „hämorrhagischer Randzonen“: Blutüberschwemmung des Gewebes mit geringer Fibrinabscheidung, leichte Auflockerung der Reticulumfasern, Schädigung der Kerne. Indessen ist eine Abgrenzung einzelner Herde mit bestimmten Zonen nicht immer möglich. Die verschiedenen Veränderungsarten durchmengen sich regellos (s. Abb. 41). Neben und zwischen hämorrhagisch infarzierten Bezirken liegen im Absterben begriffene

Gewebsinseln mit breit verquollenem kernlosem Reticulum und Kerntrümmern in deren Maschen.

Von größerer und grundsätzlicher Bedeutung sind die Befunde an den makroskopisch grauweißlich aussehenden Flecken. *Feitis* bezeichnet sie als narbige ältere Veränderungen, die mit dem sonstigen Prozeß nichts zu tun hätten. Unseres Erachtens hängen sie jedoch durchaus mit dem Gesamtbefund zusammen. Sie stellen Milzgewebe dar, an dem unter Umständen alle Kerne und Zellen geschwunden sind und nur noch das faserige Stützgewebe übrigblieb (s. Abb. 42); es gleicht einem Milzgewebe, das wie in Verdauungsversuchen all seiner Zellen und Kerne beraubt ist. Dabei ist das stehengebliebene Gerüst nicht kollabiert. Die Maschen und Sinus



Abb. 41. Histologisches Übersichtsbild der Fleckmilz.

sind vielmehr gehörig weit, wie ja auch makroskopisch die Milz keineswegs geschrumpft ist. Die Reticulumfasern und Sinusgrundhäutchen sind zumeist zart und scharf gezeichnet, nur sind sie von einer lockeren undifferenzierten, aufgequollenen Grundsubstanz begleitet (s. Abb. 42). Diese kann stellenweise die Maschenräume ausfüllen, doch ist sie hier von Ödemflüssigkeit nicht mit Sicherheit zu trennen. Liegen in solchen Maschen rote Blutkörperchen, so sind sie zumeist vergrößert, aufgequollen, scharf konturiert, verunstaltet und vielfach ausgelaugt (s. Abb. 42). Anscheinend vermag diese Veränderung in eine Organsklerose überzugehen. Die an solchen Bezirken vorhandenen kleinen Arterien zeigen eine Auflockerung der Grundsubstanz von Intima und Media und sind verengt oder verschlossen. Ihr Grundhäutchen bzw. ihre *Elastica interna* ist grob geschlängelt, nicht selten hyalin verquollen. Die kleinen Venen können erweitert und stark blutüberfüllt sein. Von diesem Bild bis zur ausgesprochenen hämorrhagischen Infarzierung lassen sich verschiedene Zwischenstufen finden, ebenso zum anämischen Infarkt. Hierbei bleiben aber die Reticulumfasern nicht mehr zart, sie quellen vielmehr auf (s. Abb. 43), eine Trennung von Fasern und undifferenzierter Grundsubstanz ist dann nicht mehr möglich.

An den Venen fällt zumeist die starke Erweiterung, an den Arterien die Verengerung der Lichtung auf. Bei beiden kann bälkiges Fibrin oder ein ausgesprochener Thrombus in der Lichtung vorhanden sein. Die Arterien, insbesondere die

Balkenarterien, zeigen alle Stadien des Formenkreises der Auflockerung der sub-endothelialen Grundsubstanz oder ihrer Folgezustände (s. Abb. 41); insbesondere finden sich Bilder, die der produktiven Endarteriitis oder der obliterierenden Endarteriitis der Gliedmaßenschlagadern entsprechen. Weiterhin sind die „spezifischen“ Gefäßveränderungen zu beobachten. Erwähnt sei noch, daß unabhängig von den gefäßbedingten Milzveränderungen an den Follikeln nicht selten Verquellungen der Reticulumfasern und auch Fibrinabscheidungen vorhanden sein können.

Das grundsätzlich Bedeutsame an der hier vorliegenden Organerkrankung scheint uns darin zu liegen, daß auch in der Milz ein langsamer Parenchymschwund (Entparenchymisierung) mit Auflockerung des Stützgewebes und Übergang in Organsklerose vorkommt. Außerdem finden sich anämische Infarkte. Die Befunde entsprechen denen, die wir an der Niere und (s. S. 72/74) am Herzmuskel beschrieben haben.

Nicht minder auffällig ist ein einmalig erhobener Befund an der *Leber*. Er wurde in dem gleichen Falle beobachtet, in dem sich auch die Fleckmilz vorfand.

Die Leber zeigte an der Oberfläche und auf dem Schnitt dunkelbraunrote, unregelmäßig gestaltete, leicht zurückgesunkene Stellen, die nach Art landkartenähnlicher Sprenkelungen miteinander zusammenhängen (s. Abb. 44). Sie glichen den Befunden bei der Ek-lampsieleber.

Auch histologisch entsprachen die Veränderungen denen der Ek-lampsie. Schon an dem makroskopisch kaum verändert erscheinendem Gewebe fällt die ungleichmäßige Weite der Capillaren auf. Sie enthalten vielfach nur wenig rote, dagegen nicht selten vermehrte weiße Blutzellen und eine geronnene eiweißreiche Flüssigkeit. Mit Annäherung an die braunroten Herde werden diese Veränderungen stärker (s. Abb. 45). Die Capillaren können seeartig erweitert sein, überreichlich unverehrte oder ausgelaugte rote Blutkörperchen oder geronnene zellfreie Flüssigkeit enthalten. Die Leberbälchen sind verschmälert, unter Umständen verfettet. Das Grundhäutchen der Capillaren bzw. das unter dem Epithel gelegene faserige Häutchen ist oft vom Epithel abgehoben, nicht selten aufgelockert oder gar zerrissen;



Abb. 42. Starke Vergrößerung eines blassen Fleckens der Milz. Das Milzgewebe wie in künstlichen Verdauungsversuchen seiner Zellen und Kerne beraubt; das stehengebliebene Gerüst nicht kollabiert; in den Maschen oder in Begleitung der Reticulumfasern eine grundsubstanzartige Masse oder ödematöse Flüssigkeit. Restliche Erythrocyten groß, gebläht, scharf konturiert, vielfach mißgestaltet.

dabei finden sich häufig *Mallory*-blaue dicke, kurze Bruchstücke. In der Capillarlichtung kann Fibrin vorhanden sein. An anderen Stellen ist bei weniger starker Capillarerweiterung das Grundhäutchen stärker geschlängelt und breit wie eine kollagene Faser. Je stärker die Capillaren verändert sind, um so schwerer ist die Schädigung des Leberepithels. Die Balken werden immer schmaler, nicht selten bleiben nur die Kerne noch übrig, oder das Protoplasma zerfällt, es löst sich auf. Was vom Lebergewebe übrigbleibt, ist ein entepithelialisiertes, mit

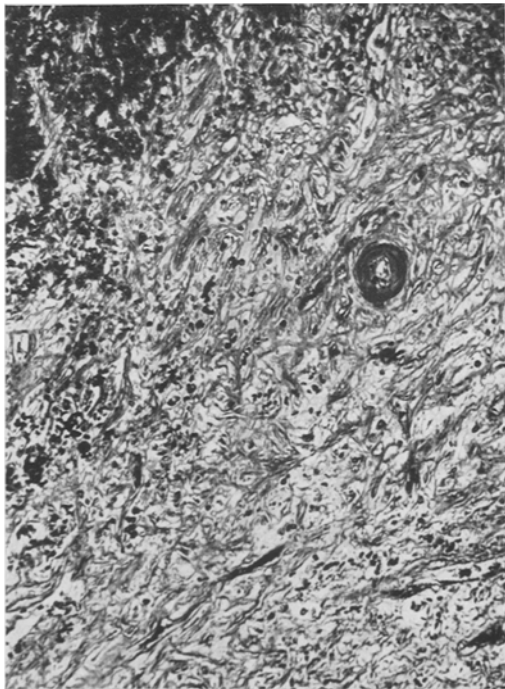


Abb. 43. Ähnliche Stelle wie in Abb. 42 abgebildet; nur sind hier die Reticulumfasern selbst stärker verquollen.

Flüssigkeit vollgesogenes Gerüst, das eine Sklerosierung erfahren kann. Während an den schwer geschädigten Stellen nichts darüber ausgesagt werden kann, ob die Veränderung im Zentrum oder in der Peripherie des Läppchens beginnt, tritt in weniger schwer veränderten Leberteilten deutlich eine Bevorzugung der Läppchenzentren hervor. An solchen Stellen ist gelegentlich auch ein gewisser Umbau vorhanden. Die Zentralvenen können dabei vermehrte kollagene Fasern aufweisen, die auch zwischen die angrenzenden Leberzellbalkchen ausstrahlen. An der *Glissonschen* Kapsel ist das Bindegewebe ebenfalls zu reichlich.

Die Arterien zeigen die gleichen Veränderungen wie an der Milz.

Die hier vorliegenden Leberveränderungen sind den Befunden bei der Fleckmilz als grundsätzlich gleichartig an die Seite

zu stellen. Gemeinsam ist beiden der mit Kreislaufstörung zusammenhängende Parenchymschwund. Die Lebererkrankung entspricht überdies den Veränderungen, wie sie bei der Eklampsie zu finden sind.

In einem anderen Fall fand sich an der Leber eine ausgedehnte fleckig verteilte Dissoziation der Leberzellen mit pericapillärem Ödem, sowie Schwellung und Wucherung der *Kupfferschen* Sternzellen. Stellenweise bestand eine stärkere capilläre Leukocytose und gelegentlich auch ein herdförmiger Zerfall der Leberzellbalkchen. Für sich allein würde dieser Befund für das vorliegende Krankheitsbild vielleicht nichts besagen, da er ja bei verschiedenartigen Grundkrankheiten vorkommt. In Zusammenhang mit den eben genannten schwereren Schädigungen könnte er jedoch nicht zufällig sein, sondern mit dem Grundleiden in Verbindung stehen.

Makroskopisch nicht weniger auffällig sind Veränderungen, die gelegentlich am *Pankreas* zu finden sind.

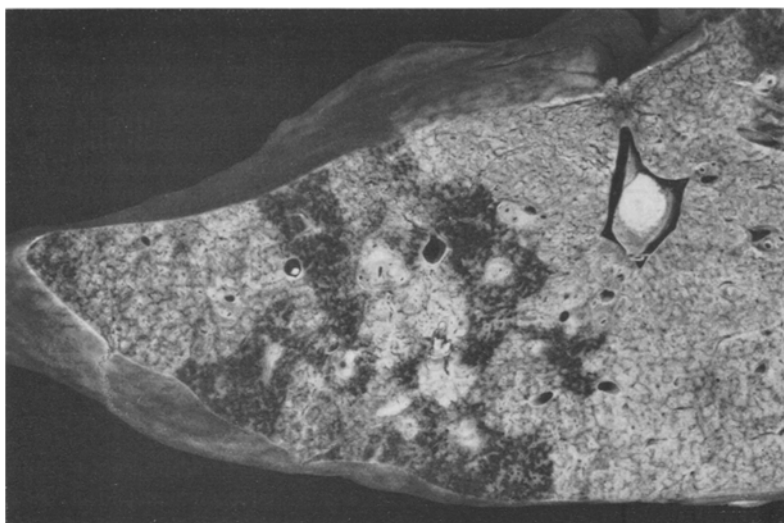


Abb. 44. Fleckleber (bei maligner Nephrosklerose) vom Aussehen der Eklampsieleber.

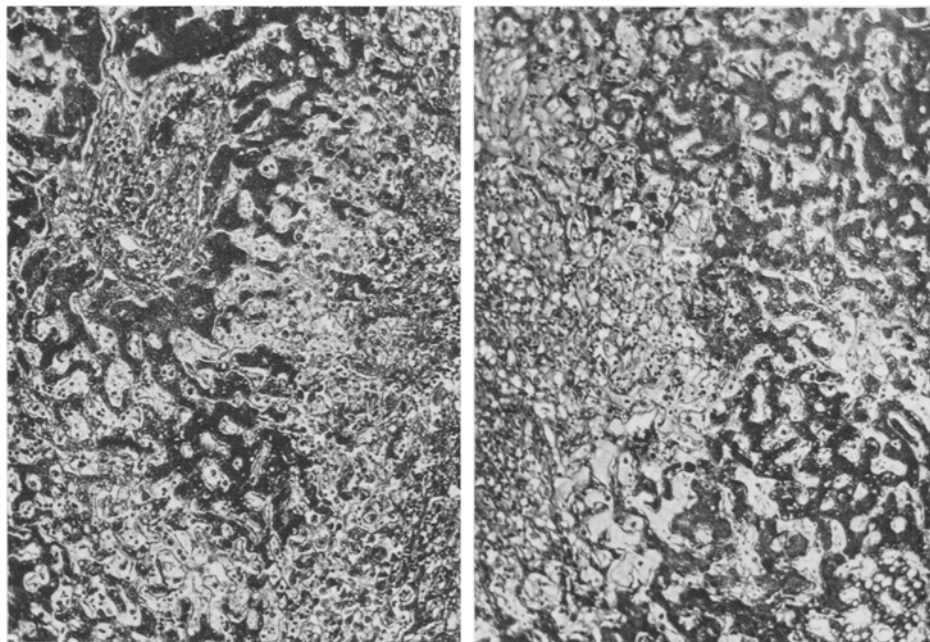


Abb. 45. Erweiterung der Capillarspalten mit intra- und pericapillärem Ödem; Verschmälerung der Leberzellbalkchen bis zum Schwund (Entepithelialisierung).

Es handelt sich einmal um anämische Infarktbildungen. Die Beobachtungen des Schrifttums darüber hat *G. B. Gruber* zusammengestellt (*Chiari, Beitzke, Rössle, Engel, Schreiber*). Bemerkenswert an diesen Fällen ist,

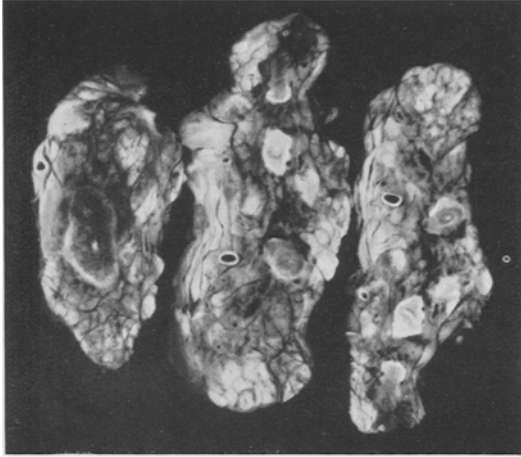


Abb. 46. Fleckpankreas.

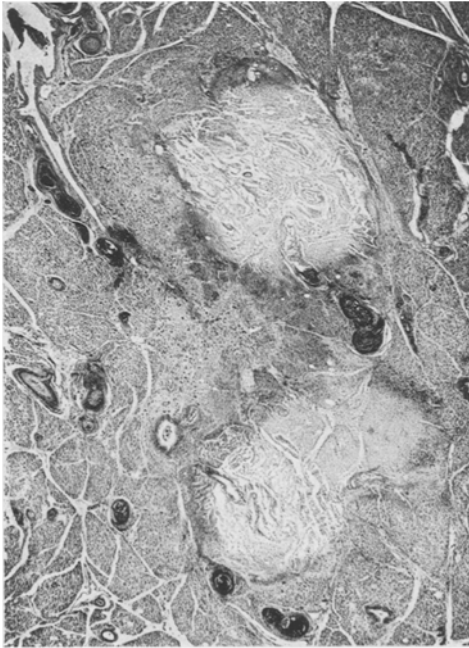


Abb. 47. Akute fleckförmige Pankreasnekrose.

daß 3 von ihnen Schrumpfnieren mit Herzhypertrophie betrafen (Alter: 45, 52, 27 Jahre), während der 4. Fall (*Beitzke*) mit einer Periarteriitis nodosa vergesellschaftet war. Die Pankreas- wie auch die Nierengefäße boten im Falle von *Chiari* das Bild einer proliferierenden Endarteriitis; in *Rössles* Fall, der einen Syphilitiker betraf, fand sich in der Nähe eines alten Infarkts ein völlig organisierter und schwach kanalisierter Arterienthrombus, während an Nieren, Gehirn, Milz und Leber eine hochgradige Sklerose der kleinen Arterien vorhanden war; im Fall von *Engel* (s. auch *Herxheimer*) bestand bei einer sog. progressiven Arteriosklerose im Sinne *Löhleins* das Bild einer Pankreatitis mit multiplen Nekrosen, an den Gefäßen Thrombosen und Wandveränderungen, die an Nekrosen denken ließen.

In einem unserer Fälle lag ein Bild vor, das, wenn man die Bezeichnung Fleckmilz zugrunde legt, als Fleckpankreas gekennzeichnet werden kann (s. Abb. 46).

Histologisch fanden sich infarktartige Nekrosen (s. Abb. 47) mit reichlichen Kerntrümmern und gelapptkernigen Leukozyten in der Randzone oder mit starker Blutüberschwemmung des ganzen Bezirkes oder der Randzone in 4 von 17 Fällen. Die Gefäßbefunde sind die gleichen, wie wir sie bei der Milz und Leber erwähnt haben.

Wie an der Milz sind aber auch am Pankreas nicht alle blassen, grauweißen Flecke anämische Nekrosen. Vielfach handelt es sich vielmehr um eine langsamer vor sich gehende fleckförmige

Entepithelialisierung. An Stellen weniger hochgradiger Veränderung ist das interstitielle Stützgewebe aufgelockert (s. Abb. 48, 49). Die einzelnen Fasern sind zum Teil zart und scharf gezeichnet, zum Teil von einer lockeren ungeformten Grundsubstanz (oder von Ödemflüssigkeit?) umhüllt (s. Abb. 49). Nicht selten ist es gerade die grundsubstanzartige Masse, die zwischen der umgrenzenden

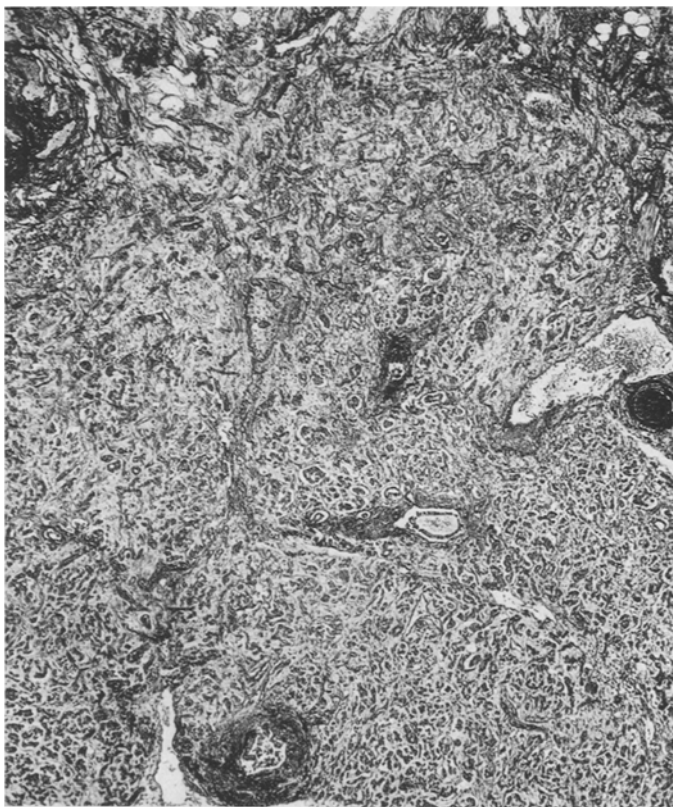


Abb. 48. Schnitt aus dem Pankreas bei langsamerem Parenchymschwund. Oben völlige Entepithelialisierung mit Hinterlassung des aufgelockerten Stützgewebes; nach unten zu geht die Veränderung in das Bild des atrophierenden Parenchymschwundes über.

Faser und dem Drüsenepithel liegt; das Drüsenepithel wird dadurch von der Unterlage abgehoben und liegt in Form eines zusammengedrängten Zellhaufens in der Mitte der Alveole (s. Abb. 49, vgl. auch Abb. 39). Das Protoplasma der Zellen ist dabei nicht selten vermindert, manchmal sogar ganz geschwunden, so daß nur die nackten Kerne noch übriggeblieben sind. Diese Parenchymveränderung ist an anderen Stellen unter Umständen bis zum völligen Schwund des drüsigen Gewebes gesteigert. Man sieht hier in den nicht kollabierten Räumen des Stützgewebes nur noch Reste von Kernen oder selbst diese nicht mehr. Die nach *Mallory* sich stark färbenden Bindegewebsfasern sind dann vielfach verbreitert, die lockere Grundsubstanz zwischen ihnen ist stärker aufgelöst, unter Umständen mit Fett beladen. Die Bindegewebskerne können vermehrt sein, doch hält sich diese

Vermehrung immer in engen Grenzen. In manchen Gebieten sind die Capillaren stark erweitert, die roten Blutkörperchen dabei oft ausgelaut. An solchen Stellen geht die langsamere Entparenchymisierung in das Bild des akuten hämorrhagischen oder anämischen Infarktes über.

Bemerkenswert ist auch hier, daß das Volumen des Organs nur wenig verkleinert ist. Die durch den Schwund des drüsigen Parenchyms entstehende Substanzverminderung wird durch die Auflockerung und Verbreiterung des Stützgewebes wieder weitgehend wettgemacht. Anscheinend geht das entepithelialisierte Gewebe später in Sklerose über.

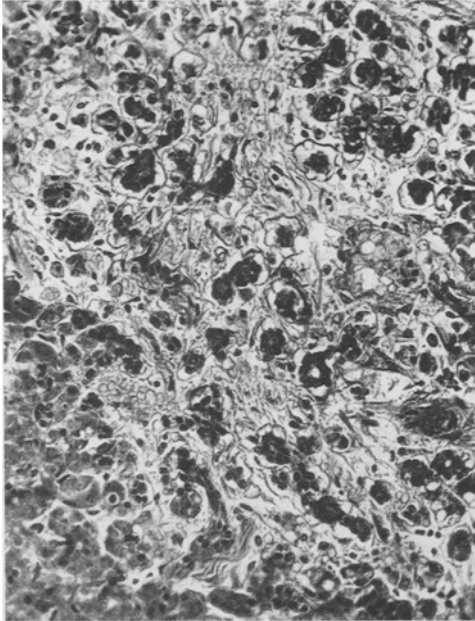


Abb. 49. Stärkere Vergrößerung bei Parenchymschwund des Pankreas. Wie an den Harnkanälchen (s. Abb. 39) bleibt die Faserhülle der drüsigen Alveole stehen; zwischen ihr und dem Epithel tritt eine lockere flüssigkeitsreiche Grundsubstanz (oder Ödem?) auf; die Epithelien rücken häufchenförmig im Alveolenzentrum zusammen.

Eingeschlossen in das atrophierende Drüsengewebe können kleinere und größere Gewebekomplexe liegen, die alle Merkmale der Hyperplasie zeigen. Gelegentlich (s. Abb. 50) kann man scharf begrenzte Gewebsinseln antreffen, an denen im Zentrum der höchste Grad der Histolyse, an der Peripherie eine Hyperplasie des Epithels vorliegt.

Die *Langerhansschen* Inseln bleiben von der genannten Schädigung nicht verschont. Man kann größere Pankreasabschnitte mit langsamem Parenchymschwund antreffen, ohne daß darin Inseln zu finden sind. Sie gehen also anscheinend rascher zugrunde als das übrige Parenchym.

Grundsätzlich entsprechen die hier erörterten Veränderungen des Pankreas denen der Niere, des Herzmuskels, der Milz und Leber.

In einem Falle fanden sich mehrfache *Verschorfungen der Dünndarmschleimhaut*.

Die bis pfenniggroßen Bezirke waren erhaben, die Darmwand war in ihrem Bereich hämorrhagisch-ödematös. Derartige Befunde werden von *Siegmund* und *Nauheim* erwähnt; auch in dem Falle von *Engel* waren nach dem Bericht von *Herzheimer* ähnliche Veränderungen im Dickdarm vorhanden. Mit *Wüth* glauben auch wir, daß hier nicht einfache urämische Nekrosen vorliegen. Jedenfalls lassen diese Nekrosen, wie man sie auch bei Hydronephrose, Cystenniere oder sonstwie bedingten Urämien antreffen kann, Gefäßveränderungen vermissen. Bei den Fällen maligner Nephrosklerose finden sich dagegen ausgesprochene Gefäßveränderungen.

Auch am *Hoden* konnten wir einmal einen kleinen hämorrhagischen Infarkt mit „spezifischen“ Gefäßveränderungen beobachten.

Wie ausgebreitet die Parenchymschädigungen sein können, zeigen auch die Befunde an der *quergestreiften Körpermuskulatur*.

Wenn hier die Aufquellung des Interstitiums weniger eindrucksvoll ist, so kann das mit der histologischen Bearbeitung zusammenhängen. An den Muskelfasern selbst, und zwar an solchen des Halses, der Bauchdecken und der Oberschenkel konnten wir fleckförmig verteilte, oft nur auf einzelne Fasern beschränkte Schädigungen nachweisen. Die Fasern sind dann verbreitert, homogen und blasser gefärbt. Die Querstreifung ist verlorengegangen, stellenweise zerfällt die Faser in schollige Bruchstücke. Die Bindegewebszellen können gewuchert sein. An den übrigen Muskelfasern sind die Kerne oft vergrößert.

In 1 Fall fand sich auch an einem *peripheren Nerven* ein ähnliches Bild:

Ödematöse Auflockerung des Nervenbindegewebes mit zelliger Wucherung, ungleichmäßiger Verfettung der Nervenfasern, Zerfall einzelner Fasern; insgesamt gleicht das Bild dem der alkoholischen Neuritis.

In naher Beziehung zu den geschilderten Befunden stehen die krankhaften Veränderungen am *Gehirngewebe*.

Wir sehen keinen grundsätzlichen Unterschied zwischen dem fleckigen Gewebsuntergang an Niere, Herz, Leber, Pankreas, Darm, Hoden usw. und den gleichgroßen fleckigen Erweichungen, vor allem in der Brücke und den Stammganglien. Der einzige Unterschied, kann darin gesehen werden, daß man außer den infarktartigen capillären Blutungen auch Blutungen aus Gefäßwandezerreißen häufiger beobachtet (s. auch *Böhne, Wolff*). Die Gefäßveränderungen sind die gleichen wie an den übrigen Organen; sie können Zeichen älterer oder frischerer Blutung in der Umgebung aufweisen, sie aber auch vollständig vermissen lassen.

Besonders erwähnt sei eine Form von Veränderungen des Hirngewebes, die die Merkmale herdförmiger Encephalitis trägt und derjenigen entspricht, wie man sie z. B. nach Salvarsanschädigung beobachten kann. Auf sie hat kürzlich *Bodechtel* die Aufmerksamkeit gelenkt. Es handelt sich um mehr oder minder breite Mäntel gewucherter Gliazellen in einem entmarkten Gebiet um kleine Arteriolen oder Capillaren (s. Abb. 51b). Die Gefäße sind eng, zeigen eine gelockerte, mit Flüssigkeit durchtränkte, aber kernhaltige Wand, Zeichen einer Blutung fehlen, ebenso Gefäßscheideninfiltrate. Die Veränderungen können in kleineren Bezirken gehäuft vorhanden sein; wir beobachteten derartige Bilder unter 13 Fällen 5mal.

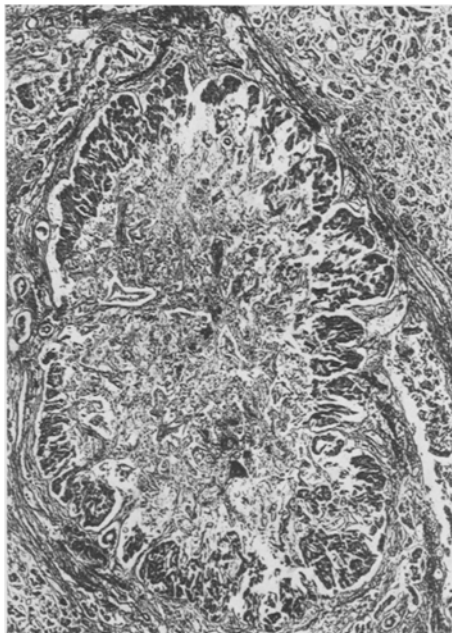


Abb. 50. Pseudoacinus des Pankreas mit völliger Entepithelialisierung im Zentrum und Epithelhyperplasie in der Peripherie.

Verschieden von ihnen ist ein Erguß geronnenen Plasmas aus einem „spezifisch“ erkrankten kleinen Gefäß in das angrenzende Hirngewebe. Auch an diesen Herden lassen sich Gliazellwucherungen, wie auch Organisationsvorgänge an der Gefäßwand beobachten (Abb. 51a).

Bei den überaus häufigen *Blutungen der Haut, des Unterhautzellgewebes, der serösen und Schleimhäute* scheint es sich um capilläre Blutungen zu handeln.

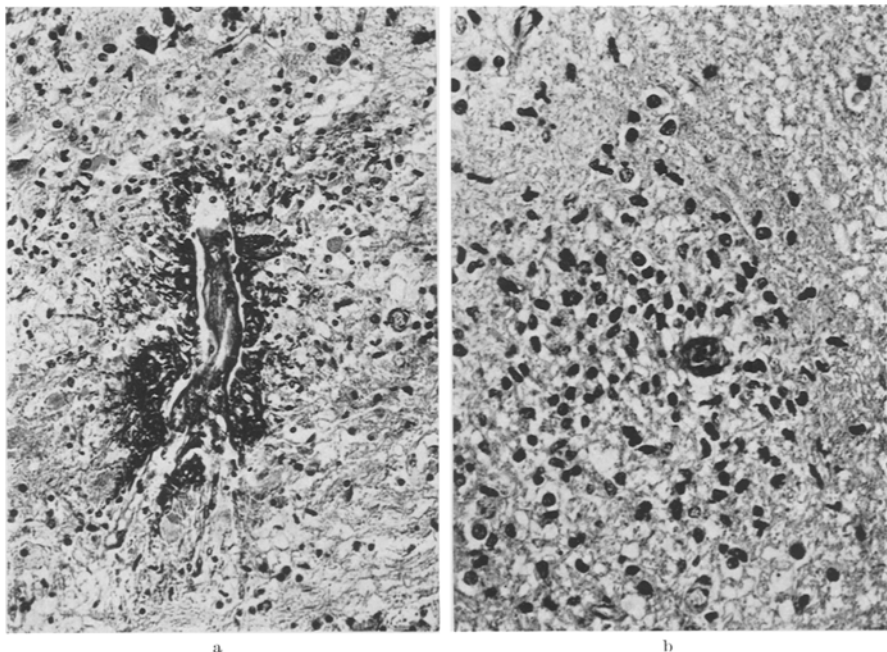


Abb. 51. Gehirn. a Austritt von Blutplasma aus „spezifisch“ verändertem Gefäß.  
b Entmarkung und knötchenförmige Gliazellwucherungen um eine Capillare.

Trotz Serienschnittuntersuchung und Anwendung verschiedener Färbemethoden ist es uns nicht gelungen, im Bereich derartiger Blutungen „spezifische“ Arteriolenveränderungen nachzuweisen.

Das Gemeinsame der geschilderten Veränderungen an den verschiedenen Organgeweben ist ein zumeist fleckförmiger Untergang des Parenchyms. Er kann auf zweifache Weise zustande kommen: in Form akuter anämischer oder hämorrhagischer Infarkte oder eines langsameren Schwundes des „spezifischen“ Parenchyms. In letzterem Falle ist die Entparenchymisierung mit einer Auflockerung oder gar mit einer Auflösung des Stützgewebes vergesellschaftet, im weiteren Verlauf geht diese Veränderung in das Bild der Organsklerose über; an manchen Organen treten dabei Umbauvorgänge mit Parenchymhyperplasie auf. Beide Veränderungsformen sind ziemlich verbreitet. Augenscheinlich hängen

sie mit Kreislaufstörungen zusammen. Auf die Verwandtschaft der Organgewebsveränderungen mit den Wandveränderungen der Gefäße sei später eingegangen.

## B. Differentialdiagnose und Unterschiede von Fall zu Fall.

Die Erkrankung kann für den pathologischen Anatomen gleichsam auf Anbieh zu diagnostizieren sein. Das Lebensalter (s. Abb. 1), die allgemeine Blässe, die sich allerdings stets in mäßigen Grenzen haltende (im übrigen vielfach auch fehlende) kardiale Wassersucht, das Fehlen einer Plethora, die bei genauem Nachsehen kaum fehlenden Blutungen der äußeren Haut, der serösen und Schleimhäute, vor allem aber das mächtige Hervortreten der Zeichen lang dauernder Blutdrucksteigerung

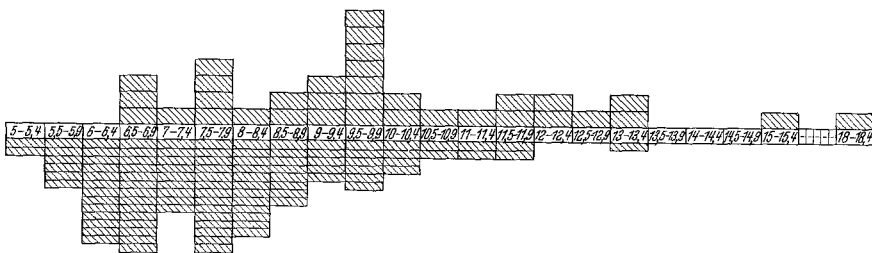


Abb. 52. Übersicht über das relative Herzgewicht; oberhalb des Striches bei 34 Fällen maligner Nephrosklerose, unterhalb bei 100 Fällen gewöhnlicher Arteriosklerose.

bei vorhandenen Zeichen einer Urämie, all diese Befunde erlauben zum mindesten schon, den Verdacht auszusprechen, bevor die Sektion die Nieren sichtbar gemacht hat.

Aber diese Zeichen brauchen nicht sämtlich vorhanden und auch nicht immer stark ausgeprägt zu sein. Die Erkrankung kann sowohl jugendliche wie auch ältere Menschen befallen. Statt der Urämie kann ebenso eine Apoplexie oder Herzinsuffizienz das Leben beenden und auch an Stelle einer geringen kann gelegentlich auch eine große Blutmenge ausschöpfbar sein (s. S. 70). Die Herzhypertrophie erreicht zwar bei der malignen Nephrosklerose durchschnittlich die größten Grade (638 g absolutes, 10,16 g relatives Durchschnittsgewicht), aber auch sie kann von Fall zu Fall in beträchtlichen Grenzen schwanken.

In unseren 34 Fällen lag das absolute Herzgewicht, soweit es sich dabei um Erwachsene handelte, zwischen 380 und 1270 g. Ordnet man die beobachteten Gewichte nach Gruppen mit je 50 g Unterschied, so ist ein Gewicht von 560 bis 600 g am häufigsten (8mal) vertreten gewesen. Die größte Zahl von Fällen (17) vereinigt die Rubrik auf sich, in der Herzen mit 500—650 g vertreten sind. Die höheren Gewichte (665—1270 g) sind 9mal, die niederen (380—480 g) 7mal vorhanden gewesen. Das Herz des 5jährigen Kindes mit 115 g absolutem Gewicht muß besonders gewertet werden.

Abb. 52 gibt eine Übersicht über die relativen Herzgewichte (Grammzahl des Herzgewichtes geteilt durch Kilogrammzahl des Körpergewichtes). Die Werte

sind nach Gruppen mit 0,5 Gewichtseinheit Unterschied geordnet. Unter 8,5 g zeigten 9 (26,6%), darüber 25 Fälle (73,4%). Bei den unter dem Strich angereichten relativen Herzgewichten von 100 Fällen gewöhnlicher Arteriosklerose herrscht das umgekehrte Verhältnis vor: 70% liegen unter, 30% über 8,5 g relativem Herzgewicht. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, daß die Fälle maligner Nephrosklerose gewöhnlich eine stärkere Abzehrung, die mit einfacher Arteriosklerose dagegen häufiger eine Fettsucht aufweisen.

Durchschnittlich liegen also die Herzgewichte bei der malignen Nephrosklerose höher als bei der gewöhnlichen Arteriosklerose. Das gleiche gilt gegenüber der chronischen Glomerulonephritis. Für den Einzelfall läßt sich hiermit jedoch oft nur wenig anfangen. Bei der sekundären Schrumpfnier (der sog. vasculären Form) können beträchtlich hohe, bei der malignen Nephrosklerose gelegentlich auch auffallend niedrige Herzgewichte vorkommen.

Aus dem Rahmen des Durchschnittlichen fällt hier besonders das Herzgewicht einer 22jährigen Frau heraus, die nach der klinischen Vorgeschichte 7 Jahre vor dem Tode an Chorea erkrankt war. Bei der Sektion wurde eine geringgradige rezidivierende rheumatoide Endokarditis der Mitrals gefunden. Der Blutdruck war nicht erhöht gewesen, allerdings wurde er nur einmal mehrere Wochen vor dem Tode gemessen. Im Vordergrund des klinischen Bildes stand eine schwere, an Schizophrenie erinnernde Psychose. Die Nieren boten mikroskopisch ein Bild, das der malignen Nephrosklerose zugerechnet werden muß. Das Herz wog nur 380 g.

In solchen Fällen kann das Gesamtbild in der Tat differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten. Der Schwerpunkt der Entscheidung liegt dann bei der Beurteilung des Bildes, das die Nieren bieten.

Bei bald mehr blassem, bald mehr dunklem Grundton zeigen die Nieren einen lebhaften Wechsel zwischen blaßbräunlichen und dunkelrotbraunen Tönen; nur selten fehlen hierbei die flohstichartigen Blutpunkte. Die chronische Glomerulonephritis ist gewöhnlich blasser und weniger bunt, die einfache Arteriosklerose im ganzen dunkler. Am schwersten kann die maligne Nephrosklerose von der subakuten bis subchronischen Glomerulonephritis abzugrenzen sein.

Rein gestaltlich ähnelt die Niere am häufigsten der gewöhnlichen Arteriosklerose, d. h. ihre Oberfläche ist fein granuliert. Seltener ist sie glatt. Gelegentlich zeigt sie größere Unebenheiten: stärkere Buckelbildungen neben ausgedehnteren narbigen Einsenkungen. Sofern man hierfür pylogene Schrumpfungen ausschließen kann, kann dieses Oberflächenbild zugunsten der vasculären Natur der Nierenerkrankung gewertet werden. Solche narbigen Einsenkungen können unter Umständen eine ganze Hälfte oder einen mittleren horizontalen Streifen einnehmen.

In 3 von unseren Fällen war auf diese Weise die eine Niere um etwa die Hälfte verkleinert. *Ask-Upmark* denkt hier an eine vorher vorhanden gewesene Hypoplasie und an Entwicklungsanomalien. In 5 von 6 Fällen schwankte das Größenverhältnis der einen Niere zur anderen zwischen 2,5 : 1 bis 10 : 1. Eine zumeist horizontal verlaufende tiefe Rinne ließ die Niere wie verdoppelt erscheinen. Das Nierenbecken war unter dieser Rinne recessusartig erweitert, am darüberliegenden Nierengewebe keine Glomeruli oder Reste von solchen, dagegen reichlich cystische Hohlräume mit kolloidem Inhalt. Gegen das normale Parenchym waren diese Partien scharf abgesetzt. Die gleichartigen Befunde, die wir erheben konnten, möchten wir nicht als dysontogenetische Veränderung, sondern als Endzustand vasculärer Schrumpfung deuten. Die Verminderung der Pyramidenzahl, auf die *Ask-Upmark* weiterhin hinweist, würde allerdings für eine Fehlbildung sprechen. Soweit sich aus den Zeichnungen der Arbeit von *Ask-Upmark* entnehmen läßt,

lagen Nieren von 2, 3 oder 4 Pyramiden vor. Nach *Hyrtl* und *Disse* schwankt die Zahl der Pyramiden zwischen 4 und 18, am häufigsten lagen 7 oder 8 Papillen vor.

Im ganzen kann die Größe der Nieren beträchtlich schwanken. Durchschnittlich ist das Nierengewicht höher als bei der chronischen Glomerulonephritis. Der niedrigste Quotient von Nieren/Körpergewicht war 2,5 mit 120 g Nieren- und 47 kg Körpergewicht; der höchste 5,83 bei 190 g Nieren- und 49,7 kg Körpergewicht. Das größte absolute Nierengewicht betrug 370 g für beide Nieren bei einem Körpergewicht von 79,6 kg. In einem unserer Fälle war die linke Niere durch eine ältere Tuberkulose völlig zerstört, die rechte war 210 g schwer, glatt.

Auf Grund der geschilderten anatomischen Besonderheiten ist die Erkrankung am Sektionstisch gewöhnlich zu diagnostizieren. Dennoch ist von unseren 37 Fällen das Krankheitsbild nur 30mal vor der mikroskopischen Nierenuntersuchung richtig erkannt, 4mal mit den oben genannten Erkrankungen in Erwägung gezogen und 3mal verkannt worden.

Bei diesen 3 Fällen handelte es sich einmal um den Fall mit tuberkulöser Zerstörung der einen Niere; in einem 2. Fall hatte uns eine vorhandene stärkere Lipodiose der Niere und im 3. das Fehlen einer stärkeren Herzhypertrophie (380 g) an die Diagnose nicht denken lassen.

Für die übrigen Fälle soll nicht unerwähnt bleiben, daß für die Sicherung der Diagnose auch klinische Angaben mitbestimmend gewesen sind. Fehlte in der Vorgeschichte eine Nierenentzündung, bestand die Blutdruckerhöhung schon mehrere Jahre vor den Sehstörungen oder vor dem Auftreten der Nierenerscheinungen, so wurden die diagnostischen Erwägungen naturgemäß in die Richtung „maligne Nephrosklerose“ gelenkt.

Für die Fälle, bei denen die Leichenöffnung Zweifel an der Diagnose ließ, aber auch für die übrigen Fälle liegt das Schwergewicht der pathologisch-anatomischen Diagnostik auf histologischem Gebiet.

### 1. Die Abgrenzung gegen die gewöhnliche Arteriosklerose (benigne Nephrosklerose)

ist zumeist leicht zu vollziehen. Der positive Nachweis, daß die vorhandenen Wandverdickungen der Arteriolen eine hyaline Grundhäutchenverquellung und nicht Fibrinringe oder eine Auflockerung der subendothelialen Grundsubstanz darstellen (*Mallory*-Färbung, Fettfärbung genügt nicht), daß dementsprechend auch zellige Organisationsvorgänge (Granulombildungen, Glomerulitis) fehlen, daß die vorhandene Intimaverbreiterung der kleinen Arterien und mittleren Arterien zur elastisch-hyperplastischen Intimaverdickung gehören (Elastinfärbung), daß die Glomeruli höchstens kollabiert, an ihrem Grundhäutchen hyalin verquollen oder narbig-fibrös verödet sind, all dies wird das Vorliegen einer gewöhnlichen oder benignen Arteriosklerose sicherstellen und eine maligne Nephrosklerose ausschließen.

Für die überwiegende Mehrheit der Fälle ist dies einfach. Aber es gibt Grenzfälle, bei denen die Entscheidung auch histologisch schwer ist.

a) *Gewöhnliche, weit vorgeschrittene Arteriosklerose.*

Es seien hier zunächst 2 Fälle beschrieben, die bei Anwendung der *Mallory*- und anderen Färbungen leicht, ohne diese aber für den weniger Geübten schwer abzugrenzen sein können.

Charité, S.-Nr. 62/32, 48jähriger Kunsthändler. Vater an Arteriosklerose gestorben. Selbst immer kränklich gewesen, mit 19 Jahren Diphtherie, mit 22 Jahren Albuminurie ( $13\frac{0}{100}$ ), die mit der überstandenen Diphtherie in Zusammenhang gebracht wurde. Mit 24 Jahren fieberhafte Erkrankung von 2—3 Wochen Dauer. Eine mit 30 Jahren erworbene syphilitische Infektion wurde im Sekundärstadium energisch behandelt. Zwischen 35. und 47. Lebensjahr Zucker bis 2,1% im Urin. Insulinkuren und Diät.  $1\frac{1}{4}$  Jahre vor dem Tode rechtsseitige Lähmung, Sprachstörungen. Reichlich Eiweiß im Urin.  $\frac{1}{2}$  Jahr vor dem Tode Aufnahme in die Klinik (Prof. v. Bergmann). Befund: Zeichen früher vorhanden gewesener hochgradiger Fettsucht. Resterscheinungen nach Apoplexie. Blutdruck maximal 205/120, minimal 150/100, durchschnittlich um 185/110. Kein Zucker im Urin; nur bei Belastung stark verlangsamte Senkung des Blutzuckers. Wa.R. negativ. Rest-N, in den letzten 62 Tagen 6mal bestimmt, zunächst bis 72, später 1mal 28, zuletzt 46 mg-%. Wasserversuch ( $\frac{1}{2}$  Jahr vor dem Tode): mäßig stark verzögerte Ausscheidung, Konzentration zwischen 1002 und 1017. Bis  $1\frac{1}{2}\frac{0}{100}$  Eiweiß im Urin, im Sediment hyaline Zylinder, Leukocyten, Epithelien, doppelbrechende Krystalle. Mit 170/100 Blutdruck und 46 mg-% Rest-N 4 Monate vor dem Tode gebessert entlassen. Klinische Diagnose: Urämie, sekundäre Schrumpfniere, leichter Diabetes, beginnende progressive Paralyse.

Der Kranke wird 3 Wochen vor dem Tode mit Erscheinungen, die an eine progressive Paralyse denken ließen, in die Psychiatrische Klinik aufgenommen. Im Urin Eiweiß, kein Zucker, im Sediment einige Erythrocyten, Leukocyten, vereinzelte Epithelien. Rest-N 14 Tage vor dem Tode: 58,8 mg-%. In den letzten 10 Tagen 3malige Pyrifereinjektion, Salvarsan zur Zeit des höchsten Fiebers.

Sektion: Schwere Arteriosklerose, insbesondere der Nieren mit Lipoidose derselben. Hochgradige linksseitige hypertonische Herzhypertrophie, geringe Hypertrophie und Dilatation sowie Wandendokardfibrose am linken Vorhof, mäßige Hypertrophie der rechten Herzkammerwand. Stärkere Arteriosklerose und Lipoidose der Kranzgefäße, der größeren Nierenarterien, der Arteria mesenterica, der Hirnbasisgefäße, der Arteria femoralis und der Bauchaorta, geringere der Brust-aorta und Halsgefäße. Braune Erweichungsherde im beiderseitigen zentralen Grau, Atrophie des Gehirns, chronische Leptomeningitis.

Gewicht 60 kg, Herz 500 g (relatives Gewicht 8,3), Milz 110 g, beide Nieren 275 g, Blutmenge 760 cem.

Histologisch. Nieren: Alle nicht atrophischen Hauptstücke stark erweitert, buchtenreich, inselartig zusammenliegend; Epithelien mittelhoch, nicht degeneriert. Ausgedehnte sklerotische Bezirke zumeist mit starker Capillarhyperämie. An diesen Bezirken ist bemerkenswert, daß von allen atrophisch zugrunde gegangenen Kanälchen die Basalmembran zum Teil als stark gekräuselte, verbreiterte Haut erhalten geblieben ist. Im *Mallory*-Schnitt größtenteils blau, an den Schleifen und Übergangsabschnitten gelegentlich gelb gefärbt, ist sie stark verbreitert (s. S. 126 und Abb. 39). Einwärts von ihr eine lockere, spärliche Zellen enthaltende vermehrte Grundsubstanz, die die alte Lichtung entweder aufgehoben hat oder die zentral zusammengeschobenen Epithelien bzw. deren Kerne umgreift. Interstitielles Stützgewebe aufgelockert mit reichlich Fettablagerung, zum Teil in den Zellen. Glomeruli in der Überzahl zugrunde gegangen oder in Untergang begriffen. An ihnen nur das Bild der hyalinen Aufquellung und Verfettung des Grundhäutchens der Schlingen und der Kapsel (kein Amyloid), vergesellschaftet mit Auflockerung und

starker Verfettung der nicht häutig differenzierten Grundsubstanz (s. S. 121 und Abb. 38 c). Keine Glomerulitis. Restliche Glomeruli groß, zum Teil unversehrt, zum Teil mit gleichartigen Schädigungen geringeren Grades. Arteriolenwand gleichfalls sehr schwer hyalin aufgequollen, oft mit Verschuß der Lichtung. Weiter herzwärts bis zu den Arciformes überwiegend das Bild der starken elastischen Hyperplasie mit kollagenen Fasern. Zwischen den Fasern jedoch vielfach vermehrte lockere, mäßig zellreiche Zwischensubstanz, manchmal in Form breiterer Zonen zwischen alter Membrana elastica und nächstfolgender neugebildeter Lamelle. Media nicht nennenswert verbreitert, stellenweise stark verdünnt. An vereinzelt mittleren und etwas kleineren Arterien das Bild zellhaltiger subendothelialer Grundsubstanzauflöckerung mit Neubildung zarter elastischer Fäserchen zwischen den Zellen. Keine Intimaverfettung an den mittleren Arterien. Hilusnahe Gefäße zeigen starke nodöse Atheromatose.

An Pankreas und Milz grundsätzlich gleicher Gefäßbefund.

In mancher Hinsicht ähnelt dieser Fall demjenigen, den *Fahr* als Nr. 49 in der Kasuistik seines Handbuchabschnittes anführt. Allerdings fehlt bei unserem Falle der Kernreichtum der Glomeruli und ebenso vermißt man echte Nekrosen an den Glomerulusschlingen.

Charité, S.-Nr. 872/32, 64jähriger Malermeister. Eltern in hohem Alter gestorben. Von 6 Geschwistern nur noch eins am Leben, die übrigen in den sechziger Jahren an Schlaganfall gestorben. Als Kind Diphtherie. Seit dem 41. Lebensjahr zuckerkrank. In den letzten 4 Jahren mit Insulin behandelt. In den letzten 2 Jahren Kopfschmerzen, Schwindel, Atemnot beim schnellen Gehen. Damals Nykturie. Seit  $1\frac{1}{2}$  Jahren abends Knöchelödem. Seitdem öfters in der Klinik (*v. Bergmann*). Hier bot er jedesmal bei einem latenten Diabetes (erhöhtem Blutzucker bei fehlender Glykosurie) das Bild einer Kreislaufdekompensation auf der Basis einer arteriellen genuine Hypertonie.  $1\frac{1}{2}$  Jahre vor dem Tode Wasserversuch: Einschränkung der Ausscheidung, Konzentration zwischen 1000 und 1016 schwankend, Rest-N  $25,2\frac{0}{00}$ . Im Urin Eiweiß, vereinzelte granulierte Zylinder und Erythrocyten. Blutdruck 165/70 bis 140/80.

1 Jahr vor dem Tode: Blutdruck 220/80 bis 190/70.  $\frac{3}{4}$  Jahr vor dem Tode: Blutdruck 185/80. Urinkonzentration bis 1009, Rest-N 28 mg.-%. Albuminurie von  $2-8\frac{0}{00}$ . Im Harn keine Lipodie; im Serum keine Cholesterinerhöhung.  $\frac{1}{2}$  Jahr vor dem Tode: Augenhintergrund zeigt beiderseitig paramaculäre kleine Blutungen und weißliche Herdchen.  $\frac{1}{4}$  Jahr vor dem Tode: Blutdruck 180/90, Konzentration bis 1014, Rest-N 40, am Schluß der Behandlung 30,8 mg.-%. 2 Monate vor dem Tode: Rest-N 28 mg.-%. 1 Monat vor dem Tode: Blutdruck zwischen 195/95 und 175/90. Spezifisches Gewicht an bis 300 cem großen täglichen Urinmengen bis 1014. Letzte klinische Diagnose: Kreislaufdekompensation auf der Basis einer Hypertonie; arteriolosklerotische Schrumpfnieren. Diabetes mellitus.

Sektion: 93 kg, starke hypertonische Herzhypertrophie (absolutes Herzgewicht 635 g, relatives 6,8). Nieren leicht granuliert (410 g zusammen), schwere Coronarsklerose mit frischem anämischem Herzinfarkt und älteren Schwielen; chronische Blutstauung; allgemeines Anasarka. Multiple Erweichungsherde des Gehirns. Ausgeschöpfte Blutmenge 1500 cem.

Histologischer Befund: Nieren: Glomeruli zahlenmäßig reichlicher befallen als im vorigen Fall; völlig unversehrte Glomeruli sehr selten; Grundhäutchen der Schlingen jedoch weniger stark aufgequollen, lockere Grundsubstanz weniger stark vermehrt. Ebenso auch Kanälchenatrophie und Hyperplasie weniger ausgedehnt. Arteriolen, kleine und mittlere Arterien wie im vorigen Fall; nur sehr geringe interstitielle Lipidose. Keine Glomerulitis.

Pankreas und Milz: Gefäßveränderungen weniger schwer gegenüber dem vorigen Fall. Dünndarm: am Dünndarm leichte Mediaverbreiterung an kleinen und mittleren Arterien.

In beiden Fällen fehlen die spezifischen Gefäß- und Glomeruluschlingenerkrankungen, es fehlt die produktive Endarteritis der kleinen Arterien und Arteriolen, sowie jegliche Glomerulitis, also die Folgezustände der Grundsubstanzauflöckerung. Diese ist jedoch in geringem Grade an den Arterienstrecken proximal von den Präarteriolen bis zu den Arciformes vorhanden, aber auch hier nicht in reiner Form, sondern durchmengt mit einer im ganzen vorherrschenden Elasticahyperplasie. Bemerkenswert ist die im 1. Falle starke, im 2. weniger stark vorhandene Hyperplasie der Kanälchen. Im Einzelfall kann also auch dieser Befund als differentialdiagnostisches Merkmal gegenüber der malignen Nephrosklerose oder chronischen Glomerulonephritis (s. *Jores, Fahr*) nicht verwertbar sein. Allerdings fehlten an den Kanälchen die bei der malignen Nephrosklerose nie ganz zu vermissenden degenerativen Schädigungen der Epithelien. Bemerkenswert ist weiterhin die interstitielle Lipoidose. Sie war im 1. Falle stark vorhanden und schon makroskopisch erkennbar, im 2. weniger stark. Hervorzuheben ist auch die klinisch vorhanden gewesene starke Albuminurie.

Vielleicht ist für den hohen Grad der hier vorhanden gewesenen Veränderungen die diabetische Stoffwechselstörung, die in beiden Fällen viele Jahre lang bestand, im 2. Fall vielleicht auch eine Bleivergiftung von Bedeutung gewesen. Mit Zunahme der Erscheinungen von seiten der Niere gingen die Zeichen des Diabetes stark zurück.

Das Besondere dieser Fälle liegt also:

1. in der universellen hyalinen Verquellung der grundhäutchenartigen mesenchymalen Gebilde, vergesellschaftet mit Auflöckerung der sie begleitenden, nicht häutig differenzierten Grundsubstanz, beide mit starker Neigung zu Verfettung. Darin ist aber nicht das Grenzfallmerkmal dieser Gruppe von Fällen und die differentialdiagnostische Schwierigkeit zu erblicken; sie liegt vielmehr

2. in den vorhanden gewesenen klinischen Störungen der Nierenfunktion (s. besonders Fall 1). Sie sind zwar nach den objektiven klinischen Untersuchungsergebnissen nicht so hochgradig, daß man von einer Niereninsuffizienz sprechen dürfte. Insbesondere ist hier der Einfluß der kardialen Dekompensation nicht zu unterschätzen (s. besonders Fall 2). Immerhin müssen die Fälle dahin gewertet werden, daß auf dem Boden einer gewöhnlichen, aber dem Grade und der Ausdehnung nach stark gesteigerten Arteriosklerose Nierenfunktionsstörungen zustande gekommen sind. Diese Formen als vorgeschrittene Arteriosklerose (*progressa Löhlein*) zu bezeichnen, ist durchaus am Platze, zumal es sich beim 1. Fall um einen erst 48 Jahre alten Mann gehandelt hat. Aber solche Fälle sind keine malignen Nephroskerosen.

Bei einer anderen Gruppe liegen die Grenzen auch anatomisch der malignen Nephrosklerose näher. Es sind die Fälle, die *Fahr* als

b) „*renal dekompensierte benigne Nephroskerosen*“ bezeichnet hat.

Bei der Abgrenzung gegenüber der gewöhnlichen benignen Nephrosklerose legt *Fahr* den Hauptton auf qualitative Unterschiede. Es käme hier zur renalen Dekom-

pensation, bevor die Mehrzahl der Glomeruli zugrunde gegangen sei und bevor hinsichtlich der Art der Arteriolenveränderungen nennenswerte quantitative Unterschiede gegenüber den gewöhnlichen Fällen bestünden. Das Wesentliche und Unterscheidende seien Kernvermehrungen, Epithelwucherung und kleine Schlingennekrosen an den Glomeruli und gelegentlich tropfige Degeneration an den Epithelien der Kanälchen und Glomeruli. Klinisch träten in einer Anzahl von Fällen Funktionsstörungen (Polyurie, Vermehrung des Reststickstoffes, Beschränkung der Konzentrationsbreite) in Erscheinung, doch beherrschten sie das Bild nie so sehr wie bei der malignen Nephrosklerose. Die gewöhnliche benigne Nephrosklerose und diese Gruppe seiner nur zwei Stadien einer einheitlichen Erkrankung. Man sähe zwischen ihnen alle möglichen Übergänge.

*Volhard* hat an der Bezeichnung „renal dekompensierte“ benigne Nephrosklerose Kritik geübt.

Dekompensation bedeute eine klinische Funktionsstörung und wenn die Dekompensation klinisch nicht stärker zum Ausdruck käme als *Fahr* es angäbe, bestünde diese Bezeichnung nicht zu Recht. Die hier vorliegenden Fälle nur auf Grund histologischer Teilveränderungen von den gewöhnlichen zu trennen, hält er für wenig glücklich.

Für den zunächst nur registrierend vorgehenden Beobachter ist die Heraushebung und Abgrenzung dieser Fälle, wie auch immer man sie bezeichnen mag, notwendig. Auf die Stellung der Fälle innerhalb der Gesamtheit der vasculär bedingten Nierenerkrankungen sei später eingegangen.

Da es sich bei dieser Gruppe um eine häufiger vorkommende Erkrankung handelt, seien 4, dem Grade nach verschiedene Fälle hier mitgeteilt.

1. Hamburg, S.-Nr. 1897/29, 53jährige Beamtenfrau. Mutter asthma-, Schwester nierenleidend. Selbst immer nervös. Seit dem 30. Lebensjahr bei Anstrengungen kurzatmig, mit Herzklopfen. Mit 32 Jahren komplikationsloser Scharlach. Nie Albuminurie. 5 Jahre vor dem Tode im Krankenhaus wegen Herzbeklemmung und Neurasthenie (Klinik: *Nonne*). Urin damals o. B., Herz o. B. 4 Jahre vor dem Tode erneute Krankenhausbeobachtung (Klinik: *Schottmüller*). Aufnahme wegen Angstgefühlen, Atemnot, Herzbeklemmung. Blutdruck maximal 210/100, minimal 180/80. Rest-N 43 mg-%. Wasserversuch: nicht gestörte Ausscheidung, Konzentration zwischen 1001 und 1037. Urin: leichte Trübung. Sediment: außer einigen Erythrocyten o. B. Klinische Diagnose: Nephrosklerose.

In den letzten 1½ Jahren 4malige Krankenhausaufnahme (Klinik: *Schottmüller*) wegen Kreislaufdekompensation. Dauernd fixierte Hypertonie. Urin: Eiweiß bis 2‰, im letzten halben Jahr gelegentlich bis 30‰. Sediment: Zylinder, Epithelien, Leukocyten. Urinmengen nach längerer Bettruhe zunächst überschießend, später entsprechend der Flüssigkeitsaufnahme.

1¼ Jahre vor dem Tode Wasserversuch: überschießende Ausscheidung, Konzentration am folgenden Tag zwischen 1020 und 1026. Noch im letzten halben Jahre werden bis 3 Monate vor dem Tode bei guter Ausscheidung im Gesamttagesharn spezifische Gewichte bis 1026 angegeben.

Reststickstoff bis 3 Monate vor dem Tode 7mal bestimmt, nie über 44 mg-%.

Augenhintergrund: 4 Jahre vor dem Tode beiderseitig enge Arterien, in der Maculagegend weißliche Plaques. 1½ Jahre vor dem Tode vereinzelte weißliche Plaques und Blutungen. Etwa 1¼ Jahre vor dem Tode: beiderseitige beginnende Neuroretinitis mit Ödem am Papillenrand. ¾ Jahr vor dem Tode: leicht verwaschene Papillen, multiple kleine Blutungen und vereinzelte Plaques.

Tod (klinisch) an Herzinsuffizienz.

Klinische Diagnose: 4 Jahre vor dem Tode (s. oben) Nephrosklerose, zuletzt sekundäre Schrumpfnieren.

Sektion: 168 cm, 58 kg, Herzhypertrophie (500 g absolutes, 8,6 g relatives Gewicht). Hochgradige Stauung der Organe. Lungeninfarkte.

Histologisch: An der Niere mäßig ausgedehnte lokale Kanälchenatrophie und Vermehrung des Interstitiums. Von sehr vereinzelt hyalin-fibrös vernarbten Glomeruli abgesehen, sind die Nierenkörperchen in über 90% von gehöriger Größe. An der Mehrzahl derselben guter Blutgehalt der Schlingen, keine Kernvermehrung, freier Kapselraum. An einzelnen Schlingen mancher Glomeruli eine Auflockerung der Grundsubstanz, Verengung der Schlingenlichtung und Verminderung der Endothelkerne. An anderen sind über solchen Schlingen die Deckzellen kubisch hoch und vermehrt; auch die Kapselepithelien hier oft zu hoch und zu reichlich. An wieder anderen Glomeruli nur auf eine Schlinge oder ein Knäuel läppchen begrenzte fibröse Narbe, die meist noch von kubischen, dichtstehenden, gewucherten Deckzellen überzogen wird oder mit der Kapsel örtlich verwachsen ist. Sehr vereinzelt *Mallory*-gelbblaue Grundhäutchenverquellungen. Andersartige Glomerulusveränderungen fehlen.

Außerhalb der atrophischen Bezirke Kanälchen vergrößert und mit buchtiger Lichtung. Epithel stellenweise hyalin-tropfig degeneriert, stellenweise nekrotisch, vielfach desquamiert. Diese Schädigung ist aber immer nur an einzelnen Kanälchen oder Kanälchengruppen vorhanden.

An den Arteriolen und kleinen Arterien erhebliche gewöhnliche Arteriosklerose, indessen nie von der Schwere und Ausbreitung, wie die Fälle der vorigen Gruppe sie zeigten. Keine Endarteriitis, keine spezifischen Veränderungen. Von den Präarteriolen an herzwärts starke Elasticahypertrophie mit kräftigen Lamellen, bis nahe zu den Arciformes vielfach sogar mit völligem Schwund der Muscularis. Doch trifft man auch Gefäße, an denen die lichtungsnahe Intimazone nur sehr zarte elastische Fasern aufweist. Die Media der mittleren Gefäße durchschnittlich stark verbreitert, zum Teil mit beträchtlicher Auflockerung der Grundsubstanz.

2. Hamburg, S.-Nr. 971/28, früherer Kaufmann und Seemann, 64 Jahre alt. In den letzten 10 Jahren allgemeine, zuletzt stärker werdende Schwäche. Hat früher viel getrunken. Blutdruck 180/70; im Urin wenig Eiweiß, Sediment o. B. Spezifisches Gewicht (bei der Gesamttagemenge) bis 1017. Reststickstoff nicht bestimmt. In den letzten 8 Tagen Ödeme, Kurzlufthigkeit. Klinische Diagnose: Herzmuskelerkrankung, Herzinsuffizienz.

Sektion: 172 cm lange, 58 kg schwere Leiche, sehr starke Herzhypertrophie (absolutes Gewicht 790 g, relatives 13,8 g); Nieren je 140 g, Oberfläche gleichmäßig feinhöckerig, graurot. Ausgedehnte ältere und frischere Erweichungsherde im Gehirn.

Histologischer Nierenbefund: Spärliche kleine Narbenbezirke mit hyalin verödeten Glomeruli. Weitaus überwiegende Mehrzahl der Glomeruli gut bluthaltig, mit freiem Kapselraum, gehörigem Kerngehalt, zarter Schlingenwandung und zarter Kapsel. An sehr vereinzelt jedoch prästatische Schlingenerweiterungen. An anderen örtliche Synechien zwischen Schlingenknäuel und Kapsel oder Aufhebung der Schlingenlichtung bei stärkerer Auflockerung der Grundsubstanz der Schlingenwand und Verstärkung der bindegewebigen Schlingenachse. Gelegentlich Konfluenz so veränderter Schlingen zu läppchenförmigen Bezirken, die von gewucherten, dicht stehenden, kubisch gewordenen Deckzellen überzogen werden. Immer sind es nur einzelne wenige Glomeruli, die in dieser Weise verändert sind. Indessen ist eine örtliche Häufung derartig erkrankter Nierenkörperchen im Bereich beginnender oder mäßig vorgeschrittener Atrophie von Rindenbezirken zu finden.

Die Hauptstücke außerhalb dieser Bezirke durchweg erweitert, zu buchtenreich. Epithel im ganzen leicht abgeflacht, in der Lichtung geronnene eiweißhaltige

Flüssigkeit. Nur umschriebene kleinste Bezirke weisen hyaline Tropfen im Epithelprotoplasma auf.

Gefäßbefund: Gewöhnliche Arteriosklerose, die aber an Schwere und Ausbreitung hinter den Fällen der vorigen Gruppe zurückbleibt; Elasticahyperplasie von den Präarteriolen bis zu den mittleren Arterien, an letzteren Mediaverbreiterung, zum Teil mit starker Vermehrung der Grundsubstanz. Einzelne Lappchenarterien in der Nähe der arciformen Schlingelung mit nur geringer Elasticaneubildung bei mehr lockerer und etwas zu zellreicher Intimaverbreiterung. Sonst nichts von Grundsubstanzauflöckerung und ihren Folgezuständen, insbesondere keine produktive Endarteriitis. Keine „spezifischen“ Gefäßveränderungen.

3. Hamburg, S.-Nr. 354/30, 65jähriger Rentner. Als Kind Masern, Keuchhusten, Diphtherie. Außer einer nicht sicheren Geschlechtskrankheit mit 19 Jahren nie krank. In den letzten 2 Jahren kurzluftig; geringe Urinmengen. Seit einiger Zeit Anschwellung der Beine und des Leibes, Übelkeit, Dyspnoë. Blutdruck 185/130. Rest-N 3 Tage vor dem Tode 91 mg-%. Im Urin Eiweiß, Leukocyten, Erythrocyten, Zylinder. Tod im Koma. Klinische Diagnose: Arteriosklerose, Herzinsuffizienz, Stauungsorgane.

Sektion: 166 cm lang, 71 kg Gewicht. Herzhypertrophie (555 g absolutes, 7,8 g relatives Herzgewicht). Lungeninfarkte, allgemeine Stauung, schwere allgemeine Arteriosklerose. Nieren je 80 g.

Histologischer Nierenbefund: Narben etwas größer und reichlicher als im vorigen Fall. In ihnen hyaline verödete Glomeruli und alle Übergangsstadien zu den Zustandsbildern des Kollaps. Gelegentlich sehr starke Kapselverdickungen. Überwiegende Mehrheit der Glomeruli bluthaltig, zumeist groß, mit freiem Kapselspalt. Bindegewebige Schlingenachse jedoch vielfach zu kräftig. An einzelnen Glomeruli, und das wiederum am meisten in der Nähe oder im Bereich nicht sehr weit vorgeschrittener Atrophien der Rinde, die in den vorigen Fällen beschriebene örtliche Grundsubstanzveränderung mit Kernvermehrung. An anderen, außerhalb solcher Bezirke gelegenen Glomeruli stärkere Blutfüllung der Schlingen. Als neuer Befund tritt hier eine Fibrinabscheidung an einzelnen Schlingen, gelegentlich auch am Schlingenwurzelgefäß, hinzu. Es sei hier auf die Befunde bei maligner Nephrosklerose (s. S. 123 und Abb. 23) verwiesen. An den Hauptstücken stärkere Erweiterung, manchmal mit ausgesprochen inselartiger Abgrenzung solcher Bezirke gegen die atrophischen Partien. Dabei allgemeinere und stärkere Degeneration der Epithelien bis zur Bildung hyaliner Tropfen, die auch in die Lichtung ausgestoßen sind.

An den Gefäßen im ganzen der gleiche Befund wie bei den vorstehend geschilderten Fällen. Nur liegt an vereinzelten Präarteriolen neben bzw. lichtungswärts von der hyalinen Verquellung der Grenzmembran auch das Bild einer produktiven Endarteriitis vor.

4. Hamburg, S.-Nr. 842/28, 52 Jahre alter Rentner. War wegen Blutdrucksteigerung und Kreislaufdekompensation mit Schwellung der Beine und des Bauches 1 Jahr vor dem Tode im Krankenhaus. Neuaufnahme  $\frac{1}{2}$  Jahr vor dem Tode wegen erneuter Kreislaufdekompensation. Blutdruck minimal 170/110, maximal 206/150 (systolische Werte vielfach noch höher), durchschnittlich um 190/130. Rest-N  $3\frac{1}{2}$  Monate vor dem Tode 105, knapp 3 Monate 92, 8 Wochen 112,  $6\frac{1}{2}$  Wochen 116,  $3\frac{1}{2}$  Wochen 137, 8 Tage vor dem Tode 190 mg-%. Urinmengen nach Beseitigung der Kreislaufdekompensation entsprechend der Flüssigkeitsaufnahme. Spezifisches Gewicht (an Gesamttagesharmengen) zwischen 1004 und 1012. Im Sediment Leukocyten, Erythrocyten, Zylinder. In den letzten Tagen Erbrechen, eklamptische Anfälle, Benommenheit, urinöser Geruch. Tod nach 7tägigem Koma. Klinische Diagnose: Nephrosklerose, Hypertonie; Herzinsuffizienz; Urämie.

Sektion: 173 cm, 66,3 kg Körpergewicht. Starke Herzhypertrophie (730 g absolutes, 11 g relatives Herzgewicht). Stauungsorgane. Nieren je 105 g, Oberfläche gleichmäßig fein gehöckert.

Histologischer Nierenbefund: Ältere ausgedehntere und zusammenhängende Schrumpfungsbezirke mit hyalin-fibrös verödeten Glomeruli. Übrige Glomeruli, etwas weniger als die Hälfte, groß. Unter ihnen zeigen mehrere schmale örtliche Synechien des Schlingenknäuels mit der Kapsel, lokale fibröse Narben, weiterhin die oben erwähnten Grundsubstanzveränderungen mit Kernvermehrung, besonders der Deckepithelien. Wiederum ist die Lagebeziehung der Glomeruli zu den atrophischen Rindenbezirken auffällig. Sie liegen zumeist am Rande der Schrumpfungsbezirke oder, sofern die Atrophie noch nicht sehr weit vorgeschritten ist, inmitten derselben. Die Glomeruli, die inmitten von Kanälchenbezirken mit Erweiterung der Lichtung gelegen sind, weisen höchstens eine Prästase gelegentlich mit geringer Fibrinabscheidung in der Lichtung auf. Hauptstücke noch stärker erweitert mit schärferer Absetzung gegen die atrophischen Bezirke. Ziemlich ausgedehnte und schwere Arteriosklerose, wie in den übrigen Fällen indessen nie auf das Schlingenwurzelgefäß übergreifend. An den Präarteriolen ist auch hier gelegentlich, im ganzen selten, das ausgesprochene Bild der produktiven Endarteriitis vorhanden. Im übrigen bis in die Präarteriolen hineinreichende starke Elastose. An den mittleren Gefäßen (Gegend der arciformen Schlängelung) Bild der Elastose mit Abnahme der elastischen Fasern in Nähe der Lichtung. Hier zu reichliche, lockere, wenig Zellen enthaltende Grundsubstanz. An anderen Stellen zeigen die gleich großen, schwerer noch die größeren Arterien eine hochgradige, gelegentlich die Lichtung verschließende Atheromatose mit Cholesterintafeln.

In differentialdiagnostischer Hinsicht ist das Wesentliche dieser Fälle folgendes: An der arteriellen Strombahn, einschließlich der Arteriolen, zeigen sie das Bild der gewöhnlichen Arteriosklerose oder benignen Nephrosklerose. Von den Gefäßveränderungen bei maligner Nephrosklerose fehlt vollständig: jegliche „spezifische“ Veränderung mit ihren Organisationsstadien, die mucoiden Grundsubstanzauflockerung an den mittleren und nächst kleineren Arterien, zumeist die Grundsubstanzauflockerung an den Präarteriolen und Arteriolen; nur (s. Fall 3 und 4) gelegentlich tritt sie an einzelnen Gefäßen mit dem Bilde der produktiven Endarteriitis auf. Mit diesem Gesamtbefund steht diese Gruppe den Fällen gewöhnlicher „benigner“ Nephrosklerose näher als der malignen Nephrosklerose.

An den Glomeruli indessen finden sich außer anderen Veränderungen Bilder, die der gewöhnlichen Arteriosklerose fremd sind: Prästasen einzelner Schlingen oder des ganzen Knäuels, unter Umständen mit Abscheidung von Fibrin in der Lichtung (Fall 3 und 4), Auflockerung der Grundsubstanz einzelner Schlingen, unter Umständen mit Zerstörung des Grundhäutchens, Wucherung insbesondere der Deckzellen, fibröse Vernarbung mit oder ohne örtliche Verwachsung mit der Kapsel. Immer aber sind es nur einzelne Glomeruli und an ihnen gewöhnlich auch nur einzelne Schlingen, die in der genannten Weise verändert sind. Mit diesen Veränderungen trennt sich die hier erörterte Gruppe von der „benignen“ Nephrosklerose und nähert sich der „malignen“.

Das gleiche gilt von den Veränderungen am Kanälchenapparat; nicht nur, daß sich hier stärkere Erweiterungen und inselartige Abgrenzungen gegen die atrophischen Bezirke finden (die Rinde ist gewöhnlich stärker umgebaut), sondern die Epithelien zeigen auch vielfach Schädigungen im Sinne der hyalin-tropfigen Degeneration, gelegentlich sogar Nekrosen.

Klinisch drückt sich die Grenzstellung dieser Fälle besonders deutlich in der Vorgeschichte des 1. Falles aus.

Bei Fehlen einer Nierenerkrankung in der Vorgeschichte treten als erstes 5 Jahre vor dem Tode bei der damals 48jährigen Frau neurasthenische Beschwerden und Herzbeklemmungsgefühle auf. Urin und Herz damals o. B. Im nächsten Jahre findet sich schon eine fixierte Hypertonie. Die Nierenfunktionsprüfung ergibt keinerlei Störung. Klinische Diagnose: Nephrosklerose. Die letzten  $1\frac{1}{2}$  Jahre sucht die Kranke wegen Kreislaufdekompensation 4mal die Klinik auf; bis auf das letztmal wird sie durch Bettruhe, Flüssigkeitsbeschränkung, später durch Strophanthin und Salyrgan gebessert und nach Hause entlassen. Die Konzentrationsfähigkeit der Niere ist zwar gegenüber der Prüfung vor 4 Jahren etwas geringer (bis 1026 statt bis 1037), der Rest-N kaum erhöht. Über die letzten Monate allerdings erfahren wir hinsichtlich der Funktion der Nieren nichts. Gegenüber der früheren Diagnose Nephrosklerose entschließt sich die Klinik nun zur Annahme einer sekundären Schrumpfniere.

In allen anderen Fällen lautete die klinische Diagnose auf Nephrosklerose, darunter in einem Fall (Fall 4) trotz  $3\frac{1}{2}$  Monate lang bestehender Reststickstoff-erhöhung mit Werten um 100 mg-%, die 8 Tage vor dem Tode sogar den Wert von 190 mg-% erreichte, und trotz den Zeichen einer zuletzt vorhandenen (eklamp-tischen?) Urämie.

Mit diesen klinischen Zeichen einer zuletzt auftretenden Nierenfunktionsstörung, die, wie der letzte Fall zeigt, gelegentlich auch weitgehend sein kann, steht diese Gruppe von Fällen der malignen Nephrosklerose näher, während sie mit dem Vorkommen wiederholter Kreislaufdekom-pensation und mit der Möglichkeit ihrer mehrmaligen Beseitigung den benignen Nephrosklerosen verwandt ist.

### c) Übergangsfälle.

Für den registrierend vorgehenden Beobachter erscheint es geboten, auch noch eine weitere Gruppe von nahe der Grenze stehenden Fällen herauszuheben. Sie werden dadurch zu Grenzfällen, daß neben allen Merkmalen der soeben erörterten (von *Fahr* als renal dekompensiert bezeichneten) gewöhnlichen Nephrosklerosen noch mehr Teilveränderungen im Sinne der malignen Nephrosklerose vorhanden sind. Man kann sie sehr wohl als Fälle betrachten, die schon jenseits der Grenze der „benignen“ und diesseits derjenigen der „malignen“ Nephrosklerose stehen. Aus verschiedenen Gründen seien sie hier indessen besonders besprochen.

1. Hamburg, S.-Nr. 492/30, Feinmechaniker, 58 Jahre. Früher nie ernstlich krank, 8 Wochen bestehende Beschwerden, die klinisch an eine Cholecystitis oder an eine Magengeschwulst denken ließen. 3 Wochen vor dem Tode im Urin Zylinder, Leukocyten, Erythrocyten. Wa.R. negativ. Hg 71%. 3 Tage vor dem Tode Blut-druck 135/120. In den letzten Tagen benommen, urämischer Eindruck.

Sektion: Tod an metastasiertem Magenkrebs. 169 cm, 58,5 kg. Linksseitige Herzwandhypertrophie: 420 g absolutes, 7,2 relatives Gewicht. Alte Blutung in Brücke und Stammganglien. Allgemeine schwere Arteriosklerose. Nieren je 160 g schwer, Oberfläche glatt, von graubrauner Farbe, mit diffus verteilten punktförmigen Blutungen.

Histologischer Nierenbefund: In der Rinde feine narbige Streifen mit verödeten Glomeruli und Atrophie der Kanälchen. 90% der Glomeruli groß, mit völlig freiem Kapselraum, ohne Synechien. Keine örtlichen Schlingenarben; wohl dagegen an einzelnen Glomeruli die bei der vorigen Gruppe beschriebenen jüngeren Veränderungen: Fibrin in der Lichtung einzelner Schlingen, Auflockerung bis Auflösung der Schlingengrundsubstanz, Untergang der Endothelien, Wucherung der Deckzellen; im Schlingenwurzelgefäß dabei oft vermehrte Leukocyten. Auch hinsichtlich der Kanälchen der gleiche Befund: Erweiterung mit geronnener eiweißhaltiger Flüssigkeit in der Lichtung, vereinzelte Zylinder, gelegentlich Blut in der Lichtung. Epithelprotoplasma feinkörnig, stellenweise hyalin-tropfig verändert. Gefäße: Mehrzahl der erkrankten Arteriolen (sehr zahlreiche) im Sinne der gewöhnlichen Arteriosklerose erkrankt, ebenso die distalen kleinen Arterien; weiter herzwärts starke Elastose mit weitgehender Verdünnung der Media; an mittleren Arterien mäßig kräftige Elasticahyperplasie, zum Teil ebenfalls mit Mediaverdünnung; sonst häufig Mediaverbreiterung mit starker Grundsubstanzauflockerung.

Soweit gleicht dieser Fall durchaus denen der vorigen Gruppe. Wie bei diesen fehlt die Auflockerung der subendothelialen Grundsubstanz mit ihren zelligen Organisationsvorgängen (produktive Endarteriitis). Als zusätzlicher Befund finden sich indessen „spezifische“ Veränderungen an den Arteriolen.

Sie sind nicht sehr häufig, aber doch in jedem Schnitt mehrfach zu finden. Gelegentlich greifen sie auch auf das Schlingenwurzelgefäß über. Es findet sich dann ein Untergang des Grundhäutchens mit Erguß geronnenen Plasmas in die Umgebung und auch schon zellige Organisation des Fibrins mit Andeutung von Granulombildung.

In diesem Falle liegt das ausgesprochene Bild einer schweren gewöhnlichen Arteriosklerose vor, außerdem Glomerulus- und Kanälchenveränderungen, wie *Fahr* sie bei seinen renal dekompensierten Fällen gefunden hat (s. vorige Gruppe b), weiterhin spezifische Arteriolenveränderungen im Sinne der malignen Nephrosklerose. Zum vollständigen Bild der malignen Nephrosklerose fehlt nur die Auflockerung der subendothelialen Grundsubstanz mit ihren Folgezuständen, der Endarteriitis productiva. Nach dem gesamten anatomischen Bild hat anscheinend längere Zeit eine gewöhnliche Arteriosklerose mit Hypertonie bestanden; dann aber scheint mit oder nach der Erkrankung der Glomeruli und Kanälchen ein „Umschlag“ in eine der malignen Nephrosklerose angenäherte Verlaufsart eingetreten zu sein.

2. Hamburg, S.-Nr. 997/25, 26 Jahre alter Mann. Krankengeschichte nicht vorhanden. Die klinische Diagnose lautete: Arteriosklerotische Schrumpfniere mit Folgezuständen. Schwere Retinitis albuminurica.

Sektion: 55 kg. Herzhypertrophie (450 g absolutes, 8,2 g relatives Herzgewicht); subepikardiale Blutungen; Stauung; keine Ödeme. Niere 450 g. Oberfläche kleinhöckerig, fleckig, mit einem Wechsel von helleren und dunkleren braunrotgrauen Farbtönen.

Von einer stärkeren Schrumpfung abgesehen unterscheidet sich die Niere histologisch von der des vorigen Falles nur dadurch, daß die spezifischen, Fibrin aufweisenden Arteriolenveränderungen wesentlich seltener sind. Man muß sie suchen. Dafür aber ist an den Präarteriolen stellenweise eine Auflockerung der subendothelialen Grundsubstanz mit zelliger Organisation im Sinne der produktiven Endarteriitis vorhanden.

Auch dieser Fall scheint nach dem anatomischen Bilde ein längeres Vorstadium gehabt zu haben, dem die Merkmale der gewöhnlichen Arteriosklerose mit Hypertonie entsprachen. Die Zeichen der malignen Nephrosklerose sind noch nicht sehr ausgedehnt.

Die Unterschiede zwischen diesen Übergangsfällen (Gruppe c) und der ausgesprochenen malignen Nephrosklerose sind zum Teil nur quantitativer Art, zum Teil bestehen sie darin, daß ihnen zur Identität noch ein Teilbefund fehlt. Durch ein Mehr von Teilbefunden unterscheiden sie sich wiederum von den Fällen der Gruppe b (renal gestörte benigne Nephrosklerose), so wie diese in gleicher Weise von der gewöhnlichen Arteriosklerose unterschieden ist. Bei einer solchen Ordnung der verschiedenen Gruppen erscheint das Bild der Arteriosklerose gleichsam als Stammform, die durch Hinzutreten weiterer Teilbefunde das Gesicht der renal gestörten und Übergangsfälle erhalten kann. Damit sei indessen die im klinischen Teil berührte Frage, ob das hypertonsche Vorstadium der malignen Nephrosklerose mit der benignen identisch sei, noch nicht angeschnitten. Es sei hier nur festgestellt, daß es sich bei den renal gestörten Fällen *Fahrs* und den Übergangsfällen nicht um quantitative oder graduelle Steigerungen der gleichen Grundform, nämlich des anatomischen Bildes der Arteriosklerose handelt. Wie weit diese steigerungsfähig ist, zeigen die Fälle der Gruppe a. Bei den renal gestörten und Übergangsfällen bleibt diese Art der Steigerung vielfach sogar aus. Es treten neuartige Teilbefunde auf. Sie gehören gleichsam einer anderen Größenordnung an, die nur histogenetisch zu graduieren ist. Darauf sei im letzten Kapitel näher eingegangen.

Als Besonderheit sei noch

## 2. die Kombination einer malignen Nephrosklerose mit Amyloidose angeführt.

*Fahr* erwähnt das Vorkommen solcher Vergesellschaftungen in seinem Handbuchsabschnitt. Derartige Fälle histologisch zu analysieren, kann, wie der nachstehend geschilderte Fall zeigt, selbst dann schwer sein, wenn man an die Möglichkeit einer solchen Vergesellschaftung denkt.

Hamburg, S.-Nr. 1639/28, 40 Jahre, Bote (unter den übrigen Fällen maligner Nephrosklerose nicht mit berücksichtigt).

Mit 24 Jahren Perforationsperitonitis aus durchgebrochenem Magengeschwür. Sonst nie ernstlich krank. 8½ Monate vor dem Tode Autounfall. Seitdem zunehmend stärker werdende Kopfschmerzen. Ödeme unter den Augen, häufiges Erbrechen, Herzklopfen bei Anstrengung.

2½ Monate vor dem Tode Aufnahme ins Krankenhaus (Klinik: *Brauer*). Neuroretinitis albuminurica. Blutdruck maximal 230/170, minimal 185/105, durch-

schnittlich um 210/145. Rest-N 17mal bestimmt, zum erstenmal  $7\frac{1}{2}$  Wochen vor dem Tode erhöht auf 69 mg-%, dann allmählich ansteigend bis auf 122 mg-% 8 Tage vor dem Tode. Im Urin zunächst höhere, später niedrigere Eiweißwerte (zuletzt  $\frac{1}{2}^0/_{00}$ ). Im Sediment Leukocyten, Erythrocyten, Zylinder, zeitweise Hämaturie. Wasserversuch 2 Monate vor dem Tode: geringe Verzögerung der Ausscheidung, spezifisches Gewicht zwischen 1002 und 1010. Tod unter zunehmender Benommenheit.

Klinische Diagnose: Genuine Schrumpfniere.

Sektionsdiagnose: Maligne Nephrosklerose. Starke Wandhypertrophie der linken Herzkammer. Fibrinöse Perikarditis. Starker allgemeiner urinöser Geruch. Urämische Gastritis. Pseudomembranöse Entzündung des Dickdarms. Lungenödem. Allgemeine Anämie. Geringe allgemeine Arteriosklerose, stärkere der Basalgefäße. Multiple kleine Erweichungsherde im Linsenkern. Amyloid der Milz. Zeichen vor längerer Zeit vorgenommener vorderer Gastroenterostomie.

195 cm, 79,6 kg, Herz 715 g, relatives Gewicht 9 g. Nieren je 185 g, Oberfläche fast glatt.

Histologischer Nierenbefund: Ziemlich diffus verbreitete Vermehrung und Sklerose des Interstitiums mit Atrophie der Kanälchen. Restliche Hauptstücke erweitert, buchtenreich; Epithel teils abgeflacht, seltener geschwollen mit vakuolig-körnigem Protoplasma. Nur einzelne Kanälchen verfettet. Sehr selten hyaline Tropfen. Wenig Zylinder (nicht mehr als bei der malignen Nephrosklerose gewöhnlich zu finden sind), gelegentlich Blut in den Kanälchen. Glomeruli nur vereinzelt hyalin-fibrös verodet. An den meisten freier Kapselspalt. Die Mehrzahl krankhaft verändert. Hierbei die amyloide Degeneration von solchen Grundsubstanzveränderungen zu trennen, wie wir sie an den Glomeruli bei maligner Nephrosklerose beobachten, ist im *Mallory*-Schnitt nur schwer möglich. Beide Veränderungen zeigen eine Blaufärbung. Indessen erlaubt die Gentianaviolettffärbung deutlich die Trennung einer metachromatisch und einer nicht derartig gefärbten Grundsubstanz. Die letztere ist überdies lockerer, weniger dicht und weniger homogen. Von den im Hämatoxylin-Eosinschnitt homogen verdickten Schlingen und Schlingenwurzelgefäßen erweisen sich die Mehrzahl als amyloid degeneriert. Bei Sudanfärbung sind diese Gefäßen völlig fettfrei, während die Schlingen mit nicht amyloider Grundsubstanzauflöckerung vielfach reichlich Fett enthalten. An sehr reichlichen Glomeruli Wucherungen der Deckzellen. Da solche auch bei der Amyloid-schrumpfniere vorkommen (s. *Fahr*), besagen sie für die Diagnose maligne Nephrosklerose nur wenig. An den Arteriolen sind die diagnostischen Schwierigkeiten weniger groß. Die amyloide Degeneration betrifft vielfach nur kleine Abschnitte der Gefäßwand. Solche Stellen sind nicht breiter und nicht schmaler als die nicht metachromatisch gefärbten Wandabschnitte. Im übrigen finden sich Wandblutungen und das Bild der produktiven Endarteriitis; daneben die gewöhnliche hyaline Arteriolendegeneration. An der übrigen arteriellen Strombahn die gleichen Befunde wie bei anderen Fällen von maligner Nephrosklerose.

Insgesamt dürfte es sich hier um eine noch nicht sehr vorgeschrittene maligne Nephrosklerose mit sekundärer Amyloidose handeln. Die hohen Blutdruckwerte, die Hämaturie, das Fehlen stärkerer nephrotischer Kanälchenveränderungen und die Befunde an den Nierenarterien sprechen gegen eine Amyloid-schrumpfniere. Schwierig kann auch

### 3. Die Abgrenzung gegenüber den subakuten bis chronischen Verlaufsarten der diffusen Glomerulonephritis

sein. Die Fälle sekundärer Schrumpfniere mit kleinen, gleichmäßig granulierten, blassen Nieren bedürfen keiner differentialdiagnostischen

Abgrenzung. Schwieriger ist die Differentialdiagnose, wenn die Nieren weniger stark geschrumpft sind. Die feine gelbliche Fleckung als Zeichen einer Lipoidose kommt bei der Glomerulonephritis zwar häufiger vor, ist aber kein unbedingt verlässliches Unterscheidungsmerkmal.

Histologisch ist das Bild der *subakuten Formen* der diffusen Glomerulonephritis nicht einheitlich. Wenn wir zunächst von den Befunden an den Gefäßen absehen, so beherrschen bei ihnen die Veränderungen an den Nierenkörperchen das Bild.

Die feingeweblichen Grundvorgänge sind die gleichen wie bei der malignen Nephrosklerose. Ein wesentlicher Unterschied besteht jedoch in der Zahl der ergriffenen Glomeruli. Bei der Glomerulonephritis von den akuten bis zu den subchronischen Verlaufsformen sind mindestens 60–70% erkrankt. Das hat ihr mit Recht das Beiwort „diffus“ eingetragen. Bei der malignen Nephrosklerose liegen, wenn wir von den verödeten Glomeruli absehen, die Verhältnisse gerade umgekehrt. Eine geringere Beteiligung der Glomeruli beobachteten wir bei Periarteriitis nodosa. Mit dieser Annäherung an die herdförmige Glomerulonephritis pflegt auch die Herzhypertrophie geringer zu sein bzw. zu fehlen. Bei der subakuten Glomerulonephritis sind weiterhin die Glomeruli mehr gleichartig erkrankt. Bei der malignen Nephrosklerose sind die Unterschiede von Glomerulus zu Glomerulus im allgemeinen stärker. Man findet schon innerhalb des *Malpighischen* Körperchens einen Wechsel des Befundes von Schlinge zu Schlinge; von Glomerulus zu Glomerulus kann man alle Phasen der Erkrankung nebeneinander beobachten: einfache Prästase, Kollaps, Prästase mit Grundhäutchenzerreißung, Blutung in den Kapselraum und Fibrinabscheidung, alle Formen der Grundsubstanzauflockerung, geringe bis stärkste zellige Organisation, völlige Zerstörung des Glomerulus. Die Variationsbreite ist hier also durchschnittlich größer, aber es handelt sich um durchschnittliche Befundsunterschiede; im einzelnen Falle brauchen sie nicht so stark hervortreten. Das Hauptunterscheidungsmerkmal bleibt also das Verhältnis der Zahl der funktionstüchtigen Glomeruli zu den geschädigten.

Die subchronischen und chronischen Formen der Glomerulonephritis sind hinsichtlich der Glomerulusbefunde noch weniger einheitlich als die akuten Verlaufsarten.

Die Zahl der funktionsfähigen Glomeruli ist zwar gewöhnlich immer noch geringer als bei der malignen Nephrosklerose. Doch tritt insofern eine Annäherung an diese ein, als die gleichartig veränderten Glomeruli oft bezirkweise beieinander liegen; wie bei der malignen Nephrosklerose ist also auch hier eine größere Funktionseinheit, ein größeres Teilkörperchen ergriffen. Nach der Art der Glomerulusveränderungen jedoch kann eine Unterscheidung unmöglich sein.

Das gleiche gilt für die Kanälchen. Rückblickend auf die Durchmusterung einer großen Zahl sekundärer Schrumpfnieren müssen wir zwar mit *Fahr* feststellen, daß der Grad des Umbaus der Rinde bei der sekundären Schrumpfniere durchschnittlich stärker ist als bei der malignen Nephrosklerose; für die Differentialdiagnose ist dieser Befund jedoch im Einzelfall nicht unbedingt verlässlich.

Sofern die zahl- und artmäßigen Befunde an den Glomeruli Zweifel an der Diagnose lassen, kommt die Hauptbedeutung für die Differentialdiagnose zweifellos der Art der Gefäßerkrankung zu.

Ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal ist auch das Maß der Verbreitung der Gefäßerkrankungen über den großen Kreislauf. Die sog. spezifischen Veränderungen haben wir bei der chronischen Glomerulonephritis bisher nur am Gehirn angetroffen, nicht an anderen Organen. Auch die übrigen krankhaften

Arterienbefunde sind außerhalb der Niere bei der chronischen Glomerulonephritis wesentlich seltener und weniger ausgeprägt vorhanden; zumeist fehlen sie ganz. Immer haben wir sie bei der subakuten Verlaufsform der diffusen Glomerulonephritis vermißt.

An der Niere fehlt bei den akuten und subakuten Formen oberhalb der Arteriolen durchweg jede Form von Wanderkrankung. Bei den subchronischen und besonders den chronischen Formen wechselt der Befund von Fall zu Fall beträchtlich. In dieser Hinsicht stellt die sekundäre Schrumpfniere noch eine Sammelgruppe dar, die zu ordnen und unterzuteilen noch Aufgabe der Zukunft ist. Ansätze dazu finden sich bei *Fahr, Roth, Volhard*. Letzterer unterscheidet, wie uns scheint, mit Recht, glomeruläre, zu subchronischem Verlauf neigende, und vasculäre, stark hypertonische, mehr chronisch verlaufende Formen. Es sei hier nur die letzte Gruppe berücksichtigt, d. h. Fälle von sekundärer Schrumpfniere, die Nierengefäßveränderungen zeigen.

Hier weisen die Bilder, die über die Stärke des Umfanges, der Lichtung, der Media und Intima an den Strecken vor den Arteriolen Auskunft geben, gegenüber der malignen Nephrosklerose keine durchgreifenden Unterschiede auf. Aber auch der Art nach können die Unterschiede nur gering sein. Wenn wir noch dazu berücksichtigen, daß auch die maligne Nephrosklerose den einen oder anderen Teilbefund in nur geringem Maße aufweisen oder ganz vermissen lassen kann, so sind die gelegentlich vorhandenen Schwierigkeiten der Differentialdiagnose genügend hervor gehoben.

Nicht anders steht es mit der sog. spezifischen Veränderung der Arteriolen. Es sei zunächst betont, daß sie kein obligater Befund bei der Glomerulonephritis ist. Auf ihr Vorkommen hat zuerst *Löhlein* aufmerksam gemacht, *Fahr* und *Koch* haben seine Befunde bestätigt. Auch bei der Glomerulonephritis zeigt diese Veränderung alle die Besonderheiten, die wir weiter oben geschildert haben. Für diese Fälle haben uns im allgemeinen die Richtlinien weitergeholfen, die *Fahr* für die Differentialdiagnose aufgestellt hat: Hatten die Glomerulusveränderungen gegenüber der Gefäßerkrankung das Übergewicht, so sprach das für eine Glomerulonephritis, bei umgekehrtem Verhalten für eine maligne Nephrosklerose.

Dennoch bleiben Fälle übrig, deren Beurteilung schwierig bleibt und dem subjektivem Ermessen weiten Spielraum läßt. *Fahr* hat 1919 über derartige Formen berichtet. Zwei eigene Beobachtungen seien im folgenden mitgeteilt.

1. Charité, S.-Nr. 785/31, 34 Jahre. Familienvorgeschichte o. B. Als Kind Masern, Diphtherie. Mit 20 Jahren Nierenentzündung nach Erkältung, danach jahrelang Eiweiß im Urin. In den letzten 9 Jahren 3mal Abort, eine normale Geburt. In den letzten 3 Monaten Hypertonie von durchschnittlich 185/105. Neuroretinitis. Rest-N zwischen 70 und 81 mg. %, in den letzten 14 Tagen bis 131 mg. % ansteigend. Isostenurie, stark verminderte Wasserausscheidung. Tod an Urämie.

Klinische Diagnose: Sekundäre Schrumpfniere.

Die Vorgeschichte und der klinische Verlauf sprachen für eine chronische Glomerulonephritis.

Sektion: 153 cm, 44 kg. Herzhypertrophie: 440 g absolutes, relatives Gewicht 10 g. Nieren zusammen 220 g, Oberfläche schwach und unregelmäßig gehöckert. Rotgraue Farbe.

Histologischer Nierenbefund: Arterielle Nierenstrombahn wie bei Fällen von maligner Nephrosklerose. Zahlreiche Arteriolen im Sinne der sog. spezifischen Erkrankung verändert. Es finden sich alle Zustandsbilder von der Wandblutung bis zur zelligen Organisation. Häufiges Übergreifen auf das Schlingenwurzelgefäß

und auf Glomerulusschlingen. Kanälchenapparat weitgehend atrophisch; nur spärliche Inseln erweiterter Hauptstücke; ziemlich diffuse Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Glomeruli zu  $\frac{1}{2}$  völlig verödet. An den übrigen wechselnder Befund: an einzelnen Prästase, an anderen Fibrin in der Lichtung einzelner Schlingen, zumeist mit Untergang des Grundhäutchens (gewöhnlich in Fortsetzung der spezifischen Arteriolenkrankung), sonst Grundsubstanzauflöckerung mit leichter Zellwucherung und Bilder des Kollaps. Zahlenmäßig vielleicht insgesamt  $\frac{1}{3}$  ziemlich schwer,  $\frac{1}{3}$  weniger schwer und  $\frac{1}{3}$  nicht nennenswert geschädigt.

Von den übrigen Organen weist nur das Gehirn an kleinen Gefäßen das Bild der sog. spezifischen Veränderung ohne Organisationsvorgänge auf, und zwar zumeist im Bereich kleiner Blutungen. Pankreas, Milz und Darm zeigen nur eine leichte Intimafibrose kleinerer Arterien.

Die histologische Untersuchung bestätigte die klinische Diagnose. Der Nierengefäßbefund konnte in allen Teilveränderungen einer malignen Nephrosklerose zugehören, ebenso die Art der Glomerulusveränderungen. Diese zeigten eine große Variationsbreite, die von der Prästase bis zu den Endstadien der Organisation reichte. Indessen war, von den verödeten Glomeruli abgesehen, die Zahl der erkrankten absolut wie auch relativ genommen zu groß, und außerdem fehlte mit Ausnahme des Gehirns an den übrigen Organen jegliche schwerere Arterienveränderung.

2. Hamburg, S.-Nr. 1164/28, 44-jähriger Arbeiter (bei den übrigen Fällen nicht mit verwertet).

Mit 31 Jahren im Kriege Nierenentzündung mit Wassersucht. Seitdem häufig Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit. In den letzten 3 Wochen Herzbeschwerden, stärkere Kopfschmerzen. Sehstörungen am linken Auge. Zuletzt Erbrechen. Komatös eingeliefert (Klinik: *Schottmüller*).

Blutdruck 245/100, Rest-N 121 mg-%. Im Urin Eiweiß, im Bodensatz Erythrocyten und Zylinder. Klinische Diagnose: Nephrosklerose, Hypertonie, Urämie? Gehirnblutung.

Sektion: 168 cm, 53 kg. Frische Blutung in der Brücke mit Durchbruch in den 4. Ventrikel. Herzhypertrophie: 510 g absolutes, 9,6 g relatives Gewicht. Niere makroskopisch vom Bilde der malignen Nephrosklerose mit kleinhöckerig rauher Oberfläche.

Histologischer Befund. Nieren: Starker Umbau der Rinde, Glomeruli zahlenmäßig vermindert, ohne entsprechend große Zahl hyalin-fibröser Endstadien. Die nicht verödeten zumeist zu groß. An gut  $\frac{1}{3}$  durchweg ältere Veränderungen: Kapselsynechien, herdförmige, auf mehrere Schlingen beschränkte fibröse Vernarbung bei erhaltenem Kapselspalt und gewucherten Deckzellen, Auflöckerung der Schlingengrundsubstanz mit stärker gewucherten Deckzellen. Keine Prästasen; Blutfüllung überhaupt sehr gering. An den übrigen Glomeruli zumeist das Bild des Kollapses.

Zahlreiche Arteriolen zeigen gewöhnliche Arteriosklerose und narbige Fibrose nach Grundsubstanzauflöckerung. Seltener frische Grundsubstanzauflöckerung und Endarteriitis. Nur ganz vereinzelt frische Wandblutungen und Fibrinabscheidung in der Lichtung. An vielen Schnitten nur 1mal ein Arteriolengranulom. An den übrigen Arterienstrecken das Bild wie bei ausgesprochener maligner Nephrosklerose.

Die histologische Diagnose war hier keineswegs einfach. Wir möchten auch nicht verschweigen, daß der eine von uns, insbesondere unter Berücksichtigung der Vorgeschichte, eine chronische Glomerulonephritis, der andere eine maligne Nephrosklerose anzunehmen geneigt war.

Entscheidend für die Zurechnung des Falles zur malignen Nephrosklerose war der Befund an den übrigen Organen.

Pankreas, Nebennieren, Dünndarm, Prostata, Gehirn lassen an Gefäßen jeden Kalibers in überaus starkem Maße neben der Mediaverbreiterung und Intima-grundsubstanzauflöckerung mit ihren Folgezuständen alle Stadien der „spezifischen“ Gefäßerkrankung erkennen, ebenso auch das lockere Hilusbindegewebe der Nieren. An Milz, Leber, Hoden, Schilddrüse, quergestreifter Muskulatur nur Mediaverbreiterung oder Intimafibrose mit wechselnder Elastose.

Dieser Fall lehrt, daß es Fälle von maligner Nephrosklerose gibt, bei denen die diagnostisch entscheidenden Gefäßveränderungen außerhalb der Niere wesentlich stärker ausgeprägt sind.

Insgesamt lassen sich die morphologischen Unterschiede zwischen der Glomerulonephritis und maligner Nephrosklerose auf folgende Formel bringen: beide sind Erkrankungen vasculärer Baueinheiten (Vasophären). Das Unterscheidende ist die Größe des erkrankenden Teilkörperchens. Bei der akuten diffusen Glomerulonephritis prägt sich die Erkrankung anatomisch an den kleinsten Baueinheiten (Schlingenwurzelgefäß und Glomeruluscapillaren) aus und kann hier auch bei schleichendem Weiterverlauf lokalisiert bleiben. Ist der Verlauf chronischer, so stellt sich bei manchen Fällen ein unterschiedliches Verhalten gruppenmäßig zusammengehörender Nierenkörperchen heraus; damit treten größere Teilkörper als Erkrankungseinheit hervor, ohne daß damit andere Glomeruli jenen Grad von Selbständigkeit aufzugeben brauchen, der ihnen als kleinerem Teilkörperchen zukommt. Ob diese arteriosphärischen Formen aus den arteriolo- oder capillarsphärischen Formen hervorgehen, bedarf noch der endgültigen Entscheidung. Bis jetzt neigt man allgemein dieser Auffassung zu. Für die Glomerulonephritis würde sich daraus ergeben, daß die Erkrankung im Gebiete der kleinsten Teilkörper lokalisiert bleibt oder später auf die nächst höheren übergreift. *Demgegenüber ist die maligne Nephrosklerose von vornherein dadurch ausgezeichnet, daß die Erkrankung an größeren Teilkörpern angreift.* Sie ist also teils arteriolo-, teils präarteriolo-, nie aber primär capillarsphärisch. Erst sekundär treten an den kleinsten Teilkörpern, den Glomeruluscapillaren, Veränderungen auf.

Es darf indessen nicht verschwiegen werden, daß dieser Gang der Entwicklung aus den anatomischen Endstadien nicht immer abgelesen werden kann, ganz abgesehen davon, daß sich beide Entwicklungswege kreuzen könnten.

Die vorstehende Formulierung gibt nur mit anderen Worten das wieder, was *Fahr* als Richtlinien für die Differentialdiagnose angegeben hat.

An diesen Richtlinien hat *Volhard* Kritik geübt. Sie äußert sich vor allem darin, daß er verschiedene Fälle des Schrifttums, die auf Grund des pathologisch-anatomischen Bildes als maligne Nephrosklerose angesprochen worden waren, nicht anerkannte (Fälle von *Fahr*, *Löhlein*, *Sjövall*, *Ask-Upmark*, *Bell* und *Clawson*, *Hückel*, *Murphy* und *Grill*).

Überdies bringt er zu seinen eigenen andersartigen Richtlinien Belegfälle, die pathologisch-anatomisch nicht als maligne Nephrosklerose aufgefaßt werden würden. Die damit entstandene Verwirrung ist groß. Es muß der Eindruck entstehen, als sei die Differentialdiagnose zwischen maligner Nephrosklerose und anderen Erkrankungen, insbesondere der Glomerulonephritis, für den Pathologen kaum möglich. In Auswirkung dieser Stellungnahme *Volhards* kommt auch schon in neuester Zeit *Kutschera-Aichbergen* zu der Auffassung, daß zwischen maligner Nephrosklerose und chronischer Glomerulonephritis kein Unterschied besteht.

Da die Handbuchabhandlung von *Volhard* für den Arzt das maßgebende Nachschlagewerk sein dürfte, sei zu seinen Ausführungen eingehender Stellung genommen.

Es seien zunächst die Richtlinien angeführt, die *Volhard* selbst für die Differentialdiagnose aufstellt.

Auf S. 1739/40 seines Handbuchabschnittes berichtet er über die Erkrankung eines 49jährigen Mannes, der im Kriege eine Nierenerkrankung durchgemacht hatte. „In diesem Falle lautete die Diagnose des Obduzenten auf Grund des makro- und mikroskopischen Bildes maligne Sklerose und typische Arteriolosklerose. Nach der Vorgeschichte und dem Verlauf kann es sich aber nur um eine sekundäre Schrumpfniere nach Kriegsnephritis gehandelt haben.

Die Unterscheidung dieser Formen von der malignen Sklerose kann klinisch wie histologisch unmöglich werden, weil sich bei der nephritischen Form bei genügend langer Dauer der Blutdrucksteigerung sekundär Elastose der Nierenarterie, bei der malignen Sklerose infolge der angiospastischen Ischämie auch Glomeruliveränderungen nephritischen Charakters entwickeln, und weil beiden die starke Endarteritis gemeinsam ist. Mit Sicherheit kann man eine maligne Sklerose nur ausschließen, wo die Vorgeschichte auf eine nephritische Erkrankung hinweist, wo das sehr jugendliche Alter der Annahme einer primären Angiosklerose widerspricht und histologisch da, wo die Elasticahypertrophie fehlt.“

Der Fall, bei dessen Beschreibung *Volhard* die genannten differentialdiagnostischen Richtlinien anführt, erfüllt bis auf einen Punkt alle Forderungen, die er für eine maligne Nephrosklerose aufstellt: es handelt sich um einen nicht jugendlichen Menschen, die Elasticahyperplasie fehlt nicht; trotz dieser, von ihm selbst hochgewerteten Merkmale stellt er, im Gegensatz zum Obduzenten, die Diagnose sekundäre Schrumpfniere, und das anscheinend nur auf Grund der vorgeschichtlichen Angaben, die *Volhard* im Sinne einer Kriegsnephritis deutete. Dabei sagt er selbst 10 Seiten vorher (S. 1730): „doch ist....wohl zu beachten, daß auch genuine Hypertensionen bisweilen in der Vorgeschichte eine — ausgeheilte — Nephritis...aufweisen können“.

Ähnlich liegt ein anderer, von *Volhard* mitgeteilter Fall, der einen 20jährigen Mann betraf.

Von ihm wird angegeben (s. S. 1736—38), daß er „klinisch und histologisch ganz als maligne Sklerose imponiert, aber dennoch eine sichere sekundäre Schrumpfniere gewesen ist“. Hier genügt die nachträgliche Feststellung, daß der Kranke 8 Jahre vor dem Tode einige Zeit nach einer 4tägigen fieberhaften Angina in der Schule beim Turnen Kopfschmerzen und Atemnot bekam, gegen den klinischen

und anatomischen Gesamtbefund die Diagnose auf sekundäre Schrumpfniere zu stellen.

Vielleicht in die gleiche Kategorie der Bewertung von Fällen anatomischer Nephrosklerose gehört die Ablehnung eines Falles von *Hückel*.

(Siehe S. 1531.) 25jährige Frau, die 1 Jahr vor dem Tode eine Diphtherie durchgemacht hatte und sich seitdem nicht recht erholte. Sie lag danach 4 Monate wegen „Nierenentzündung“ in einem auswärtigen Krankenhaus. Blutdrucksteigerung über 200 mm Hg. Herz 380 g mit linksseitiger Wandhypertrophie bei einer 185 cm langen, mageren Person.

Es ist aus *Volhards* kurzer Begründung nicht klar ersichtlich, weshalb er diesen Fall als maligne Nephrosklerose ablehnt und als akute Glomerulonephritis anspricht. Die „Nierenentzündung“ der Vorgeschichte dürfte schon der zum Tode führenden malignen Sklerose angehört haben. Daß *Hückel* über das Vorhandensein oder Fehlen einer Elasticahyperplasie nichts angibt, genügt noch nicht zur Ablehnung des Falles. Herr *Hückel* war so lebenswürdig, uns ein histologisches Präparat dieses Falles zur Einsicht zu überlassen. Mit Prof. *Fahr*, der das Präparat ebenfalls gesehen hat, müssen wir den Fall als maligne Nephrosklerose ansprechen. Er ist in mehrfacher Hinsicht bemerkenswert. Wir kommen an Hand einer ähnlichen Beobachtung weiter unten auf seine Besonderheiten noch zurück (s. S. 168).

Hierher gehört ferner die Beurteilung der Fälle mit chronischer Bleivergiftung.

*Volhard* faßt sie (s. S. 1569) als sekundäre Schrumpfnieren auf. Er gibt zu, daß Fälle von Bleiniere — sie zeigen bekanntlich nicht nur das Bild der malignen Sklerose — klinisch und histologisch von einer genuinen Schrumpfniere nicht zu unterscheiden sein können (S. 1258 und 1650); er selbst hat in seiner Monographie mit *Fahr* 4 Fälle mit Bleianamnese beschrieben. Seine jetzige Auffassung stützt sich auf die Beobachtung, daß bei der Bleiniere ein Vorstadium passiver Hypertension fehle (S. 1696). Wenn *Volhard* weiterhin darauf hinweist, daß man hier ohnedies nicht von einer genuinen Schrumpfniere sprechen dürfe, da es sich um eine exogen bedingte Erkrankung handele, so wird dadurch der Anschein erweckt, als wüßten wir über die Ätiologie der übrigen Fälle genau Bescheid.

Wir können hier *Volhard* den Vorhalt nicht ersparen, daß er sich in der Diagnose zu sehr von der entstehungsgeschichtlichen Vorstellung und zu wenig von den beobachteten Befunden leiten läßt.

Bei anderen Fällen ist es augenscheinlich nur das jugendliche Alter, dessentwillen *Volhard* die Diagnose maligne Nephrosklerose ablehnt.

So hat es sich bei 1 Fall von *Bell* und *Clawson* (S. 1569) und bei 3 Fällen von *Ask-Upmark* (S. 438) nach *Volhards* Auffassung vermutlich oder höchstwahrscheinlich um eine sekundäre Schrumpfniere gehandelt; die auf S. 1736 zitierten 3 Fälle von *Murphy* und *Grill* vermögen auch wir nach dem mitgeteilten Befund nicht zu deuten.

Teils im jugendlichen Alter, teils im Fehlen oder in der nur geringen Ausprägung einer Elasticahyperplasie hat die ablehnende Bewertung von 2 Fällen von *Sjövall* (S. 1569) ihren Grund.

Dazu sei von einer Bemerkung *Volhards* zur Bleiniere ausgegangen. Wie erwähnt, lehnt er es ab, daß die Bleivergiftung zur malignen Nephrosklerose führt. Auf S. 1650 seines Handbuchabschnittes führt er aus, „die Reihenfolge heißt beim Blei nicht, wie *Lichtwitz* behauptet, Hypertonie—Arteriolsklerose—Schrumpfniere, sondern wahrscheinlich Angiospasmus—Endarteriitis (mit fakultativer Elasticahyperplasie und sekundärer Angiosklerose)—sekundäre Schrumpfniere“. Daß eine

vasculäre Nierenerkrankung nur fakultativ das Bild der Elasticahyperplasie aufweist, ist nach *Volhard* mit den Anforderungen nicht vereinbar, die an eine maligne Nephrosklerose zu stellen sind; dabei mag ein Krankheitsfall auch sonst noch so sehr ihre Züge tragen. Andererseits schreibt *Volhard* (S. 1611): „man kann . . . das Paradoxon wagen, daß die Verlaufsart der Nephroangiosklerose um so günstiger ist, je hochgradiger die (senile) Präarteriolsklerose in der Niere entwickelt ist, und man bekommt eine maligne Nephrosklerose, wenn gerade die kleinen Nierenarterien von dem allgemeinen Prozeß der (präsenilen) Arterio- und Angiosklerose weniger stark betroffen sind. Es ist doch kein Zufall, daß die Mehrzahl der Fälle von maligner Sklerose um 10 Jahre jünger ist, als die Mehrzahl der Fälle von benigner Sklerose“. Weiter weg von dieser Äußerung (S. 1579) genügt *Volhard* eine geringe Elastose, um Fälle von *Fuhr*, *Löhlein* u. a. abzulehnen und als Glomerulonephritis zu erklären.

Wie eine Glomerulonephritis dabei beschaffen sein darf, erfahren wir anläßlich eines Falles, der zu einer Meinungsverschiedenheit zwischen *Umber* und *Volhard* geführt hat.

35jähriger Mann, mit Kopfschmerzen erkrankt, 2 Monate auf der *Umberschen* Klinik. Hypertonie von 220/140. Keine meßbare Herzhypertrophie. Normale Harnstoff-, Kreatinin-, Indicanwerte im Blut; normales Konzentrationsvermögen der Niere, normale Ausscheidung. Kein Harneiweiß, kein Sedimentbefund. *Umber* schloß eine Glomerulonephritis aus und auch *Volhard* bezweifelt nicht, daß die Glomeruli damals unversehrt waren.  $\frac{3}{4}$  Jahr später bietet der Kranke das Bild einer ausgesprochenen malignen Nephrosklerose. Im Nierenlazarett von *Volhard* gestorben, bestätigte die Sektion *Volhards* Annahme, daß eine sekundäre und nicht eine genuine Schrumpfniere vorlag. Der Obduktionsbefund — bei anderen Fällen als unmaßgeblich bewertet — „lehrt uns gerade, daß hier die Pathogenese der allgemeinen Gefäßkontraktion eine andere war als bei der genuine Schrumpfniere. Während bei dieser eine starke Elasticahypertrophie der Präarteriolen — und meist ein großes Herz — uns anzeigt, daß ein Stadium der Gefäßdehnung und essentieller Hypertension den Umschlag in die allgemeine Gefäßkontraktion der genuine Schrumpfniere vorausgegangen ist, lehrt uns hier das histologische Bild, daß die Krankheit mit einer allgemeinen Gefäßkontraktion begonnen haben muß. Dafür spricht auch der Beginn mit Kopfschmerz und Erbrechen und das relativ kleine Herz. Der Fall lehrt ferner, daß es nicht nur akute, sondern auch chronische diffuse Glomerulonephritiden ohne ‚Glomerulitis‘ gibt“ (s. S. 1731).

Würden wir bei einem klinisch so ausgezeichnet beobachteten Fall eine Glomerulitis an der Niere vermissen und dem Kliniker sagen, es handele sich um eine Glomerulonephritis ohne Glomerulitis, er würde achselzuckend den Sektionssaal verlassen und es aufgeben, eine Verständigung mit dem Pathologen zu suchen.

Bei anderen Fällen des Schrifttums wiederum genügt *Volhard* ein Befund, den der Pathologe nie als ausreichend für die Diagnose maligne Nephrosklerose erachten würde, und der auch den Richtlinien nicht entspricht, die *Volhard* selbst für die Differentialdiagnose angegeben hat.

Es handelt sich um den Fall von *Bansi* (S. 1613). 48jährige, schwer belastete Frau. Vor 2 Jahren Eiweiß im Urin, seit einigen Monaten viel Kopfschmerzen, Netzhauterkrankung. Blutdruck 130—140, bei der Aufnahme 115/70. Seit 14 Tagen Verschlechterung des Befindens. Eiweiß im Urin. Herzhypertrophie fehlt. Rest-N 205,4 mg-%. Zuletzt Herzschwäche, große Atmung, urinöser Geruch.

Sektion: Granularatrophie der Nieren mit 130 g Gesamtgewicht. Herz 300 g. Mikroskopisch: Arteriosklerotische Schrumpfnieren, starke Lipoidsklerose der kleineren und mittleren Arterien, stellenweise bis zum vollkommenen Verschuß derselben. Zahlreiche verödete und in Verödung begriffene Glomeruli. Herdförmige Bezirke mit kompensatorisch erweiterten Harnkanälchen.

Der Fall wird als Beispiel für die rasche Verlaufsart der malignen Nephrosklerose angeführt. „In diesem Fall hat wohl sicherlich kein Vorstadium des roten Hochdruckes, sondern nur ein blasser Hochdruck mäßigen Grades mit Retinitis albuminurica bestanden; hier bestand anscheinend nur eine isolierte Arteriosklerose der Nierengefäße bei konstitutionell minderwertiger Anlage infolge schwerer erblicher Belastung.“

Worauf gründet sich hier die Diagnose maligne Nephrosklerose? Es bestand keine Blutdruckerhöhung, keine Herzhypertrophie; Angaben über eine Elasticahyperplasie oder Endarteriitis fehlen; sicher ist nur der Tod an Niereninsuffizienz.

Mit dieser Art der Differentialdiagnose kann sich niemand einverstanden erklären. Sie ist in sich widerspruchsvoll, überwertet bald dieses, bald jenes Symptom, tut wesentlichen anderen Befunden Gewalt an und verlegt die Entscheidung in den Bereich stark subjektiven Ermessens. Hier rächt sich die mangelnde Berücksichtigung strenger histologischer Kriterien, wie *Fahr* sie aufgestellt und verschiedene Pathologen sie als brauchbar befunden haben; insbesondere rächt sich die Überbewertung der Elastose, die Unterbewertung der „spezifischen“ Gefäßveränderungen und die nicht genügende Abwägung des Gesamtbefundes daraufhin, ob die Glomerulus- oder die Gefäßerkrankungen die Überhand haben.

Wir möchten dem Vorwurf begegnen, hiermit ein einseitiges Urteil zu fällen. Darum sei versucht, *Volhards* Auffassung dadurch gerecht zu werden, daß wir sie geschichtlich betrachten.

Bei der Erörterung der „spezifischen“ Gefäßveränderungen haben wir schon ausgeführt, daß die Einteilung der Nephrosklerosen in eine maligne und benigne (bzw. in eine einfache blande Sklerose und eine Kombinations-) Form auf heftigen Widerspruch von seiten der Pathologen (*Jores*, *Löhlein*, *Aschoff*, *Herxheimer*) gestoßen war. Er gipfelte in der Hauptsache darin, daß es sich bei diesen Krankheitsbildern nicht um verschiedene Formen, sondern um Unterschiede der Intensität, Quantität oder des Verlaufszeitmaßes handele. Diese Kritik, die nach dem Erscheinen der Arbeit von *Fahr* vom Jahre 1919 teils eingeschränkt, teils zurückgenommen wurde, hat auf *Volhard*, wie er selbst schreibt, einen anderen Eindruck gemacht als auf *Fahr*. Er ist zu einer Deutung gekommen, die vieles von derjenigen *Löhleins* und *Jores'* enthält, in ursächlicher Hinsicht aber über sie hinausgeht. Ging es bei jener Diskussion hauptsächlich um die Befunde an den Nierenkörperchen und Arteriolen, so stellte *Volhard* die Vorgänge an den Präarteriolen in den Vordergrund. Der Gesamtvorgang bei der malignen Nephrosklerose erschien und erscheint ihm als Folge und Ausdruck eines allgemeinen Gefäßspasmus dieser Arterienstrecken. Die von *Fahr* 1919 beschriebenen „spezifischen“ Gefäßveränderungen und sonstigen Merkmale haben in dieser Auffassung *Volhards* auch noch ihren Platz, aber nicht als wesentliche und obligate Befunde mit auch differentialdiagnostisch wichtiger Merkmalseigenschaft, sondern mehr als fakultative Teilbefunde. Die regeneratorische Intimawucherung von *Jores* bzw. die Endarteriitis und die *Joresche* Elasticahyperplasie sind für *Volhard* die entscheidenden Punkte der histologischen Beurteilung; um sie gruppiert sich alles andere als weniger

wesentlich oder als sekundär. Die Elasticahyperplasie ist gleichsam der Richtmast für das gewebsebefundliche Gebäude der blanden Sklerose und des roten Hochdruckes — neuerdings gibt *Volhard* zu, daß die Elastose auch ohne Hochdruck entstehen kann (s. S. 1612) —, die lockere Intimaverbreiterung derjenige des blassen Hochdruckes. Der gewöhnlichen Arteriosklerose als Vertreter der einen steht die Glomerulonephritis als Vertreter der anderen Gruppe gegenüber. In der Mitte liegt, als Kombination beider oder als ein früher oder später Überläufer, die maligne Nephrosklerose. Von *Volhards* Anschauung aus betrachtet ist es verständlich, daß sich der Schwerpunkt der Differentialdiagnose verschieben mußte; nicht mehr die gewöhnliche Arteriosklerose, sondern die Glomerulonephritis war es, gegen die die maligne Nephrosklerose abzugrenzen war. Maligne Sklerose und Glomerulonephritis sind für ihn, sofern wir von der Ätiologie (endogene oder exogene Herkunft pressorischer Stoffe) absehen, nur noch durch das Vorhandensein eines blanden hypertensischen Vorstadiums verschieden. Verständlich ist bei der *Volhardschen* Auffassung weiterhin, daß die klassischen histologischen Zeichen der verschiedenen Erkrankungen ihre Bedeutung einbüßten. Wie er bei der Arteriosklerose die namengebende Veränderung für weniger bedeutsamer hält, so legt er auch, wenn man seine Äußerungen über die Differentialdiagnose zu dem Fall *Umber* nicht nur für diesen Fall gelten läßt, der Glomerulitis als dem klassischen Zeichen der Glomerulonephritis nicht mehr die alte Bedeutung bei; das gleiche gilt für die „nekrotischen“ oder „spezifischen“ Gefäßveränderungen bei der „malignen“ Nephrosklerose.

In diagnostischer Hinsicht ist hierzu nur zu sagen, daß sich z. B. ein Kälteschaden des Beines am Sektionstisch oft deutlicher in der Fußgangrän als in dem Arterienbefund verrät. *Volhard* übersieht, daß sich in der pathologischen Anatomie die Diagnose einer funktionellen Störung vielfach nur auf den „Zeichen von . . . . .“ aufbaut. Diese Zeichen stehen deshalb in der pathologisch-anatomischen Diagnostik hoch im Kurse.

Außer gegenüber der gewöhnlichen Arteriosklerose mit oder ohne renale Komponente und außer gegen die Glomerulonephritis ist die maligne Nephrosklerose weiterhin gegen ein Krankheitsbild abzugrenzen, daß hier zunächst als

#### 4. akute anhypertonische thrombotische<sup>1</sup> Arteriolonekrose

bezeichnet sei. Diese Krankheitsform als Grenzerkrankung herauszustellen, findet in der folgenden Beobachtung ihre Berechtigung.

Hamburg, S.-Nr. 1597/29. Etwa 20jähriger Inder, schwerkrank ins Krankenhaus (Klinik: *Brauer*) aufgenommen. Da er die deutsche Sprache nicht beherrscht, kann eine Vorgeschichte nicht erhoben werden.

Befund: Schwerkrank, keine Ödeme, keine Dyspnoë, Herzgrenzen normal, Töne rein, Aktion regelmäßig, Puls zwischen 80 und 100. Blutdruck 110/65. Wa.R. und Rest-N-Bestimmung nicht ausgeführt. Hämoglobin 65%, Erythrocyten 3,46 Mill., Leukocyten 18 600. Weißes Blutbild o. B. Rotes: Polychromasie, Anisocytose, Poikilocytose. *Malaria plasmodien* positiv. Völlige Harnverhaltung. Katheterisieren ohne Erfolg. Erbrechen, Atemnot. Plötzlicher Tod.

Klinische Diagnose: Malaria tertiana. Anurie, Urämie?

Sektion: Schwere hämorrhagische Glomerulonephritis (?). Schwarzwasserfieber (?). Hyperplasie der Milz. Kleine Blutungen unter dem Epikard, in der Magen- und Dickdarmschleimhaut. Lungenödem. Allgemeine Anämie.

<sup>1</sup> *θρομβώω* ich mache gerinnen.

Herz 250 g, keine Endokarditis. Nieren je 130 g, viele kleine Blutungen unter der Kapsel, Oberfläche glatt mit kleineren und größeren Blutpunkten. Milz 180 g, Leber 2000 g. Körperlänge 168 cm, Körpergewicht 51 kg.

Histologischer Befund: Niere: Die Rinde zeigt zunächst jeweils im Bereich kleiner bis kleinster gefäßläppchenartiger Bezirke (s. Abb. 53) wechselnd schwere Schädigungen. Den höchsten Grad stellt folgendes Bild dar: völlige Nekrose der Kanälchenepithelien, maximale Erweiterung und Blutüberfüllung der intertubulären Capillaren mit Blutaustritt, stärkste Prästase und Stase der Capillaren der vergrößerten Glomeruli mit Untergang aller Zellen und Blutungen in den Kapselraum. Die in solch einem Bezirk gelegenen Glomeruli sind gleichsinnig, wenn auch wechselnd schwer erkrankt. Die weniger hochgradig veränderten liegen gewöhnlich in der Randzone. Bei *Mallory*-Färbung zeigen hier einzelne Schlingen

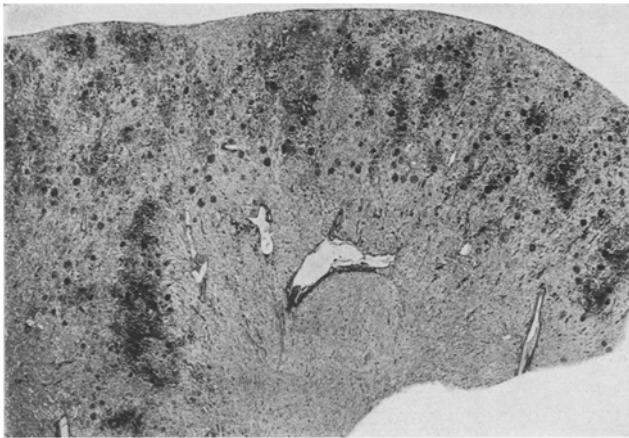


Abb. 53. Histologisches Übersichtsbild der Niere bei akuter anhypertonischer thrombotischer Arteriolennekrose mit fleckförmiger präarteriolsphärischer Verteilung der Hauptveränderungen.

nicht selten Fibrinmassen in der Lichtung, gelegentlich auch im Kapselraum, von wo aus es sich vielfach in die Hauptstücke hinein fortsetzt. An solchen Glomeruli läßt sich oft eine deutliche Zerstörung des Grundhäutchens der Schlingen finden. An manchen Nierenkörperchen der Randzone finden sich trichterartige Erweiterungen des Vas afferens. Im Hämatoxylin-Eosinschnitt erscheint die Wand homogen, verbreitert, rot. Es sind die gleichen Bilder, denen wir bei der malignen Nephrosklerose begegnet sind. Nach dem *Mallory*-Schnitt handelt es sich um Fibrin, das bei nachweisbarer Zerstörung des Grundhäutchens in die Wandschichten (s. Abb. 54) und gelegentlich über sie hinaus vorgedrungen ist. Es liegt also grundsätzlich das gleiche Bild vor, das sich bei den sog. spezifischen Arteriolenveränderungen findet. Diese Gefäßveränderung läßt sich weiter herzwärts bis in die distalen Abschnitte der Läppchenarterien verfolgen. Das Fibrin liegt der Wand gewöhnlich nach Art eines Belages auf oder es füllt die ganze Lichtung aus. Die Endothelien sind teilweise erhalten, teilweise zugrunde gegangen, letzteres stets im Bereich vorhandener Grundhäutchenzerreißen.

Das Gesamtbild eines solchen Teilbefundes ist das eines kleinen hämorrhagischen Infarktes. Auf das Vorkommen der sog. spezifischen Arteriolenveränderungen in der Randzone von Niereninfarkten haben neuerdings *Klemperer* und *Otani*, auf

die hyalinen Capillar- und Arteriolenthromben im hämorrhagischen Niereninfarkt *Oppenheim* und *Schröder* aufmerksam gemacht.

In anderen, manchmal kleineren, manchmal gleich großen Bezirken zeigt der Befund Merkmale eines etwas höheren Alters. Es findet sich nur das Schlingenwurzelgefäß oder eine Schlinge stark, manchmal seeartig erweitert und mit roten Blutkörperchen angefüllt. Die übrigen Schlingen können kollabiert sein. Nicht selten ist aber der Glomerulus im ganzen vergrößert. Die Schlingen enthalten dann Reste ausgelaugter roter Blutkörperchen, vielleicht auch Blutplättchen, oder

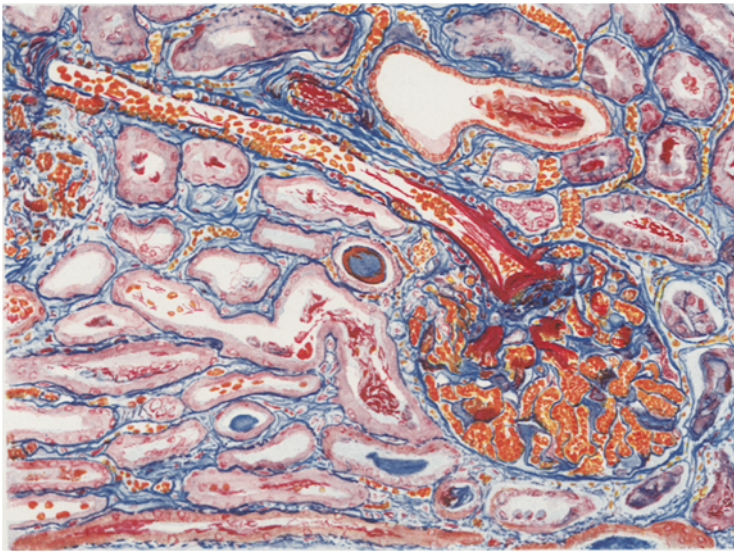


Abb. 54. Stärkere Vergrößerung eines Vas afferens und Nierenkörperchens zu Abb. 53. Starke prästatische Blutüberfüllung der Glomerulusschlingen, Blutaustritt in den Kapselraum, Fibrinabscheidung in der Schlingenlichtung; an der Arteriole Untergang des Endothels und vielfache Zerreißung des Grundhäutchens; Austritt von Blut in die Wand und am Übergang in den Glomerulus Ablagerung von Fibrin auf der entblößten Wandinnenfläche; im Bereiche kleiner Defekte des Grundhäutchens Eindringen von Blutplasma in die Media.

spärliche Fibrinmassen. An solchen Nierenkörperchen findet sich dann eine Auflockerung und Vermehrung der nicht häutig differenzierten Grundsubstanz der Schlingenwand und der bindegewebigen Schlingenachse. Gelegentlich ist auch eine örtliche Deckzellenwucherung, etwas seltener eine solche des Kapselepipithels bis zur Halbmondbildung anzutreffen. Ebenso findet man an den Arteriolen Organisationsvorgänge im Bereich des Fibrins, vereinzelt bis zur Ausbildung von Granulomen.

Die übrigen Glomeruli sind vielfach zu groß. Die zumeist an ihnen vorhandene Grundsubstanzauflöckerung und -vermehrung läßt darauf schließen, daß sie früher wahrscheinlich ebenfalls hyperämisch gewesen sind. An manchen Blutüberfüllung nur einzelner Schlingen. Die außerhalb der erkrankten Bezirke gelegenen Kanälchen zeigen häufig Epitheldesquamation mit Blut oder eiweißreicher Flüssigkeit, oder seltener Zylindern in der Lichtung. Einzelne Hauptstücke sind erweitert, ihr Epithel abgeflacht. Das Interstitium streckenweise ödematös verbreitert.

Die mittleren und proximalen Abschnitte der Läppchenarterien, wie alle übrigen hiluswärts gelegenen Gefäße, völlig unversehrt.

An den Gefäßen von Pankreas, Darm, Nebenniere, Milz, Leber, Körpermuskulatur, Haut kein krankhafter Befund.

Der Kranke ist zweifellos an einer Niereninsuffizienz zugrunde gegangen. Die Nieren bieten histologisch ein Bild, das man in Analogie zur Fleckmilz als Fleckniere bezeichnen könnte. Abgesehen davon, daß dieser Name für ein Bild mit Entwicklungsstörungen schon vergeben ist (Fleckniere der Kälber, s. *Erich Meyer*), besagt er uns nichts für das Wesen der anatomischen Befunde. Dieses ist darin zu erblicken, daß sich an Baueinheiten der Niere von der Größe eines einzelnen Glomerulus bis zum ganzen Gefäßläppchen eine Kreislaufstörung abspielt, die der Infarzierung nahesteht. Bei stärkster Ausprägung erreicht sie auch das Bild des hämorrhagischen Infarktes mit Stase der intertubulären und Glomeruluscapillaren, Fibrinabscheidung in der Lichtung, Blutaustritt und Epithelnekrose an den zugehörigen Hauptstücken. Aber die Veränderungen haben nirgends das Stadium des anämischen Infarktes erreicht. Ob an allen hämorrhagisch infarzierten Teilkörperchen diese Kreislaufstörung der Rückbildung fähig gewesen wäre, ob das Endstadium den Bildern entsprochen hätte, die *Fahr* als unvollständige Infarzierung beschrieben und abgebildet hat (s. Abb. 14 seines Handbuchabschnittes), ist nicht zu sagen. An manchen Bezirken liegen Rückbildungsvorgänge vor. Am Glomerulus verfolgt, scheint dabei folgender Ablauf vor sich zu gehen: Stase oder Prästase mit oder ohne Blutaustritt, Fibrinabscheidung, Auslaugung und Schwund der roten Blutkörperchen in den Schlingen, Auflockerung der Grundsubstanz der Schlingenwand und der Schlingenachse, Kollaps; bei schwerer Grundsubstanzveränderung Wucherung der Deckzellen, weiterhin Wucherung des Kapselepthels; bei Fibrinaustritt durch die Wand: zelliger Abbau und Organisation. Der letztgenannte Vorgang findet sich auch an den Arteriolen. Die Folge der Vorgänge ist also die gleiche, wie wir sie auch an den Glomeruli bei der malignen Nephrosklerose verfolgen konnten.

Mit ihr hat das beschriebene Krankheitsbild weiterhin das gemeinsam, daß es Teilkörper (Vasosphären) verschiedener Größe befällt. Allerdings sind Steigerungen des Vorganges bis zur hämorrhagischen Infarzierung bei der malignen Nephrosklerose nur gelegentlich zu finden. Nach allem, was wir über die Entstehung derartiger vasophärischer Erkrankungen wissen, müssen hierbei stromaufwärts Lichtungseinengungen vorhanden sein. Ohne Zweifel haben die Fibrinabscheidungen in der Lichtung der Arteriolen und kleinen Arterien diese Einengung nicht verursacht, wohl dagegen nachträglich verstärkt bzw. weiter distal verlegt. Die nachweisbare Zerreißung des Grundhäutchens, die Überziehung der Wand mit Fibrin nach Art eines Belages weisen darauf hin, daß es erst sekundär abgeschieden wurde. Der Gesamtbefund legt also die Deutung nahe,

daß die distale Strombahn stark erweitert, die ihr vorgeschaltete Strecke aber verengt war (*Rickers* peristatischer Zustand). Bei morphologisch unversehrter Wand an der proximalen Gefäßbahn liegt die Annahme eines Spasmus am nächsten. Ätiologisch wissen wir nur, daß der Kranke an Malaria litt.

Die Beziehungen des vorliegenden Krankheitsbildes zur malignen Nephrosklerose lassen sich dahin kennzeichnen, daß hier eine maligne Sklerose, ohne Verbreiterung der Intima und Media an der proximalen Nierenstrombahn, ohne Hypertonie und Herzhypertrophie vorliegt.

Die beschriebene Nierenerkrankung hat weitgehende Ähnlichkeit mit derjenigen bei gewissen Fällen von Eklampsie. Es ist mit mehr oder weniger großen Abweichungen weiterhin bei Frauen im Anschluß an Abort (*Fahr, zu Jeddeloh*), bei Dysenterie (*Fahr*), bei Arteriosklerose (*Herzog, Fahr*) und Diphtherie (*Stoeckenius*) beobachtet worden. *Dietrich* erwähnt weiterhin das Vorkommen hyaliner Thromben als Ausgüsse von Glomerulusschlingen bei Scharlach und Sepsis, an Rindengefäßen bei infektiösen Erkrankungen überhaupt. Die Abweichungen, die die genannten Beobachtungen gegenüber dem unsrigen Falle zeigen (Steigerung bis zum anämischen Infarkt, stärkere intertubuläre Capillarstase und Entzündung), sind unseres Erachtens nur gradueller Natur.

Ähnliche Bilder sind bei der Schweinepest (s. *Röhler*) und nach Diphtherietoxineinspritzung bei Kaninchen von *Patrassi* beobachtet worden. Auf Grund eigener ausgedehnter Untersuchungen können wir seine Befunde im wesentlichen bestätigen. Auch die Veränderungen, welche *Masugi* nach Einspritzung von Serum fand, das Nierengewebsantikörper enthielt, sind den beschriebenen weitgehend gleich.

Im Handbuchabschnitt der Kreislaufstörungen der Niere weist *Fahr* darauf hin, daß derartige Bilder zu den Arteriolenenerkrankungen überleiten, wie sie bei der malignen Nephrosklerose zu finden seien. In ätiologischer Hinsicht neigen die meisten Beobachter zu der Ansicht, daß infektiöse und toxische Einflüsse auf dem Boden einer eklamptischen Bereitschaft oder einer Neigung zu Spasmen anzuschuldigen seien.

Als Letztes sei noch die

*Beteiligung bzw. Erkrankung der Nieren bei der Periarteritis nodosa* gestreift. Seitdem *Kußmaul* und *Maier* über ihren mit Morbus Brightii vergesellschafteten Fall berichtet haben, ist ein ansehnliches Schrifttum darüber entstanden (Literatur s. *Gruber*). Unter den veröffentlichten Fällen weist die Überzahl eine Nierenerkrankung auf. Das Hauptinteresse hat sich naturgemäß den Besonderheiten der Gefäßveränderungen zugewandt; die Klassifizierung der Nierenerkrankung ist dabei, wie auch *Gruber* hervorhebt, nicht selten zu kurz gekommen. Jedenfalls erlaubt die Beschreibung der Nierenbefunde nicht immer eine Zuordnung der vorliegenden Erkrankung zu den bekannten Gruppen.

Die eingehendste Bearbeitung hat die Nierenerkrankung bei Periarteriitis nodosa nächst *Kroetz* (1921) durch *Gruber* (1924) erfahren. Von 109 Fällen des Schrifttums, die allerdings nicht immer eine Beurteilung zuließen, konnte er an 80 eine Nierenbeteiligung buchen. Seine

Erhebungen gipfeln in der Feststellung, daß es ein bestimmtes, umrissenes Bild der Nierenerkrankung bei Periarteriitis nicht gibt.

Hinsichtlich der klinischen Erscheinungen sei auf die Arbeit *Grubers* verwiesen und hier nur angeführt, daß die Nierenerkrankung manchmal das erste Krankheitszeichen darstellt, manchmal deutlich erst später in Erscheinung tritt. Pathologisch-anatomisch kann man nach *Gruber* zweierlei grundsätzlich verschiedene Nierengewebserkrankungen antreffen: passive, die als Ernährungsstörung infolge der Periarteriitis nodosa auftreten, und aktive, die neben der Periarteriitis nodosa, vielleicht unter der gleichen übergeordneten ursächlichen Veranlassung oder sogar ohne Periarteriitis nodosa der Nierengefäße auftreten. Zu den ersteren rechnet er die Infarzierungen und Infarkte, die Blutungen aus Wandzerreißung und bis zu einem gewissen Grade auch die degenerativen Schädigungen der Kanälchen. Als aktive Veränderungen sieht er die häufigen Glomerulonephritiden an; die interstitiellen Nephritiden ständen zu den periarteriitischen Gefäßveränderungen in räumlicher oder mittelbarer Beziehung. Im einzelnen lag das Bild von Infarktnieren (häufig), akuten und subakuten Glomerulonephritiden (auch als parenchymatöse Nephritiden bezeichnet, etwas seltener), Kombinationen beider Formen (seltener) und interstitiellen Nierenentzündungen vor.

*Fahr* hat 1924 einen Fall von maligner Nephrosklerose mitgeteilt, bei dem die periarteriitischen Veränderungen so erheblich waren, daß man von einer Periarteriitis nodosa zu sprechen versucht sein konnte. In seinem Handbuchsabschnitt hebt er noch deutlicher hervor, daß bei der malignen Nephrosklerose eine scharfe Grenze zwischen den dort vorhandenen Gefäßveränderungen und der Periarteriitis nodosa nicht zu ziehen sei.

Von klinischer und pathologisch-anatomischer Seite hat zuletzt *Volhard* zu den Nierenerscheinungen bei Periarteriitis nodosa Stellung genommen. Die Nierenerkrankung beruht nach ihm auf einer Störung der Nierendurchblutung und wäre damit als primäres angiopathisches Nierenleiden, ihr Endstadium als vasculäre Schrumpfniere zu bezeichnen. Der Gefäßprozeß sei eine echte mykotische, und zwar herdförmige Arteriitis. An der Niere könne neben einer infektiösen Herdnephritis eine diffuse Nephritis, eine mykotische Glomerulitis, eine interstitielle Herdnephritis, eine Parenchymdegeneration und eine diffuse Glomerulonephritis ohne Beteiligung der Nierengefäße vorkommen. Gegenüber der malignen Nephrosklerose zieht *Volhard* einen scharfen Trennungsstrich. Die Periarteriitis nodosa sei exogen bedingt, von kreislaufmechanischen Momenten unabhängig, aber an einen chronischen Infekt (mykotisch) gebunden; die maligne Nephrosklerose bzw. die bei ihr vorhandene Endarteriitis sei endogen, ausschließlich vom Grade der Blutdrucksteigerung bzw. der Gefäßkontraktion abhängig. Bei der mykotischen Arteriitis sei der Prozeß herdförmig, irregulär, ergreife bald diese, bald jene Wandschicht, sie sei eine Panarteriitis. Die angiospastische Endarteriitis sei ausgesprochen regulär, systematisch, verschone die großen und mittleren Arterien, nehme aber von den kleinen bis zu den kleinsten hin zu; sie sei eine reine Endarteriitis.

Dennoch gibt auch *Volhard* zu, daß die bei der Periarteriitis zu beobachtende Hypertonie den Charakter seines blassen Hochdruckes trage. Wenn man seiner Auffassung folgt, müssen also auch nach ihm Fälle vorkommen, bei denen Periarteriitis nodosa und angiospastische Endarteriitis miteinander vereint zu finden sind.

Unsere oben ausführlich geschilderten Befunde zeigen schon, daß die von *Volhard* vorgenommene scharfe Trennung nicht durchführbar ist. Auf die ätiologische Seite werden wir im letzten Kapitel näher einzugehen haben.

Nach den Mitteilungen des Schrifttums und eigenen Beobachtungen können bei der Periarteriitis nodosa folgende Nierenbefunde zu erheben sein:

Die Nierengefäße und das spezifische Parenchym (Glomeruli und Kanälchenapparat) sind gesund.

Nur an einzelnen Gefäßen besteht das Bild einer Periarteriitis nodosa.

Es liegen Infarkte der Nieren oder Infarktnieren mit periarteriitisch veränderten Gefäßen vor; dazu sei bemerkt, daß auch eine anatomische Wandschädigung wie ein thrombotischer Verschluß der Lichtung dabei vermißt werden kann.

Eine interstitielle Nephritis beherrscht das Bild.

Die Nieren zeigen eine herdförmige Glomerulonephritis, ohne daß sich an den Gefäßen oberhalb der Arteriolen Veränderungen finden.

Die bisher genannten Erkrankungsformen können sich miteinander vermengen.

Die herdförmige Glomerulonephritis nähert sich wegen ihrer Ausbreitung dem Bilde der diffusen Glomerulonephritis.

Die Nieren bieten das Bild einer zumeist subakuten, diffusen Glomerulonephritis mit oder ohne spezifische Arteriolen- oder auch Läppchenarterienveränderungen. Bei solchen Fällen pflegt gewöhnlich eine Herzhypertrophie mäßigen Grades vorzuliegen.

Es kann das Bild einer renal gestörten benignen Nephrosklerose im Sinne *Fahrs* angetroffen werden. Die Herzhypertrophie ist dann gewöhnlich stärker (eigene Beobachtung).

Es kann das ausgesprochene Bild einer voll ausgeprägten malignen Nephrosklerose vorliegen (u. a. *Brasser, Franz, Nauheim, Fahr, Jäger*, eigene Beobachtungen).

Die Erörterungen über die Differentialdiagnose haben gezeigt, daß es keinen einzigen Teilbefund bei der malignen Nephrosklerose gibt, der losgelöst aus dem Gesamtbild nur für diese Krankheit charakteristisch ist. Jeder Teilbefund kommt vielmehr auch bei irgendeiner der differentialdiagnostisch in Frage kommenden Gruppen in mehr oder weniger vorherrschender Weise vor. Das gilt für die klinischen, makroskopischen wie mikroskopischen Befunde. Ja, man könnte geneigt sein zu sagen, daß alle diese anderen Krankheitsbilder der malignen Nephrosklerose gleichsam Züge geliehen haben, daß sie gleichsam das Kreuzungsprodukt mehrerer Krankheitsarten sei. Die alte Bezeichnung von *Fahr* und *Volhard* „Kombinationsform“ erscheint — phänomenologisch — noch nicht am schlechtesten. Bei einer solchen Durchmischung verschiedenartigster Erscheinungsformen kann es nicht wundernehmen, wenn der Grad ihres Anteiles von Fall zu Fall wechselt, d. h. wenn *Unterschiede von Fall zu Fall* hervortreten.

Sie sind auch deutlich vorhanden. Von den Unterschieden des Berufes, Geschlechtes, Todesalters braucht hier nicht die Rede zu sein. Auch auf diejenigen der Vorgeschichte und klinischen Befunde sei hier nicht weiter eingegangen, als sich dies in anatomischen Verschiedenheiten widerspiegelt.

Die Punkte, in denen die einzelnen Fälle voneinander abweichen, haben eine verschiedene Größenordnung. Es finden sich zunächst Unterschiede in einzelnen histologischen *Teilbefunden*.

Ein solcher liegt z. B.

*I. in der Art der Organisation der sog. spezifischen Gefäßwandschädigungen vor.*

*Klemperer* und *Otani* haben diese Unterschiede benutzt, um bei der malignen Nephrosklerose zwei Unterformen aufzustellen: eine mit mehr degenerativen und eine mit mehr entzündlichen Gefäßveränderungen. Man wird hierbei naturgemäß das Alter der spezifischen Gefäßveränderungen berücksichtigen. Nach unseren Beobachtungen entstehen sie nicht nur akut, sondern an vielen Gefäßseinheiten anscheinend auch gleichzeitig und schlagartig. Trifft man solche Fälle wenige Tage nach dem akuten Schlag an, so beeindrucken sie den Untersucher naturgemäß im Sinne einer degenerativen Gefäßveränderung. Dem trägt *B. Sternberg* Rechnung, wenn er an den Gefäßen ältere produktive und frische alternative Veränderungen unterscheidet. Zu berücksichtigen ist auch weiterhin, daß man die granulomartigen Organisationsbilder gelegentlich sehr suchen muß.

Indessen kann es keinem Zweifel unterliegen, daß es Fälle gibt, bei denen die „Organisation“ der ersten Gefäßwandschädigung langsam und mit nur geringer Zellulation einhergeht, und weiterhin solche, bei denen stärkere, ja akut entzündliche Veränderungen vorliegen. Für die Periarteriitis nodosa hat *Klinger* kürzlich an Hand von 2 Fällen die vorkommenden Extreme herausgestellt. Unter unserem Material haben wir in 1 Falle eine celluläre Organisation an den Arteriolen fast ganz vermißt. Dennoch liegt hier nach dem Glomerulus- und dem Gesamtgefäßbefund zweifellos eine maligne Nephrosklerose vor. Aber die Abgrenzung gegenüber der renal gestörten benignen Nephrosklerose kann in solchen Fällen schwer sein (s. weiter oben Differentialdiagnose). Das andere Extrem bilden die Fälle mit dem Bilde der Periarteriitis nodosa. Die Befunde an solchen Fällen wechseln dabei von Organ zu Organ beträchtlich. In der Milz lag z. B. in einem Falle überwiegend jene Form von Arterienerkrankung vor, die man bei der Endarteriitis obliterans der Extremitätengefäße finden kann. An manchen Gefäßen fanden sich umschriebene Wandzerstörungen mit Plasmaerguß; aber die zellige Reaktion fehlt. In der Leber, im Pankreas und im Hilusgewebe der Niere dagegen waren neben den eben genannten Befunden akut entzündliche Reaktionen im Bereiche der Adventitia deutlich ausgeprägt. Die Nierenarteriolen waren nur sehr selten von der spezifischen Gefäßerkrankung befallen. Wir kommen gleich darauf noch zurück.

Eine stärkere Neigung zur entzündlichen zellreichen, d. h. auch Blutzellen aufweisenden Form der Organisation kann sich auch klinisch im Blutbilde verraten. Im letztgenannten Falle hatte die Klinik (Prof. *Lichtwitz*, Virchow-Krankenhaus) auf Grund einer Vermehrung der Eosinophilen im Blute den Verdacht auf Periarteriitis nodosa geäußert. Die Sektion des 1 Jahr danach verstorbenen Kranken bestätigte diese Diagnose.

Man wird nicht fehlgehen, wenn man hier einen Unterschied nicht des Grades, sondern der Art des wirksam gewesenen Gefäßreizes und einen solchen der Reaktionsweise annimmt.

Nicht minder wechselnd ist

*II. die Häufigkeit der spezifischen Gefäßveränderungen im Bereiche der Nieren.*

Wir haben bei der Differentialdiagnose einen Fall geschildert (s. S. 153), den wir zwar aus der Kasuistik, die der allgemeinen Befundschilderung zugrunde lag,

herausgenommen, aber als maligne Sklerose auffassen zu müssen geglaubt haben. Spezifisch veränderte Arteriolen waren in der Niere nur selten, zu finden. Der Befund am übrigen Nierengefäßbaum konnte einer malignen Sklerose, aber vielleicht auch einer chronischen Glomerulonephritis zugehören, zumal in der Vorgeschichte eine Nierenentzündung erwähnt war. Entscheidend für die Zurechnung des Falles zur malignen Sklerose war die schwere und ausgedehnte Gefäßerkrankung an anderen Organen, darunter besonders an Pankreas und Prostata usw. Ganz ähnlich war das Bild eines anderen Falles. Der Fall war klinisch sehr chronisch verlaufen. Bei schon länger bestehendem Hochdruck war das Nierenleiden im Anschluß an eine Quecksilberinjektion 1 Jahr vor dem Tode offenbar geworden. Es bestand eine hochgradige Elastose der Nierengefäße bis hinein in die Präarteriolen. An der Diagnose vasculäre Nierenerkrankung konnte histologisch nicht gezweifelt werden. Eine Glomerulonephritis kam nach dem Glomerulusbefund — über 90 % sind erhalten und nur spärliche zeigen Deckepithelwucherungen — nicht in Frage. Indessen waren spezifisch veränderte Arteriolen nur sehr selten und die Grundsubstanzauflockerung an den Präarteriolen und Arteriolen nicht besonders hochgradig. Nur gelegentlich fand sich eine zellige produktive Endarteriitis. An den übrigen Organen waren Endarteriitis und spezifische Gefäßerkrankung überaus ausgedehnt und stark (s. Punkt 1 der Unterschiede von Fall zu Fall). Wir haben weiter oben (s. S. 154) diese Fälle als überwiegend extrarenale maligne Sklerose bezeichnet.

In anderen Fällen dagegen sind spezifische Arteriolenveränderungen in der Niere sehr reichlich. Jedes Gesichtsfeld kann unter Umständen mehrere aufweisen. Verhältnismäßig reichlich waren sie z. B. bei einem Falle, der so gut wie keine Herzhypertrophie aufwies (absolutes Herzgewicht 380 g, relatives 6,8 g; s. S. 55 und S. 203). Die Arteriolen zeigten alle Stadien der spezifischen Veränderung und ebenso die Glomerulusschlingen: von der Wandblutung mit und ohne Erguß geronnenen Plasmas bis zu den granulomatösen Organisationsbildern. Auf den übrigen Nierengefäßbefund kommen wir gleich zurück. Außerhalb der Niere haben wir jegliche Gefäßveränderung vermißt.

Dieser Fall gleicht weitgehend dem postdiphtherischen Fall von *Hückel*, den *Volhard* als subakute Glomerulonephritis ansprechen möchte (s. S. 156). Er wies ebenfalls nur ein Herzgewicht von 380 g auf; die Verstorbene war allerdings klein und mager. Indessen hatte eine Hypertonie von dauernd über 200 mm Hg bestanden. Bei unserem Falle findet sich in der Vorgeschichte 7 Jahre vor dem Tode eine Chorea, zur Zeit des Todes bestand noch eine geringfügige verruköse Endokarditis auf dem Boden einer alten. Eine embolische Herdnephritis liegt hier, das sei ausdrücklich betont, nicht vor.

Beide Fälle legen den Gedanken nahe, daß sie sich aus dem Zustandsbild der akuten thrombotischen Arteriolen- und Capillarschädigung entwickelt haben. Bei dem Fall von *Hückel* wird diese Annahme besonders nahegelegt durch die experimentellen Befunde nach Diphtherietoxineinspritzung (*Patrassi, wir*).

Mit diesen Gegenüberstellungen ist auch schon

*III. der Unterschied berührt, der hinsichtlich des Grades der Ausbreitung der krankhaften Gefäßbefunde im ganzen Körper besteht.*

Es darf noch einmal betont werden, daß wir im kleinen Kreislauf nie hierhergehörende Gefäßveränderungen beobachtet haben. Hinsichtlich des großen Kreislaufes zeigen die Zahlenangaben über die verschiedenen Fundstätten (s. S. 84f.),

daß auch an ihm Gefäßveränderungen bei der malignen Sklerose keineswegs vorkommen müssen. Es gibt also hinsichtlich der Gefäßbeteiligung rein renale Erkrankungen; sogar das Gehirn, das noch am häufigsten Gefäßveränderungen aufweist, kann hier eine Ausnahme machen. Andererseits kann, wie unter Punkt 1 und 2 erwähnt wurde, die Ausbreitung sehr beträchtlich sein.

Erwähnt sei weiterhin, daß

*IV. die Auflockerung der subendothelialen Grundsubstanz und ihre Folgezustände (produktive Endarteriitis) ebenfalls von Fall zu Fall wechseln kann.*

Bei der Differentialdiagnose erwähnten wir einen Fall, der an der Grenze zur benignen Nephrosklerose stand. Es handelte sich um einen älteren Mann, der an Magencarcinom mit Metastasen gestorben war (s. S. 148). Das Nierenbild war zweifellos noch weiter entwicklungsfähig. Relatives Herzgewicht 7,8 g. Die präarteriöläre Nierenstrombahn zeigte eine starke Elastose, die Grundsubstanzauflöckerung oder produktive Endarteriitis fehlte. Sehr gering war sie weiterhin auch in dem unter Punkt 2 genannten Fall. Wenig ausgeprägt war sie auch bei dem 5jährigen Kind. Welche hohen Grade sie andererseits erreichen kann, zeigen die Abb. 14 und 25.

Ein weiterer *Unterschied* von Fall zu Fall liegt

*V. in der Stärke der Elasticahyperplasie der Nierenarterien aufwärts der Arteriolen.*

Wir haben weiter oben (s. S. 157) auf *Volhards* Auffassung verwiesen, nach der die Elasticahyperplasie bei der malignen Nephrosklerose kein fakultativer Befund sei. Wir haben aber auch angeführt, daß es nicht angeht, Fälle deswegen als maligne Sklerose abzulehnen und der Glomerulonephritis zuzurechnen, weil die Elasticahyperplasie gering wäre oder gar fehle.

Den Beweis dafür möchten wir in folgenden beiden Beobachtungen sehen. Einmal in dem unter Punkt 2 genannten Falle einer 22jährigen Frau. Er hat weitgehende Ähnlichkeit mit dem postdiphtherischen Fall von *Hückel*. Eine Elasticahyperplasie, über die *Hückel* bei seinem Fall nicht berichtet, ist in unserem Fall an einzelnen Läppchenarterien nur angedeutet vorhanden, und auch hier ist sie zumeist nicht zirkulär; sonst fehlt sie. Eine Mediaverbreiterung ist im ganzen Gefäßsystem nicht nachweisbar. Das Herzgewicht war kaum erhöht. Fälle mit nur sehr geringer Herzhypertrophie erwähnt übrigens auch *Volhard*. Es wäre lehrreich zu erfahren, wie bei seinen Fällen die Nierenarterien hinsichtlich der Elastose sich verhalten haben.

Der 2. Fall betrifft ein 5jähriges Kind. Der Nierenbefund ähnelt weitgehend dem des vorigen Falles. An den Glomeruli nirgends Verödungen. Nur sehr spärliche Zellwucherungen, häufiger Grundsubstanzauflöckerung und Prästasen. An manchen Nierenkörperchen Fibrin in einzelnen Schlingen und im Schlingenwurzelgefäß, hier oft mit Grundhäutchenzerstörung und Austritt von geronnenem Plasma in und durch die Wand. Gleicher Befund an den Arteriolen und auch an kleinen Arterien. An letzteren weiterhin, aber nicht sehr häufig, Grundsubstanzauflöckerung und produktive Endarteriitis. Keine Elastose, keine Mediaverbreiterung.

Demgegenüber kann die Elasticahyperplasie in anderen Fällen überaus stark sein und sogar bis in die Arteriolen hineinreichen. Es sind das die unter Punkt 1 gestreiften Fälle, bei denen ein chronischer Verlauf bestand, das Bild der spezifischen Gefäßveränderung weniger häufig ist. Es sei hier besonders auf folgenden Fall hingewiesen. Der 44jährige Mann starb (s. S. 61) an Kreislaufinsuffizienz. Eine Blutdrucksteigerung bestand mindestens  $1\frac{1}{2}$  Jahre; 41 Tage ein objektiver Augenhintergrundbefund. Klinisch und anatomisch Plethora. Herz 810 g. Niere:

diffuse Schrumpfung mit zahlreichen verödeten Glomeruli. Starke Mediaverbreiterung, starke Elastose bis nahe zu den Arteriolen. An manchen Gefäßen scharf begrenzte endarteriitische Zonen einwärts von der Elastose. Spezifische Arteriolenveränderungen nicht sehr ausgedehnt. Endarteriitis manchmal mit hyaliner Grundhäutenverquellung an der gleichen Arteriole vergesellschaftet (s. Abb. 19 e).

Aus den vorstehenden Erörterungen geht zum Teil schon hervor, daß der unterschiedliche Grad und Anteil der einzelnen Teilbefunde auch mit *Unterschieden im Gesamtverlauf* vergesellschaftet war.

So sahen wir z. B. ein Überwiegen der renalen Komponente über die kardio-vasculäre bei dem Fall, der eine Beteiligung anderer Organe vermissen ließ, an der Niere dagegen sehr reichlich sog. spezifisch veränderte Arteriolen zeigte. Auch der postdiphtherische Fall von *Hückel* gehört hierher. Umgekehrt sahen wir ein Zurücktreten der Nierenerkrankung bei stärkerem kardiovasculärem Anteil (s. den zuletzt erörterten Fall).

Wenn wir die Stärke der Herzhypertrophie als Maß für die cardio-vasculäre Komponente zugrunde legen, so zeigen die Fälle mit größtem Herzgewicht an der Niere durchschnittlich die stärkste Mediaverbreiterung und gewöhnlich auch die stärkste Elastose. An den extrarenalen Organen wechselt indessen der Befund stärker.

Weitere Unterschiede ergeben sich hinsichtlich der Menge des untergegangenen Nierenparenchyms, insbesondere der Glomeruli und Tubuli. Soweit sich das in einer stärkeren Schrumpfung der Niere als Gesamtorgan ausdrückt, könnte man die absoluten Nierengewichte als Maß für diesen Unterschied von Fall zu Fall verwenden. Indessen sind sie kein verlässliches Maß für die Beurteilung des gesamten Krankheitsverlaufes. Denn trotz dieser Atrophie von Kanälchen und entsprechender Vermehrung des Interstitiums können die Glomeruli weitgehend erhalten sein. Wir haben weiter oben schon auf Grund dieses Befundes der Ansicht von *Stoerck, Fahr, Staemmler* zustimmen müssen, nach welcher die Kanälchenatrophie keine Inaktivitätsatrophie ist.

Um die Unterschiede in der Schwere des Krankheitsbildes zu erfassen, haben wir den Versuch unternommen, ohne Berücksichtigung des klinischen Bildes und des übrigen Sektionsbefundes, d. h. lediglich an Hand der histologischen Nierenveränderungen festzustellen, ob die Nierenerkrankung allein den Tod veranlaßt hatte.

Gemessen am Ausfall des Nierenparenchyms, der Stärke der Lichtungseingengung der Arteriolen und Präarteriolen, sowie dem Grad der Veränderungen an den übrigen Nierengefäßen haben wir die Fälle in 3 Gruppen geteilt: leichte, mittelschwere und schwere Fälle. Der nachträgliche Vergleich mit dem klinischen Verlauf, dem Ausfall der Nierenfunktionsprüfung, der Höhe des Reststickstoffes und dem übrigen Sektionsbefund ergab, daß sich *klinisches und histologisches Bild nicht deckten*. Fälle der 1. Gruppe waren unter Umständen an Urämie mit all ihren objektiven Zeichen, mehrere Fälle der letzteren Gruppe an Herzinsuffizienz oder Apoplexie ohne die klinischen Zeichen der Niereninsuffizienz gestorben.

Diese Befunde bestätigen nur die alte Erfahrung, daß *das morphologische Zustandsbild der Niere über den Grad ihrer Funktionsfähigkeit oder -störung nichts Genaueres auszusagen gestattet*. Außer den anatomisch nachweisbaren Störungen und auch außer den krankhaften Befunden an den übrigen Organen sind für die Art des Verlaufes noch Einflüsse maßgebend, die nicht faßbar sind und sich in einem unterschiedlichen Verlauf von Fall zu Fall auswirken.

## C. Die Entstehung und Verursachung der Teilveränderungen und des Krankheitsbildes.

### I. Die Entstehung der sog. spezifischen Arterienerkrankung.

Durch die Besonderheit der anatomischen Befunde (s. Abb. 20—30) sind der Erörterung ihrer Histogenese vergleichsweise enge Grenzen gezogen. Ihre Erhebung ist zugleich ihre Deutung. Geht man von den Veränderungen der Arteriolen aus, so entwickelt sich die Veränderung in folgender Weise: starke Erweiterung des Gefäßes, Endotheluntergang mit Schwund des Grundhäutchens, Austritt von Blut mit roten Blutkörperchen und Blutplasma oder nur von Blutplasma und Ausfällung von Fibrin im Bereich des Wanddefektes und als Wandbelag in seiner Nachbarschaft, cellulärer Abbau und Organisation bis zur Bildung von Granulomen.

Die Unterschiede von Bild zu Bild erklären sich zum größten Teil zwanglos aus graduellen Verschiedenheiten. So kann der Untergang der Gefäßwand nur die Innenschicht oder die ganze Breite der Wand betreffen; es kann nur ein schmaler Sektor des Querschnittes oder die ganze Zirkumferenz befallen sein. Dementsprechend kann sich die abbauende und organisierende Zellwucherung mehr nach innen oder mehr nach außen entwickeln. Weitere Unterschiede sind dadurch bedingt, daß der Schädigungsmechanismus nicht ein bis dahin gesundes, sondern schon krankes Gefäß befällt. Es kann sich um ein Rezidiv des gleichen Vorganges handeln oder aber um die Aufpfropfung der sog. spezifischen Schädigung auf eine schon bestehende, nachher zu erörternde, weniger schwere Schädigung.

An den Glomeruluscapillaren ist der Schädigungsmechanismus grundsätzlich der gleiche.

Wenn hier bei den Organisationsvorgängen stärkere Zellwucherungen auch von seiten des Deck- und Kapselepitheles auftreten, wenn außer Fibrin auch reichlich Leukocyten zu finden sein können, so bedeutet das nicht etwas grundsätzlich anderes, wie es nach der Bezeichnung Glomerulitis etwa angenommen werden könnte. Die Einschränkung, die höchstens zu machen wäre, wäre die, daß für den Austritt fibrinhaltiger Blutflüssigkeit und von Leukocyten in den Kapselraum nicht notwendig eine grobe, nachweisbare Wandunterbrechung vorhanden sein muß.

Demgegenüber sind an Gefäßen größeren Kalibers oft weitere Teilbefunde zu erheben, die das Grundsätzliche des Vorgangs zu berühren scheinen.

Wie im beschreibenden Teil erwähnt wurde, gleichen die Bilder der Periarteriitis nodosa; ja, das ganze Krankheitsbild (z. B. mit einer Eosinophilie des Blutes) kann dem der Periarteriitis nodosa entsprechen (s. S. 166). Über deren Histogenese liegen zahlreiche Theorien vor. Von den Glomerulusveränderungen sagt *Volhard* einmal unseres Erachtens mit Recht, daß die Zuordnung dieser Veränderungen zur Entzündung die Folge habe, daß die Veränderung für den Beschauer nunmehr wie mit einer chinesischen Mauer umgeben und damit einer weiteren analysierenden Betrachtung entzogen sei. Die Periarteriitis nodosa umgibt *Volhard* indessen mit der gleichen chinesischen Mauer, wenn er sie mit der Kennzeichnung mykotische Gefäßwunderkrankung versieht und von den hier zur Erörterung stehenden Gefäßwandschädigungen als etwas grundsätzlich Verschiedenes abgrenzen will.

Ein Vergleich der verschiedenen Bilder zeigt, daß sich die Veränderungen an den größeren Arterien von denen an den Arteriolen nur durch

einen anderen Größenmaßstab unterscheiden. An Stelle der Unterbrechung des Grundhäutchens sieht man eine solche der Grenzmembran und im Bereich dieses Defektes das ausgefällte Fibrin. Als neuer Teilbefund kommt nur hinzu: eine häufig vorhandene starke Auflockerung der subendothelialen Grundsubstanz, ein Untergang der Mediamuskulatur und bei den Abbau- und Organisationsvorgängen eine reichlichere Beimengung von Leukocyten. Die Veränderung der subendothelialen Grundsubstanz sei im folgenden Abschnitt erörtert. Sie stellt nichts grundsätzlich Andersartiges, häufig sogar etwas Sekundäres dar. Wesentlicher ist der Untergang der Muskulatur.

Er ist sicher nicht mechanisch bedingt, d. h. keine Ruptur. Das geht schon daraus hervor, daß die Media im ganzen Umfangbereich zugrunde gegangen sein kann. Überdies wäre der Schwund unter Umständen nur der Muskelfasern, aber nicht der Zwischensubstanz (s. Abb. 27) mit einer Ruptur nicht zu erklären. *Ricker* und seine Schule glauben, daß die Durchströmung der Wand mit Gewebsflüssigkeit aufgehoben, der Flüssigkeitsstrom gegen seine Quelle abgeriegelt (sequestriert) sei und die Mediaschädigung als Ernährungsstörung zustande käme. Diese Abriegelung würde durch den Druck der Blutsäule in dem überdehnten gelähmten Gefäß und durch Stase der adventitiellen Strombahn bedingt. Die örtlich umschriebenen Mediaschädigungen im Bereiche untergegangener Grenzmembran (s. Abb. 27) lassen sich mit dieser Auffassung nicht erklären.

Wir möchten glauben, daß die Unterbrechung des Endothels und der Grenzmembran zur Erklärung des Unterganges der Muskulatur ausreicht. Mit Wegfall dieser Grenzschrift ist eine zweifache Schutz Einrichtung aufgehoben: die Schranke des Blutes gegen das muskuläre Parenchym und die Schranke des Parenchyms mit seiner Gewebsflüssigkeit gegen das Blut. Letzteres ist für die Gerinnung des Blutplasmas, ersteres für den Untergang des muskulösen Parenchyms verantwortlich zu machen. Auf eine allgemeinere Formel gebracht, würde diese Annahme besagen, daß das Blut einen parenchymfeindlichen, das Parenchym oder die Gewebsflüssigkeit einen blutfeindlichen Faktor enthält.

Diese Auffassung, zu der die im beschreibenden Teil erörterten Bilder des Parenchymschwundes der verschiedenen Organe eine weitere Stütze sind, ließ sich auf dem Wege der Deutung nur bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich machen. Gegen sie konnten vor allem folgende Befunde angeführt werden: beim dissezierenden Aneurysma der Aorta kann die nackte Muscularis vom Blut berührt sein, ohne die Zeichen der Nekrose aufzuweisen. Und ebenso kann man endothelentblözte Gefäßwandstellen beobachten, an denen das darüber befindliche Blut keine Gerinnungserscheinungen aufweist. Die oben formulierte Auffassung gilt also nicht bedingungslos, dennoch glauben wir daran festhalten zu müssen, daß sie das grundsätzlich Wesentliche enthält. Die Einschränkung, die sie zu erfahren hat, ergibt sich aus dem, was wir über die Gerinnung des Blutplasmas wissen. Von ihr steht heute fest (s. die Zusammenfassung von *Wöhlisch*), daß sie ein komplexer Vorgang ist. Das Ausbleiben der Gerinnung über endothelentblözte Wandgewebe kann so ausgelegt werden, daß hier zwar wesentliche Bedingungen für den Vollzug des Gerinnungsmechanismus vorhanden sind, eine Teilbedingung aber unwirksam ist oder noch fehlt. Schwieriger waren die Bedenken gegen die absolute Gültigkeit der parenchymfeindlichen Wirkung des Plasmas zu zerstreuen. Hier kam uns der

Zufall zu Hilfe. Was wir auf Grund auch der übrigen, später zu erörternden Befunde vermuteten, aber mit Hilfe der reinen Beobachtung nicht zur Gewißheit erheben konnten, hat *L. Doljanski* in grundlegenden in vitro-Versuchen beweisen können. Unabhängig von uns, von ganz anderen Fragestellungen ausgehend, war er am gleichen Institut und zur gleichen Zeit zu der Erkenntnis gekommen, daß das Blutserum einen parenchymfeindlichen Faktor enthielte oder zu aktivieren vermöge. Auf seine Arbeiten muß hier verwiesen werden. Wir dürfen in ihnen eine Bestätigung unserer Vermutung erblicken. Mit Erlaubnis von Herrn *Doljanski* sei aus seinen Untersuchungen hier nur angeführt, daß es sich bei der Parenchymschädigung durch Blutserum anscheinend ebenfalls um einen komplexen Vorgang handelt. Darin könnte begründet sein, daß diese Parenchymschädigungen gelegentlich ausbleiben oder nur sehr begrenzt sein können.

Der Untergang des muskulären Parenchyms der Gefäßwand erscheint hiernach nur als eine der Folgen, die sich aus der Aufhebung der Blutgefäßwandschranke ergeben. Die „spezifische“ Gefäßwandveränderung ist eine dysorische ( $\delta \delta\rho\varsigma$  = die Grenze) bzw. anorische Parenchymschädigung. Während an den Arteriolen und Glomeruluscapillaren die Wirkung auf das Blut oft stärker in den Vordergrund tritt (ausgedehntere Fibrinfällung), kann an den mittleren Arterien die Wandschädigung mehr das Bild beherrschen. Durch sie wird auch die gelegentlich sehr starke Leukocytose im Bereiche der Wanddefekte verständlicher. Ihr Fehlen oder Vorhandensein kann nicht als ein grundsätzlicher Unterschied aufgefaßt werden.

Die sog. spezifische Veränderung der Glomeruluschlingen, der Arteriolen und mittleren Arterien, hier als Periarteriitis nodosa auftretend, gehören also genetisch zusammen. Sie stellen eine akute thrombontische Gefäßwandschädigung dar und beruhen auf einer anscheinend plötzlichen schlagartigen völligen Aufhebung der Blutgewebsschranke mit zweiseitiger (amphoterer) Wirkung: Schutzlosigkeit des Blutplasmas (Hämanaphylaxie) gegen das Parenchym oder die Gewebsflüssigkeit mit dem Erfolg der Plasmagerinnung, und Schutzlosigkeit des Parenchyms gegen die Plasmawirkung (Histanaphylaxie) mit dem Erfolg des Unterganges des Parenchyms.

Auf Grund unserer histologischen Befunde und der experimentellen Ergebnisse von *L. Doljanski* möchten wir glauben, daß wir uns hier einem pathogenetischen Prinzip gegenüber befinden, dessen Bedeutung über das Gebiet der Gefäßerkrankungen hinausreicht. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sei die akute thrombontische Gefäßwandschädigung als *Modellvorgang* zum Ausgangspunkt genommen, um die übrigen Teilveränderungen zu deuten.

Hierbei werden zunächst zwei Fragen zu prüfen sein: wie weit sich a) die übrigen Gefäßwand- wie auch die Organerkrankungen und b) die krankhaften Veränderungen des Blutes auf eine Dysorie zurückführen lassen.

a) Die Gefäßwand- und Organveränderungen als Folge der Dysorie.

1. Die Gefäßwanderingkrankungen.

Abgesehen von der soeben erörterten akuten thrombotischen Gefäßwandschädigung sind hier all die anderen Erkrankungsformen zu untersuchen, die in Abschnitt A II a geschildert wurden. Der Sitz der Hauptveränderung ist die Accessoria, d. h. die jenseits des Endothels gelegenen Wandschichten (*Schiefferdecker*); doch sind es bei den einzelnen Formen jeweils andere Schichten, die vorwiegend befallen sind.

a) Die Gefäßwanderingkrankungen mit vorherrschender Verbreiterung der subendothelialen Grundsubstanzzone. Zu dieser Gruppe gehört das Bild der mucoiden Vermehrung und das der Auflösung der subendothelialen Grundsubstanz mit ihren Folgezuständen (s. Abb. 10 b und 11—17). Auch die der letzten Form entsprechenden Veränderungen an den Glomeruluscapillaren sind hier mit zu berücksichtigen, ebenso die Verbreiterung der subepithelialen Grundsubstanz der Glomeruluskapsel (s. Abb. 36 bis 38) und Harnkanälchen (s. Abb. 39).

Gehen wir von den Veränderungen an den Arterien aus, so ist offenbar das erste, was hier auftritt, eine Lockerung der Intima. Ihre nicht häutig differenzierte Grundsubstanz wird dabei saftreicher (*Huecks* Saftstauung), sie durchtränkt sich stärker mit Flüssigkeit. Über die Art und Herkunft dieser Flüssigkeit hat man schon immer Erwägungen angestellt.

Es liegt nahe, in ihr eine ausgetretene Blutflüssigkeit zu sehen und nächst *Virchow* haben — allerdings für die Arteriosklerose — zahlreiche Untersucher diese Auffassung geäußert (*Benda, Aschoff, Ribbert, Lubarsch, Hueck* u. a.). Mehr denn je erscheint es uns notwendig, darüber Klarheit zu gewinnen, wie sich diese Flüssigkeit einerseits gegenüber dem komplexen Blutplasma und andererseits gegenüber der Gewebsflüssigkeit verhält.

Darüber hat sich schon *Virchow* Gedanken gemacht. Es ist nicht ganz richtig, wenn *Aschoff* seine Auffassung dahin wiedergibt, daß er ein Eindringen von Blutplasma gemeint hätte. In der von *Aschoff* wörtlich angeführten Stelle ist nur davon die Rede, daß die Aufquellung der Grundsubstanz „zu einem erheblichen Teile einer vermehrten Imbibition flüssiger Bestandteile des vorüberströmenden Blutes zugeschrieben werden muß“. Dieser Äußerung gehen aber Erörterungen über die Frage voraus, als was man diese „gallertartigen oder albuminösen Exsudationen“ betrachten könne. Sie für „infiltrierte Exsudate“ zu halten, ginge deshalb nicht an, weil man sie an Stellen fände, an denen keine Gefäße in der Nähe seien. *Virchow* hat die große Feuchtigkeit deshalb „auf eine Imbibition aus dem Blute zu reduzieren gesucht“ und auf ähnliche Erscheinungen in gefäßlosen Geweben, an den Sehnenfäden der Herzklappen usw. hingewiesen. Nichtsdestoweniger sei sie einzig und allein durch Imbibition entstanden, so wenig wie durch Exsudation; denn sie enthielte außer den albuminösen Bestandteilen ziemlich beträchtliche Massen einer Substanz, die durch Essigsäurezusatz fadenförmig gerinne und sich im Überschuß des Reagens nicht auflöse, also den flüssigen Schleimstoffen anzureihen sei.

Schon *Virchow* lehnte also einen Austritt komplexen Blutplasmas ab. Den Punkten, auf die er seine Auffassung stützte, kann noch hinzugefügt werden, daß man bei den reinen Formen der Grundsubstanzvermehrung und -auflockerung den morphologisch wichtigsten, wenn auch nicht ausschlaggebenden Indicator für ausgetretenes Blutplasma, das Fibrin, vermißt. Es liegt hier also zweifellos weniger vor als eine Durchtränkung mit Vollplasma, wie wir sie bei der „spezifischen“ Gefäßwanderkrankung vor uns hatten. Das zeigen auch die Auflockerungen der subepithelialen Grundsubstanz der Glomeruluskapsel und Harnkanälchen; hier dürfte die Flüssigkeit nicht einmal unmittelbar aus dem Blut stammen; um unter das Epithel zu gelangen, muß sie hier mehr als eine Grenzschicht durchwandert haben.

Es könnte deshalb naheliegen, in der durchtränkenden Flüssigkeit eine vermehrte Gewebsflüssigkeit zu sehen, d. h. ein gewöhnliches Ödem anzunehmen.

Unter den pathologischen Anatomen haben besonders *Ricker* und sein Schüler, darunter vor allem *F. Lange*, die Rolle der Gewebsflüssigkeit für die Entstehung der Gefäßwanderkrankungen gewürdigt. *Ricker* weist zunächst auf die Abänderung hin, die die Blutflüssigkeit erfährt, wenn sie das Endothel durchtritt und somit Gewebsflüssigkeit wird. Dieser Flüssigkeitsstrom sei die einzige Beziehung, die es normalerweise zwischen Blut und Gewebe gäbe. Eine andere sei nicht vorhanden. Bei größeren und mittleren Arterien habe der Flüssigkeitsstrom im Blute des Gefäßes und in der adventitiellen Strombahn seine dauernde Quelle, bei kleinen Arterien und Arteriolen, denen eine adventitielle Strombahn fehle, nur im Plasma des in den Gefäßen fließenden Blutes. Unter physiologischen Verhältnissen ziehe dieser Strom in schneller Bewegung aus den genannten Quellen durch die Gefäßwand, um in die Gewebsspalten bzw. in die Lymphstrombahn einzumünden.

Ein sichtbares längeres Verweilen dieser durchströmenden Flüssigkeit in der Wand ist unter physiologischen Verhältnissen jedoch nicht zu beobachten; ja an Kanälchen, Glomeruluskapseln, Glomeruluschlingen und Arteriolen ist die subepi- oder endotheliale lockere undifferenzierte Grundsubstanz gar nicht darstellbar. Die Annahme, daß ihre Auflockerung nur auf einer mengen- und zeitmäßigen Störung der physiologischen Durchströmung der Gefäßwand beruhe, würde die hier zu erörternden Gefäßwanderkrankungen zu Spezialfällen des Ödemproblems machen.

Die im beschreibenden Teil gewürdigten feineren Befunde zeigen, daß hier *mehr als ein einfaches Gefäßwandödem* vorliegt. Wir sahen uns genötigt (s. S. 89f.) das Bild der Verbreiterung der subendothelialen Zone weiter zu unterteilen. Als Grundformen glaubten wir zwei Arten von Veränderungen an der subendothelialen Grundsubstanz herausstellen zu müssen: die unter Umständen sehr hochgradige Auflösung der Grundsubstanz mit Neigung zu Verfettung (dies besonders an den kleineren Arterien, Arteriolen, an der Glomeruluskapsel und den Harnkanälchen) und weiterhin ihre einfache Vermehrung mit gelegentlich beachtlich starker mucoider Umwandlung (dies vor allem an mittleren Arterien).

Die in diesen beiden Unterformen sich ausprägenden Merkmale sind dem gewöhnlichen Ödem fremd; beide lassen sich mit einem längeren Verweilen physiologischer Gewebsflüssigkeit in der Gefäßwand nicht erklären.

Das Wesen der *Auflockerung oder Auflösung der subendothelialen Grundsubstanz* ist in der Bezeichnung des Vorganges schon ausgedrückt. Durch die verschiedenen Grade, die hier zu beobachten sind, wird es noch deutlicher. Primär nur die Accessoriaschicht ergreifend, die zwischen Endothel und Grenzzone liegt, ist die Grundsubstanz in leichteren Graden nur aufgelockert. Es ist nicht auszuschließen, daß sie dabei auch, etwa an Trockensubstanz, vermehrt ist. Hier berührt sich dann die Auflockerung mit der nachher zu besprechenden Vermehrung. In schwereren Graden trägt die Veränderung noch deutlicher die Zeichen der Desorganisation. Man kann hier mit Recht von Histolyse (*Rössle*) sprechen (s. Abb. 11d). Das kommt auch in dem Verhalten der membranösen Grenzzone und der Media zum Ausdruck. Es würde eine Wiederholung der Beschreibung sein, wenn wir die Befunde (s. besonders Abb. 25) noch einmal erörtern würden. Die Gewebsauflösung ist ihr kennzeichnendes Merkmal und hierin liegt sowohl der Unterschied gegenüber dem Ödem, wie die Verwandtschaft mit der akuten thrombotischen Gefäßwandschädigung des vorigen Abschnittes. Das erstere, der Unterschied gegenüber dem Ödem, braucht nicht näher erläutert zu werden; auf das letztere sei näher eingegangen. Verschieden von der sog. spezifischen Gefäßwanderkrankung ist der anscheinend langsamere Verlauf der Gewebsschädigung. Doch wissen wir über das Zeitmaß noch wenig; auch ist zu berücksichtigen, daß das sich auflösende Gewebe hier eine undifferenzierte Grundsubstanz ist. Wesentlicher ist, daß die eingedrungene Flüssigkeit im allgemeinen die Bestandteile vermissen läßt, die sie als Blut zu kennzeichnen vermögen: rote Blutkörperchen und Fibrin. Es scheint also, als ob beim Austritt der Blutflüssigkeit die geformten Bestandteile und das Fibrinogen zurückgehalten würden. Beruht also die spezifische Gefäßwanderkrankung auf einem Austritt von komplexem Blut, d. h. auf einer Hämorrhagie, so könnte man im Gegensatz dazu hier von einer Ichorrhagie ( $\delta \text{ } \iota \chi \acute{\omega} \rho$  = die Blutflüssigkeit) sprechen. Doch muß den experimentellen Untersuchungen die weitere Klärung der unterschiedlichen Befunde vorbehalten bleiben. Die Verwandtschaft mit der akuten „spezifischen“ Veränderungen kommt in erster Linie in der Gewebszerstörung zum Ausdruck. Sie äußert sich im übrigen auch noch in zwei weiteren Befunden, die gelegentlich zu beobachten sind: in der Umgebung der akuten, mit Fibrinniederschlag vergesellschafteten Medianekrose findet sich, gleichsam in zirkumfokaler Abschwächung, eine Zone der Histolyse (s. Abb. 27), und auf der Innenseite einer stark aufgelösten subendothelialen Grundsubstanz kann sich bei Fehlen des Endothels Fibrin niederschlagen (s. Abb. 25). Damit entstehen die im beschreibenden Teil erwähnten

Übergangsbilder. An ihnen ist unmittelbar ablesbar, was wir über die verwandtschaftlichen genetischen Beziehungen von akuter thrombotischer Parenchymschädigung und Grundsubstanzauflösung glauben aussagen zu können: beide beruhen auf dem gleichen pathogenetischen Prinzip, beide gehen auf eine Durchlässigkeitsstörung der Endothelschranke, d. h. eine Dysorie, zurück, nur ist die letztere gegenüber der ersteren ein schwächerer Auswirkungsgrad dieses Prinzips. Bei der sog. spezifischen Gefäßwandveränderung liegt eine Anorie, bei der Grundsubstanzauflösung wahrscheinlich nur eine Dysorie oder Hyporie vor. Auch wir möchten also eine Abstufung des Schädigungsvorganges annehmen. Sie scheint uns aber nicht darin zu liegen, daß die Menge und Geschwindigkeit der die Wand durchströmenden normalen Gewebsflüssigkeit (*Ricker*) oder der Saftstauung (*Hueck*) verschieden ist, sondern darin, daß die Art der durchtränkenden (imbibierenden, *Virchow*) Flüssigkeit jeweils anders ist, d. h. daß sie in einem Fall Blutvollplasma, im anderen eine um gewisse Stoffe verminderte Blutflüssigkeit ist.

Für die Bewertung der *Vermehrung und mucoiden Umwandlung der subendothelialen Grundsubstanz* ist wesentlich, daß bei ihr Zeichen einer Desorganisation im allgemeinen vermißt werden. Wie im beschreibenden Teil erwähnt wurde, fehlt bei ihr die Verfettung; die Grenzmembran setzt sich gewöhnlich scharf von der verbreiterten subendothelialen Zone ab, sie ist in gewöhnlicher Weise gefältelt, wenn sie krankhaft verändert, oder wenn man will, mit einbezogen ist, dann nur im Sinne der Hyperplasie. Das gleiche gilt von der Media. Die subendotheliale Grundsubstanz selbst ist vermehrt, verdichtet, verquollen und zeigt bei entsprechender Färbung häufig eine Metachromasie, d. h. sie ist mucoid.

Aus den Untersuchungen der *Achoffschen Schule* (*Torhorst, Voigts*), insbesondere aber von *Björling, A. Schultz, Ssolowjew* u. a. wissen wir, daß die Grundsubstanz der Gefäßwand auch physiologisch mucoide Eigenschaften aufweist, und zwar sowohl diejenige der Media als auch diejenige der Intima. Mit Abnahme des Gefäßkalibers wird die mucoide Substanz geringer; an den kleinen Arterien und Arteriolen der Organe ist sie nicht mehr nachweisbar.

Bei der krankhaften Vermehrung der subendothelialen Grundsubstanz sind die mittleren Arterien vorzugsweise betroffen; weiter peripher nimmt die Veränderung an Stärke ab; insbesondere verliert sich die Metachromasie. In der verbreiterten subepithelialen Grundsubstanz der Glomeruluskapsel und der Harnkanälchen kann sie in schwachem Grade wieder vorhanden sein.

*A. Dietrich* hat die mucoide Umwandlung der Grundsubstanz als eine gallertige Verfestigung gekennzeichnet, und auch *Aschoff* stellt sie der Histolyse oder molekularen Lockerung bzw. Erweichung als etwas Gegensätzliches gegenüber. Diese Bewertung bewegt sich jedoch in rein physikalischen oder physikalisch-chemischen Maßen, vermeidet aber eine Einreihung der mucoiden Umwandlung in die allgemein-pathologischen Grundvorgänge. Das Fehlen der Verfettung, die Tatsache, daß die Grenzmembran und Media, sofern sie mit einbezogen wird, nicht

histolytisch, sondern hyperplastisch erkrankt, die Verdichtung und Verquellung der Grundsubstanz selbst scheinen uns dafür zu sprechen, daß hier ein *Hyperplasievorgang* vorliegt. In der subendothelialen Grundsubstanz ausgeprägt scheint sie uns für diese Accessoriazone das gleiche zu sein, was an der Grenzzone die lamelläre Elastose oder an der Media die echte muskuläre Hypertrophie ist. So wie wir an der subendothelialen Grundsubstanz — ähnlich wie an den übrigen Accessoriaschichten — eine Histolyse beobachten, so sehen wir — wiederum entsprechend den übrigen Accessoriaschichten — an ihr auch eine Hyperplasie als Äußerung krankhafter Vorgänge. Wie weit man darin einen Beweis dafür erblicken will, daß sie Lebensträger ist, ist eine Frage für sich.

Diese Bewertung enthebt uns nicht der Notwendigkeit, der Frage ihrer Entstehung weiter nachzugehen. Das ist um so mehr geboten, als hier eine Hyperplasie einer lebenden Masse, und zwar einer Accessoriaschicht, vorliegt, der man nicht gut eine mechanische Mehrbeanspruchung und Mehrleistung als Ursache ihrer Vermehrung zuschreiben kann.

Im Schrifttum wird die Entstehung der mucoiden Grundsubstanzumwandlung und -vermehrung nicht einheitlich gedeutet.

*Virchow* verlegte den Schwerpunkt auf die Art der eindringenden Flüssigkeit. Die Untersucher der neueren Zeit gehen mehr von der physiologisch vorhandenen Grundsubstanz aus. Hierbei wird vor allem die Frage erörtert, ob sie cellulär oder interstitiell entstanden sei. Bei der sog. schleimigen Metamorphose des Bindegewebes denkt *Letterer* an ein Wiederhervortreten der embryonalen schleimig-gallertigen Grundsubstanz (s. *Hueck, Studnicka*). Er spricht von Schleimphanerose. Für die mucoiden Substanz der Arterienwand und ihre Vermehrung glaubt er, mit *Ssolowjew* eine celluläre Bildung annehmen zu müssen. Hinsichtlich der physikalisch-chemischen Seite der mucoiden Umwandlung sei auf *Hueck, A. Dietrich* und *Aschoff* verwiesen.

Zweifellos ist die Anwesenheit ungeformter mucoider Grundsubstanz Voraussetzung für ihre Hyperplasie. Für deren Zustandekommen können drei Möglichkeiten in Erwägung gezogen werden: einmal eine Vermehrung durch Aufnahme nur von Quellungswasser; bei dieser Annahme müßte die Vermehrung jedoch öfter und leichter, d. h. bei jedem Ödem, eintreten; sodann eine Vermehrung durch Aufnahme mucoid präformierter Stoffe aus dem Blut und schließlich eine Aufnahme weniger komplexer, aber doch nicht zu letzten Bausteinen abgebauter Stoffe aus dem Blute mit Aufbau zu neuer Grundsubstanz.

An eine Aufnahme mucoider Stoffe aus dem Blute wird bei den Veränderungen der Haut bei Myxödem gedacht (Schrifttum s. v. *Noorden, Letterer*). Tatsache ist, daß sich bei jugendlichen Fällen von Myxödem oft schwere Arterienveränderungen finden. Das gilt nach *Rössle* und *Wegelin* sowohl für das postoperative Myxödem von Mensch und Tier (s. die Experimente von v. *Eiselberg*; s. *Pick* und *Pineles*) als auch für das kongenitale (*Hun* und *Prudden, Bramwell, Bourneville, Marchand, Rössle, Wegelin*). Eine eingehendere Beschreibung der Art der Arterienveränderungen liegt nicht vor, nur *A. Schultz* erwähnt im Anschluß an die ausführlichere Wiedergabe der Befunde an den Aortenklappen, daß in der Aorta das dichte elastische Fasergefüge mit reichlichen Schleimmassen durchtränkt war;

das gleiche Verhalten zeigten Pulmonalarterie und Carotiden, während die kleineren Arterien kein Mucoid enthielten.

Indessen ist gerade für die Unterfunktion der Schilddrüse die Vorstellung geäußert worden (*Eppinger*), daß bei ihr große und kleine Stoffmoleküle ins Gewebe gelangten, dort unverändert liegenblieben und Wasser anzögen. *Eppinger* hat direkt von Albuminurie ins Gewebe gesprochen. Soweit diese Vorstellung das gewöhnliche Ödem klären helfen sollte, ist sie nicht unwidersprochen geblieben (s. *Volhard, Thannhauser* u. a.). Für die Vermehrung oder Hyperplasie der mucoiden Grundsubstanz der Intima könnte sie jedoch etwas Brauchbares enthalten. Wir möchten vermuten, daß hier höher molekulare Bluteiweißstoffe, die normalerweise die Endothelschranke nicht passieren, ins Gewebe gelangen und bei Anwesenheit mucoider Grundsubstanz (und vielleicht bei günstigeren Fermentverhältnissen) zu solcher aufgebaut oder aggregiert werden. Dabei mag die „Linksverschiebung“ der Bluteiweißstoffe, wie sie bei blassem Hochdruck vorhanden sein soll (s. *Lichtwitz*), vielleicht von Bedeutung sein.

Ob die zuletzt genannte Entstehung der mucoiden Grundsubstanzhyperplasie zutrifft oder nicht — die Frage ist experimentell angreifbar —, anscheinend hängt auch sie mit einer Durchlässigkeitsstörung der Endothelschranke zusammen. Als morphologische Stütze für diese Auffassung kann indessen nur die Tatsache angeführt werden, daß sich zwischen Histolyse und mucoider Hyperplasie der subendothelialen Grundsubstanz Übergangsbilder finden lassen. An Hämatoxylin-Eosinschnitten kann es nicht selten schwer sein zu sagen, welche der beiden Formen vorliegt. Geht die Grundsubstanzhyperplasie auf eine Dysorie zurück, so scheint bei ihr ein geringerer Grad von Endothelstörung vorzuliegen als bei der Histolyse. In den Übergangsbildern berühren sich zwei Vorgänge, die bei reiner Ausprägung ein entgegengesetztes Vorzeichen tragen. Das ist, wie wir bei den Organgewebsveränderungen sehen werden, nicht widersinnig. Auch an anderen Körpergegenden, z. B. an den Ganglien der Sehnerven, läßt sich ein gleiches Nebeneinander dieser zwei entgegengesetzten Grundvorgänge beobachten.

Die Verschiedenheit und Verwandtschaft der beiden Veränderungsformen der subendothelialen Grundsubstanz zeigt sich auch in ihrem weiteren Schicksal (s. hierzu auch *Jäger*).

Ein erster Unterschied liegt in der schon erwähnten und verwerteten Beobachtung, daß die histolytisch veränderte Grundsubstanz eine starke Neigung zur Verfettung aufweist, die mucoide Hyperplasie dagegen nicht.

Die Entstehung der Verfettung wird besonders klar durch einen Teilbefund beleuchtet: die Verfettung der aufgelockerten subepithelialen Grundsubstanz der Glomeruluskapsel und der Harnkanälchen (s. Abb. 39).

Sie zeigen, daß nicht ein Fettüberangebot und auch nicht eine Einpressung der Fettsubstanzen (*Aschoff*) das Wesentliche ist; denn es wäre nicht einzusehen, warum dann nicht auch die Epithelien, die doch sonst besonders zur Verfettung neigen, Fett aufweisen würden. Das Entscheidende scheint nur die Beschaffenheit der Grundsubstanz zu sein, in funktioneller Hinsicht eine Einbuße an Fähigkeit zur Stoffverarbeitung, in physikalischer Hinsicht eine Steigerung der Adsorptionsfähigkeit. Die Verfettung ist also mehr ein Indicator für den Zustand der Grundsubstanz als für die Menge und Art des Fettangebotes. Es ist nur natürlich, daß

eine stärkere Fettablagerung ihrerseits eine weitere Desorganisation der Grundsubstanz der Intima zur Folge hat. Bei der starken Neigung des Cholesterins zur Entmischung der Fettsubstanzen sieht man im Gewebsschnitt eine stärkere vakuolige oder tropfige Umwandlung der Grundsubstanz. Noch stärker wird eine solche Gefügestörung, wenn das Cholesterin auskristallisiert. Wir vermögen *Letterer* nicht zuzustimmen, wenn er die stärkere Vakuolisierung und körnige Beschaffenheit der Intimagrundsubstanz als Beweis dafür ansieht, daß die Fettablagerung der Grundsubstanzveränderung zeitlich voraufige.

Soweit die atheromatöse Umlagerung ausbleibt — das ist die Regel — treten fortschreitende weitere Veränderungen auf. *Virchow* sagt, daß die Grundsubstanz das aufgenommene Material „zu einem ihrer Mischung analogen Stoff“ zu verarbeiten bestrebt sei. Daran können, wie *Virchow* ebenfalls hervorhebt, Zellen lebhaften Anteil haben.

Aus dem histologischen Bild läßt sich nichts Sicheres darüber aussagen, woher die Zellen stammen. Sprossungen, Abtropfungen, Zellstraßen sind weder vom Endothel noch von der Muscularis her zu beobachten. Wir können nur feststellen, daß die zelligen Wucherungen, und zwar anscheinend recht bald, auftreten.

Sie dienen einmal der Beseitigung und dem Abbau abraumfähiger Stoffe.

Ihren stärksten Ausdruck findet diese Zelltätigkeit in dem Auftreten zahlreicher Fettkörnchenzellen. Sie können den ganzen Raum der ehemaligen lockeren Intima-verbreiterung einnehmen (s. Abb. 17).

Aber auch ohne Fettbeladung können die Zellen sehr reichlich wuchern. In der Stärke der zelligen Wucherung kann man vielleicht einen Gradmesser für die Menge des abbau- oder abraumfähigen Materials der Grundsubstanz, d. h. für die Schwere der vorhergegangenen Histolyse sehen. Und in der Tat scheiden sich in der Art und Zahl der wuchernden Zellen die histolytische und die hyperplastische Grundsubstanzveränderung voneinander. Überdies aber überhaupt durch ihr weiteres Schicksal.

Bei der Histolyse treten reichliche Zellen auf mit blasigem geschwellenem Kern, die Menge der vorhandenen Grundsubstanz ist vergleichsweise gering; auch Zell-abrundungen und Ablösungen aus dem Verband werden beobachtet. Schließlich aber ordnen sich die Zellen konzentrisch zur Gefäßlichtung.

Bei der mucoiden Hyperplasie sind die Zellen durchweg spärlicher. Die Kerne sind weniger geschwollen; soweit Protoplasma sichtbar ist, zeigt es ästige Ausläufer. Grundsubstanz ist reichlich vorhanden; sie färbt sich nach *van Gieson* rot, nach *Mallory* blau und enthält schon frühzeitig zarte Fasern.

Diese zelligen Wucherungen stellen *Organisationsvorgänge* dar. Mit ihnen wird die Histolyse und die mucoiden Hyperplasie der Grundsubstanz in einen Dauerzustand überführt. Dieses Schicksal ist beiden Formen gemeinsam, sein Vollzug aber zeigt Unterschiede.

Bei beiden Formen entstehen faserige Bildungen; aus der gelösten Grundsubstanz mit zelliger Wucherung eine mehr oder weniger ungeordnete, schließlich überwiegend hyaline narbige Fibrose, im Bereiche der mucoiden Grundsubstanzhyperplasie kollagenes Gewebe, elastische Fasern, Muskelfasern. Es ist nicht zu leugnen, daß diese Scheidung des weiteren Schicksales eine vorwiegend begriffliche Scheidung ist. Aus der Auffassung, daß Auflösung und Hyperplasie der Grundsubstanz genetisch

sich nicht so fernstehen, wird verständlich, daß auch die Organisationsarten sich vermengen können.

Die faserige Organisation der aufgelösten und durch Zellwucherung abgeräumten Grundsubstanz hat einen überwiegenden reparatorischen Charakter.

Die reinste Form der fibrösen Organisation findet sich an Gefäßen, an denen sowohl die Mediamuskelfasern als die Membrana elastica interna zugrunde gegangen waren und die Gefäßwand nunmehr nur noch aus einer hyalinen Fibrose ohne elastische Fasern besteht (s. Abb. 16). Diese Bilder sind am ehesten an kleinen Arterien und Arteriolen anzutreffen. An etwas größeren kleinen Arterien kann die Media und Membrana elastica interna mehr oder weniger unversehrt gefunden werden, die Intima aber wird von einem breiten, faserig-hyalinen Narbengebiet ohne elastische Fasern gebildet (s. Abb. 15). Solche Gefäße entsprechen voll und ganz den Endstadien, wie man sie nach Endarteriitis bei eitriger und häufiger bei tuberkulöser Hirnhautentzündung (*Biber*) beobachten kann. An wieder anderen Gefäßen finden sich zwischen den (schwindenden) Zellen irreguläre elastische Fäserchen. Sie können sogar ziemlich reichlich werden. Hier berühren sich die Organisationsbilder der aufgelösten Grundsubstanz mit denjenigen nach mucoider Hyperplasie.

In begrifflicher Hinsicht ist nichts dagegen einzuwenden, die Histolyse der Grundsubstanz und ihre Organisationsvorgänge als Entzündung zu bewerten und zu bezeichnen. Wir bekennen uns also durchaus zu *Fahr*, der die Arteriolenveränderungen bei der malignen Nephrosklerose zur alternativen Entzündung rechnet. Nur soll — und darin geben wir *Volhard* grundsätzlich recht — mit dieser Etikettierung nicht der Eindruck erweckt werden, daß die Vorgänge damit einer weiteren Auflösung nicht mehr bedürfen.

Eine solche begriffliche Bewertung ist ohne weiteres gerechtfertigt, wenn man eine reparative Entzündung gelten läßt (s. *Fahr*s Auffassung der Endarteriitis der Nierengefäße); sie ist erst recht zulässig, wenn man die Histolyse und ihre Organisationsvorgänge unter dem Gesichtswinkel betrachtet, unter dem *Rössle* die Entzündung sieht. Nach ihm gehört auch der Abbau geweblicher Zusammenhänge zur Entzündung, und zwar ein Abbau, der von Zellen ganz unabhängig ist und auf der Wirksamkeit fermentativer Stoffe beruht, die aus dem Blute stammen. *Klinges* Frühinfiltrat des Rheumatismus und andere Beobachtungen sind Beispiele, die diese Auffassung zu stützen geeignet sind. Die Histolyse der subendothelialen Grundsubstanz der Gefäße, in der wir einen humoral-fermentativen Vorgang sehen möchten, reiht sich hier an. Ja, wir sind geneigt, in dieser Intimaveränderung ein besonders eindrucksvolles Beispiel zu sehen. Der Komplex, der rein diagnostisch als Kriterium für die Entzündung gilt: seröse Exsudation und Zellulation (wie er bei der Endarteriitis z. B. der Hirnhautgefäße vorliegt), ist hier zerlegt, dissoziiert, der Gesamtvorgang auseinandergezogen. Die seröse Durchtränkung und die Histolyse repräsentieren hier allein die Entzündung (s. auch die Untersuchungen von *Bredt* über die Steigerung der physiologischen Entzündung bei der Froschlarvenmetamorphose durch Thyroxin). Im Lichte dieser Vorstellung erscheint die Wertung, die *Virchow* der Arteriosklerose gab (Arteriitis), keineswegs mehr so abwegig, wie es nach der Merkmalsdefinition der Entzündung den Anschein hat.

Gegenüber der Histolyse zeigt die reine Hyperplasie der subendothelialen Grundsubstanz in ihrer weiteren Organisation einen durchaus generativen Charakter.

Am deutlichsten kommt dies in der Neubildung von Muskelfasern zum Ausdruck. Im ganzen selten zu beobachten entspricht sie dem, was man häufiger an den Arterien der Gebärmutter beobachten kann. Es handelt sich um Ring-, nicht Längsmuskulatur. Sie liegt als schmaler Ring unmittelbar unter dem Endothel und ist von der alten Mediamuskulatur durch eine breite Zone gelockerter oder mucoider Grundsubstanz getrennt. Es ist hier eine neue Accessoria, ein neues Gefäßrohr gebildet, unbekümmert um das Vorhandensein eines alten. Das Generative der Organisation ist hier ohne weiteres ersichtlich.

Häufiger ist die Neubildung elastischer Fasern. Ihre Menge, Stärke und Anordnung ist außer anderem besonders von Jores benutzt worden, zwei Formen der Innenhautverdickung zu unterscheiden: die kompensatorische Intimawucherung und die elastisch-hyperplastische Intimaverdickung. Bei der ersteren handelt es sich im wesentlichen um eine Neubildung feiner Fäserchen, die netzartig verbunden sind und zwischen den Zellen liegen. Bei der letzteren liegen starke Membranen vor, die blättereartig mit der alten Grenzschiicht zusammenhängen. Auf beide Formen sei bei der Erörterung der Entstehung der Gefäßwandverbreiterung mit vorherrschender Beteiligung der Grenzzone näher eingegangen.

Am meisten überwiegt die Bildung kollagenen Bindegewebes. Geht man von der *van Gieson*-Rot- oder *Mallory*-Blaufärbung als Kennzeichen aus, so muß die mucoiden Grundsubstanz schon als kollagene Masse angesprochen werden. In und aus ihr entstehen zunächst zarte Fäserchen, die kräftiger werden. Das gilt sowohl für die Intima der Gefäße wie für die subepitheliale Grundsubstanz der Glomeruluskapsel und Harnkanälchen. Der Gehalt an Zellen ist gerade an diesen Stellen gewöhnlich nur sehr gering. Einen wie gearteten Anteil die Zellen an der Vermehrung der Grundsubstanz wie an der weiteren Organisation haben, ob ihnen eine unmittelbare oder nur mittelbare Bildungstätigkeit zukommt, kann hier außer acht bleiben.

Durch die Neubildung muskulären, elastischen und kollagenen Gewebes, die sich an die Hyperplasie der ungeformten Grundsubstanz anschließen kann, wird das Grundsätzliche dieser Veränderung noch einmal beleuchtet. Die vermehrte ungeformte Grundsubstanz, am reinsten in ihrer mucoiden Form, ist eine durch Stoffaufnahme und Assimilation vermehrte plastische Masse. Aus ihr kann unter Umständen ein neues eingeschachteltes ganzes Gefäßrohr hervorgehen (s. hierzu auch *Werthemann*), und die Vorgänge haben von vornherein aufbauenden, generativen Charakter, ihr Gesamtkreis gehört zu den Organisationen in *entwicklungsphysiologischem* Sinne.

Demgegenüber beginnt jener Formenkreis, zu der die Enderarteriitis gehört, mit einer Auflösung bestehender Strukturen. Sie kann verschieden stark sein und jenseits des Endothels verschieden weit in die Accessoria hineinreichen. Der primär abbauende Charakter wird auch durch die Beobachtung erhärtet, daß die veränderte Grundsubstanz zur Verfettung neigt. Das weitere Schicksal dieser Veränderung ist Wiederherstellung. Sie kann früh und spät einsetzen, unter Umständen durch Rezidive wieder unterbrochen werden; insgesamt sind diese Wiederherstellungsvorgänge Organisationen in *erhaltungsphysiologischem* Sinne.

Die Verschiedenheit dieser beiden Entwicklungsreihen darf und soll nicht überbetont werden. Einmal finden sich Übergangsformen oder Bilder, bei denen Teilveränderungen des einen wie solche des anderen Formenkreises anzutreffen sind (Hyperplasie neben Histolyse). Überdies darf

daran erinnert werden, daß schon *Rössle*, allerdings für zwei stärker verschiedene Gewebe, nämlich für Epithel und Mesenchym, sich genötigt sah, Hypertrophie und Entzündung als adäquate Leistungen aufzufassen.

Die Benennung und Bewertung, die diese zwei Veränderungsformen im Schrifttum erfahren haben, widerspricht nicht der hier gegebenen Bewertung.

Sie werden als produktive oder obliterierende Endarteriitis und als regenerative oder kompensatorische Intimawucherung bezeichnet. Diese Unterscheidung ist am schärfsten von *Jores* vorgenommen worden. Im Handbuch (1924) handelt er sie in zwei verschiedenen Abschnitten ab. Die letztgenannte Form komme hauptsächlich nach Unterbindung oder Kontinuitätstrennungen, aber auch bei Entzündungen der Media und Adventitia vor. Es handele sich um ein Anpassungswachstum, das andere Gesetze erkennen lasse, als die Entzündung sie aufweise. Bei der ersteren sei die entzündliche Natur der Veränderung oft schwer sicherzustellen. Außer dem geweblichen Befund müßten alle sonstigen Umstände in Betracht gezogen, alle nicht entzündlichen Entstehungsweisen ausgeschlossen werden. Aber auch für die kompensatorische Intimaverdickung hebt *Jores* hervor, daß es manchmal schwer sei zu sagen, inwieweit die Wucherung als produktive Entzündung, inwieweit sie als Anpassungswachstum zu gelten habe. Nach *Jores* bestehen die Ausführungen, die *Friedländer* seinerzeit (1876) über das Vorkommen der Arteriitis obliterans gemacht habe, auch heute noch zu Recht. Er unterschied eine primäre und eine sekundäre Form. Die sekundäre finde sich besonders bei entzündlichen, indurativen oder andersartigen Erkrankungen des die Gefäße tragenden Interstitiums; die primäre käme nur selten vor, für sie gäbe es in der Verschließung des Ductus Botalli und der Nabelarterien ein physiologisches Vorbild. Auch die Obliterationsvorgänge an der Placentarstelle des Uterus nach der Geburt gehörten zu ihr. Mit der Anerkennung dieser Auffassung von *Friedländer* bestätigt also *Jores* noch einmal, daß eine scharfe Grenze zwischen der produktiven Endarteriitis und der kompensatorischen Innenhautverdickung nicht immer zu ziehen ist.

In diesem System der Arterienerkrankungen ist der Thromboangitis obliterans der Extremitätenarterien ein eindeutiger Platz nicht zugewiesen worden. *Jäger* hat dies neuerdings nachgeholt. Er deutet das Krankheitsbild als eine multipel über das Arteriensystem verbreiterte primäre Endarteriitis. Der Prozeß entspräche der Endocarditis verrucosa der Herzklappen und beginne mit einer fibrinoiden Nekrose der Intima. Die diffuse Intimaverdickung sei nicht das Hauptkennzeichen des Krankheitsvorganges; sie käme an den peripheren Arterienstrecken vor und entspräche der kompensatorischen Intimawucherung nach Einengung der zuführenden Gefäßstrecke. Im Sinne *Huecks* sei sie als Intimahyperplasie bei lokaler Hypotonie aufzufassen. *Jäger* zählt somit das Hauptleiden zur Endarteriitis im engeren Sinne, die Folgeerscheinungen an den peripheren Gefäßen zur kompensatorischen Innenhautwucherung.

An diesen Auffassungen des Schrifttums interessieren hier ebenso sehr die Trennung, die beide Formen erfahren haben, wie die Schwierigkeiten, die für manche Formen hinsichtlich der Zuordnung bestehen und die von allen Untersuchern gewürdigt werden. Diesen schwer zu klassifizierenden Formen kommt für die entstehungsgeschichtliche Deutung eine besondere Rolle zu. Sie sind die Bindeglieder zwischen den reinen Formen, sie ermöglichen die Aufstellung einer Reihe von der Periarteriitis nodosa, der serös-zelligen Endarteriitis, z. B. der Lungengefäße bei Grippe oder der Piagefäße bei den Hirnhautentzündungen, der Thromboangiitis im

Sinne *Jägers*, der produktiven Endarteriitis bis zu den Formen, wie sie als reines Anpassungswachstum nach Gefäßunterbindung bekannt sind. Unserer Auffassung nach ist der gemeinsame Nenner all dieser Formen die Dysorie; bezogen auf sie sind die vorhandenen Unterschiede nur solche des Grades.

β) *Die Gefäßwanderkrankungen mit vorherrschender Verbreiterung der Grenzzone.* Auch bei dieser Gruppe lassen sich auflösende und hyperplastische Vorgänge auseinanderhalten. Die Formen werden aber auch dadurch noch mannigfaltiger, daß die Grenzzone in den verschiedenen Abschnitten des Gefäßbaumes nicht einheitlich gebaut ist.

Die *auflösenden* Vorgänge führen naturgemäß nicht zu einer Verbreiterung, sofern die Grenzmembran akut zugrunde geht.

Die Teilvorgänge dieses akuten Unterganges der Grenzmembran, wie er bei der sog. spezifischen Gefäßveränderung und auch bei der peripher weiter vordringenden Histolyse der subendothelialen Grundsubstanz beobachtet wird, sind noch nicht zu übersehen. Für die Capillaren spielen sicherlich mechanische Momente (Sprengung durch Überdehnung) eine wesentliche Rolle; die Befunde an den kleinen und mittleren Arterien lassen eine vorhergehende Andauung der Grenzmembran durch Einwirkung von Blutflüssigkeit wesentlicher erscheinen. Allerdings läßt sich nicht sagen, welche Schicht der Grenzmembran dabei primär betroffen wird, ob die kollagene lockere *Schwalbesche* Scheide oder das Lamellenhäutchen oder die sog. Lamellenmittelsubstanz. Das Vorkommen einer Verfettung der *Schwalbeschen* Scheide (s. *Jores*, bzw. *Torhorst*, *Voigts*, *Hallenberger*) könnte dahin gedeutet werden, daß diese auch allein histolytisch erkranken kann. *Hallenberger* beobachtete außerdem bei der Sklerose der A. radialis einen Schwund der Mittelsubstanz mit und ohne vorherige chemische Umwandlung. Er denkt hier an einen Verflüssigungsvorgang.

Eine Verbreiterung der Grenzmembran tritt anscheinend dann ein, wenn die Auflösung langsamer vor sich geht.

An der A. radialis beschrieb *Hallenberger* als seltene Veränderung eine Auftreibung und Verquellung der Membrana elastica interna. An den Nierenarterien ist diese Veränderung auch zu beobachten, wenn auch nicht gerade häufig. Eine wahre Fundgrube für derartige Verquellungen der elastischen Grenzmembran stellt die Gebärmutter alter Frauen dar. Allerdings ergreift hierbei die Verquellung auch vielfach die *Schwalbesche* Scheide; auch findet sich nicht selten eine Verfettung und Verkalkung. Die Auflösung der Membran kann so weit gehen, daß diejenige Substanz frei wird, die die Trägerin der Resorcin-Fuchsinfärbung ist. Sie liegt dann außerhalb häutiger Strukturen. Häufiger als im Bereiche der Grenzmembran ist dies allerdings an den elastischen Gebilden der Adventitia zu beobachten (s. Abb. 11 f).

Dieser Verquellung der Membrana elastica interna der Arterien entspricht an den Arteriolen, Glomeruluscapillaren, an der Glomeruluskapsel und den Harnkanälchen die sog. *hyaline Degeneration*.

Über das Zeitmaß ihrer Entstehung wissen wir verhältnismäßig wenig. Nach besonders eigenen Beobachtungen scheint sie in bemerkenswert kurzer Zeit auftreten zu können.

Bei Kindern, die an Diphtherie, bzw. an einer solchen mit Streptokokkenmischinfektion verstorben waren, konnten wir bei genauem Suchen an der Glashaut der Glomeruluskapsel, wie am Grundhäutchen der Glomerulusschlingen eine geringfügige knopfförmige, seltener eine ausgedehntere hyaline Degeneration beobachten.

Regelmäßiger und schwerer sind die Veränderungen an den Milzarteriolen. Sie sind schon vielfach Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen (Schrifttum s. *Herxheimer, Matsuno, Lubarsch*). Insbesondere ist auch mehrfach untersucht worden, von welchem Lebensalter ab die Milzarteriolen Degeneration zu finden ist. Die Frage, innerhalb welcher Zeit sie entstehen kann, ist dabei jedoch vernachlässigt worden, obwohl die ursächliche Bedeutung der Diphtherie durchaus anerkannt wurde (*Lubarsch*). Nach unseren eigenen Beobachtungen, die sich auf Kinder von 2–9 Jahren mit einer Krankheitsdauer von 5–50 Tagen erstrecken, kann man die hyaline Degeneration des Grundhäutchens der Follikelarterien schon nach einer Dauer der Erkrankung von nur 5 Tagen voll ausgeprägt finden. Die Befunde ändern sich, soweit wir das bisher übersehen, bei längerer Krankheitsdauer nicht. Nach vergleichenden Untersuchungen stimmen sie voll und ganz mit jenen überein, die man bei der Arteriosklerose der Nieren und Milz älterer Leute und der Fälle vorfindet, die im übrigen das Bild der malignen Nephrosklerose aufweisen.

Die hyaline Degeneration ist diejenige Grenzschichterkrankung, bei der die Histolyse zur stärksten Verbreiterung führt. Das liegt daran, daß das normalerweise straffe und feste dünne Grundhäutchen stärker quellfähig sein dürfte. Es nimmt hierbei reichlich Flüssigkeit auf. Nach dem histologischen Bild zu urteilen, ist diese Flüssigkeit nicht immer gleichartig. Wie im beschreibenden Teil erwähnt wurde, sieht das verquollene und dabei in seinem Gefüge gelockerte Grundhäutchen häufig wolkig-schlierig aus und gelegentlich läßt sich in ihm auch Fibrin nachweisen (s. auch *Herxheimer*). Wir dürfen deshalb annehmen, daß die eindringende Blutflüssigkeit nicht immer fibrinogenfrei ist. Daß bei der hyalinen Degeneration der Arteriolen Blutflüssigkeit in die Wand eintritt, haben auch *Hueck, Lubarsch* u. a. schon angenommen. Auch diese Autoren müssen also dem Endothel eine erhöhte Durchlässigkeit für die Blutflüssigkeit zugeschrieben, also das bejaht haben, was wir Dysorie nennen. Der histolytische Charakter der Verquellung wurde im Schrifttum jedoch bisher nicht genügend betont. Außer aus der Lockerung des Gefüges des Grundhäutchens ergibt er sich daraus, daß das verquollene Häutchen in gleichem Maße Fett an sich reißt, wie die histolytisch veränderte nicht häutige Grundsubstanz. Grundhäutchen der Arteriolen und Glomeruluschlingen, wie Glashaut der Glomeruluskapsel und Harnkanälchen verhalten sich hier gleichartig. So wie wir hier für das Fett eine mechanische Ein-, „pressung“ ablehnen, müssen wir dies auch für den Eintritt der Blutflüssigkeit tun. Die Kräfte, die hier wirksam sind, dürften nicht mechanische, sondern chemische (fermentative Andauung) und physikalisch-chemische (adsorptive) sein.

In einem unterscheidet sich die Desmolyse des Grundhäutchens von der Histolyse der ungeformten Grundsubstanz: sie läßt jegliche Organisationsvorgänge vermissen, wie auch jegliche Hyperplasie. Wir können das nur dahin deuten, daß das nackte Grundhäutchen selbst keinerlei Cambiumschicht besitzt, aus der es sich regenerieren könnte.

Deshalb ist es nicht verwunderlich, wenn wir die *Hyperplasie der Grenzmembran* nur an Gefäßen herzwärts von den Arteriolen antreffen.

Hier ist das Grundhäutchen nicht nackt, sondern stets von einer Hülle ungeformter Grundsubstanz, der *Schwalbeschen* Scheide, umgeben. Schon *Hueck* war geneigt, ihr die Bedeutung einer Indifferenz- oder Cambiumschicht beizulegen.

Der wichtigste Vertreter der Grenzmembranhypertrophie ist die *lamelläre Elastose*.

Nach *Jores* entsteht sie dadurch, daß sich aus der alten *Membrana elastica interna* neue Lamellen abspalten. In geringem Grade sei dieser Vorgang so häufig, daß man ihn nahezu als physiologisch bezeichnen könne. Er ließe sich, was immer wieder bestätigt wurde, in seinen Anfängen bis ins Kindesalter zurückverfolgen. Auch *Jores* kennzeichnet ihn als hyperplastischen Bildungsvorgang, zum Unterschied von der regenerativen Neubildung elastischer Fasern. Diese ginge vorzugsweise von dem elastischen Gewebe der *Media* aus.

Auf Grund der histologischen Befunde möchten wir der Auffassung, die *Jores* für die lamelläre Elastose der Grenzzone vertrat, weitgehend beipflichten. Allerdings möchten wir glauben, daß sich primär nicht eine fertige elastische Grenzlamelle (s. hierzu auch *E. K. Wolff*) abspaltet, sondern daß dieser Verdoppelung Veränderungen in der *Schwalbeschen* Scheide vorausgehen, bzw. sich überhaupt nur in ihr abspielen. Sie ist es, die sich, wie wir glauben möchten, durch Aufnahme von Blutflüssigkeit verbreitert, und in ähnlicher Weise hyperplastisch wird, wie wir das bei der subendothelialen Grundsubstanz geschildert haben. Daß es sich hier um eine Hypertrophie und nicht um eine Histolyse handelt, geht auch daraus hervor, daß man bei der reinen lamellären Elastose grundsätzlich nie eine Verfettung der Grenzzone antrifft. Wenn die Hypertrophie dieser Grenzschnittsgrundsubstanz in großer Regelmäßigkeit zur Neubildung elastischer Elemente, insbesondere von Lamellen führt, so ist zum Verständnis dieses Vorgang zweierlei zu berücksichtigen: einmal, daß sie die eigentliche Cambiumzone der *Membrana elastica interna* ist, und weiterhin, daß sie durch ihre Lage den gleichen Umwelteinflüssen untersteht, die bei der Neubildung einer Grenzmembran vorhanden sind. Ganz gleich, ob man dieser Grenzzonengrundsubstanz eine spezifische evolutionistische Fähigkeit zubilligt oder ihre Leistung als nur Induktionsfolge des Milieus betrachtet, als Wesentliches ergibt sich hieraus, daß dem besonderen Bildungsfeld eine erhöhte Bedeutung zukommt.

Von der Art des Bildungsfeldes scheint es abzuhängen, ob in einer ungeformten, aber sich formenden Grundsubstanz überhaupt eine Elastose, und dann, ob ihre faserige oder lamelläre Form auftritt.

Im Bereich einer serös-zelligen Endarteriitis, bei der die subendotheliale Grundsubstanz weitgehend aufgelöst, durch Zellulation abgeräumt und fibrös organisiert wurde, pflegt jegliche Elastose auszubleiben. Das zeigen besonders schön die pialen Arterien bei chronischer tuberkulöser Hirnhautentzündung.

Bei der stark mucoiden Hypertrophie der subendothelialen Grundsubstanz, wie man sie bei der kompensatorischen Innenhautverdickung beobachten kann, entstehen feine elastische Fäserchen um die hier wuchernden Zellen. Die alte Grenzmembran kann dabei einfach und vollständig unversehrt angetroffen werden. Ob aus diesen Fasern eine lamelläre Elastose entstehen kann, vermögen wir nicht zu beantworten. Es gibt Bilder, die daran denken lassen könnten. Die gleiche

faserige Elastose tritt auch im Bereich der Grenzmembran zwischen den entstehenden neuen Lamellen auf.

Die lamelläre Elastose ist bei den muskulösen Arterien eine Veränderung der Grenzzone, bei den vom elastinösen Typ kommt sie außerdem auch in der Media vor. Doch kann sich auch in der Adventitia das hier vorhandene elastische Gewebe in einer Weise verstärken, daß es einer lamellären Elastose nahekommt (s. Abb. 11e). An den Nabelarterien älterer Kinder kann man alle Bilder nebeneinander antreffen: eine konzentrisch nach innen sich vorschiebende lamelläre Elastose der Grenzzone, und eine nach außen sich verbreitende solche der Media.

Eine heterotope Neubildung elastischer Fasern findet sich am häufigsten in der Faserhülle verödeter Glomeruli, nächst dem im Interstitium zwischen den atrophischen Kanälchen, nur selten in der vermehrten subepithelialen Grundsubstanz der Glomerulkapsel, nie in derjenigen der Harnkanälchen.

Die Befunde besagen, daß eine faserige Elastose in jeder hyperplastischen ungeformten Grundsubstanz entstehen kann, daß sie aber am häufigsten und damit anscheinend am leichtesten an solchen Orten auftritt, an denen physiologischerweise elastische Fasern oder Lamellen vorhanden sind. Eine lamelläre Elastose dagegen hat anscheinend die Anwesenheit von elastischen Membranen zur Voraussetzung. Ist somit die Neubildung elastischer Fasern im allgemeinsten Sinne ein generativer Vorgang, dessen nähere Bedingungen (Schrifttum s. *Biedermann, Hueck, St. Krompecher*) wir noch nicht übersehen, so hat die lamelläre Elastose Anspruch auf die Bezeichnung Hyperplasie, d. h. Neubildung neuer, mehr oder weniger gleichartiger (s. *E. K. Wolff*) Lamellen aus der Indifferenzzone der alten.

Außer der lamellären Elastose kann auch, und das besonders an den großen muskulösen Arterien, jene Längsschicht der Grenzzone hyperplastisch werden, die als Längsmuskelschicht bezeichnet wird.

Ähnlich wie die Hyperplasie der subendothelialen Grundsubstanz möchten wir auch die Hyperplasie der Grenzzone auf eine Wirkung eingedrungenen Blutflüssigkeit zurückführen, d. h. auf eine Aufnahme und Assimilation von Stoffen, die durch einen leichten Grad von Insuffizienz der Endothelschranke, d. h. durch eine Dysorie, in die Accessoria gelangt sind.

γ) *Die Gefäßwandveränderungen mit im Vordergrund stehender Erkrankung der Media.* Verfolgen wir den Gefäßbaum der Niere von den Arteriolen weiter hiluswärts, so tritt dabei eine Abstufung der krankhaften Veränderung insofern zutage, als im allgemeinen ein stärkerer Grad der Dysorie von einem jeweils schwächeren abgelöst wird. Hierbei verschiebt sich der Sitz der Hauptveränderung von der innersten Schicht der Accessoria über die Grenzzone zur Media, bis diese schließlich als alleiniger Träger der Erkrankung mit den Zeichen der Hyperplasie übrigbleibt. Diese Abstufung ergibt sich allerdings nur bei einer summarischen Betrachtung (s. hierzu Abb. 9), am einzelnen Gefäß ist sie, wie auch die Nierenröntgenbilder zeigen, häufig nicht so gleichmäßig ausgeprägt.

Sofern die Mediaverbreiterung, wenn sie als Begleitbefund zu einer Erkrankung der Intima und Grenzmembran auftritt, auf eine Dysorie zurückgeht, kann sie auch dann mit einem gewissen Recht darauf bezogen werden, wenn sie ohne Intima- bzw. Grenzmembranveränderung auftritt, d. h. wenn sie als alleiniger Vertreter der vielschichtigen Accessoria erkrankt ist. Wir müssen zugeben, daß diese Begründung an Voraussetzungen geknüpft ist, die aus den histologischen Bildern in allen Einzelheiten noch nicht beweisbar sind, für die vielmehr der experimentelle Beweis noch aussteht. Wir glauben, diesen Beweis in Zusammenarbeit mit Herrn *Doljanski* in absehbarer Zeit jedoch nachliefern zu können.

δ) *Die Veränderungen der Glomerulusschlingen.* Die Accessoria besteht hier aus einer an normalen Knäueln nicht sichtbaren subendothelialen Grundsubstanz, aus dem Grundhäutchen als Grenzschiicht und an den frei liegenden Schlingenpolen aus dem Deckepithel als der gleichsam adventitiellen Zone (Pericyten im Sinne von *Möllendorffs*). Der Bau ist also vereinfacht. Es ist deshalb nicht verwunderlich, wenn die beiden Grundvorgänge, die Histolyse und Hyperplasie, hier nicht zu den gleichen Erscheinungen führen, wie an den vorgeschalteten Arterien. Die Histolyse tritt hier anscheinend leichter auf und scheint auch leichter höhere Grade zu erreichen. Dabei wird auch das Grundhäutchen häufiger mitergriffen. Dementsprechend beteiligen sich an der Organisation sowohl die Endothel- als auch die Deckzellen, jedoch ist eine scharfe Trennung beider Zellformen zumeist nur schwer vorzunehmen. Es hat den Anschein, als ob die Deckepithelien leichter zugrunde gehen. Die hyaline Aufquellung des Grundhäutchens läßt gegenüber derjenigen der Arteriolen keinen Unterschied erkennen. Eine Hyperplasie ist für die subendotheliale Grundsubstanz denkbar, wenn auch schwer zu erweisen, für das Grundhäutchen kommt sie nicht vor. Ob die Deck- und Kapselepipithelwucherungen als Hyperplasie aufgefaßt werden dürfen, muß offenbleiben.

Wir möchten glauben, daß alle Veränderungen, die die Wand der Glomerulusschlingen betreffen, auf eine Dysorie zurückgehen. Die verschiedenen Füllungs- bzw. hämodynamischen Zustandsbilder sind getrennt von ihnen zu werten; ursächlich dürften sie den Wandschädigungen zumeist vorausgehen.

ε) *Die Venenwanderkrankungen.* Im beschreibenden Teil wurde schon gesagt, daß sie, allerdings nur in örtlicher Beschränkung, grundsätzlich den Veränderungen entsprechen, die an den Arterien zu beobachten seien. Für ihre Entstehung gilt also das gleiche, was für die Genese der Arterienerkrankungen ausgeführt wurde, d. h. auch sie gehen unseres Erachtens auf eine Dysorie zurück.

## 2. Die Organgewebsveränderungen als Folge der Dysorie.

Auf S. 124—136 wurde ausgeführt, daß das Wesentliche der Organgewebsveränderungen bei der malignen Nephrosklerose in einem Untergang des Parenchyms bestehe. Wir konnten zeigen, daß er auf eine zweifache Weise zustande kommen kann: in Form *akuter* kleiner hämorrhagischer oder anämischer Infarkte, und in Form eines *langsameren* Schwundes des spezifischen Parenchyms; in letzterem Falle war die Entparenchymisierung mit einer Auflockerung des Stützgewebes vergesellschaftet; sie ging im weiteren Verlauf häufig in eine Organsklerose über. Dabei traten an manchen Organen Umbauvorgänge mit Parenchymhyperplasie auf.

Grundsätzlich entsprechen diese Organgewebserkrankungen den Veränderungen, die sich an der Accessoria der Gefäße finden ließen.

Der diffusen Wandblutung, die alle Schichten der dabei aufgelockerten Accessoria durchsetzt, entsprechen die kleinen hämorrhagischen Infarkte der Organe und die capillären Blutungen an den serösen und Schleimhäuten. Es liegt kein Grund dafür vor, einer Gefäßwandblutung, wie Abb. 21 sie zeigt, die Bezeichnung hämorrhagische Infarzierung vorzu-enthalten, die wir z. B. einer gleichartig veränderten Darmwand ohne weiteres zu geben gewohnt sind. Man muß sich hierbei nur von der Vorstellung frei machen, daß das Wesen der Infarzierung in der Verlegung der Blutzufuhr bestünde. Uns scheint das Wesentliche vielmehr darin zu liegen, daß hier Vollblut aus den Gefäßen austritt und das Gewebe überschwemmt (s. hierzu auch *Marchand*, der Infarzierung und Infiltrierung gleichsetzt). Dieser Austritt setzt eine Aufhebung der Blutgewebsschranke, eine Dys- oder Anorie voraus. Für deren Entstehung ist allerdings bei der Organ-„Infarzierung“ die Verlegung der Blutzufuhr die häufigste Veranlassung. Die hämorrhagische Wandinfarzierung einer Arterie, der eine adventitielle Strombahn fehlt, zeigt, daß die Verlegung der Blutzufuhr nicht die notwendige Voraussetzung für die Infarzierung ist.

Ähnlich wie für den hämorrhagischen ist auch für den anämischen Infarkt des Organgewebes ein Analogon an der Arterienwand vorhanden. Es ist die Nekrose der Muscularis bei der sog. spezifischen Gefäßveränderung. Eine solche Parenchymnekrose kann, wie *Doljanski* im Experiment zeigen konnte, allein auf die Wirkung des Blutserums zurückgehen. Sehr deutlich zeigen das auch, wie wir kürzlich wieder beobachten konnten, die Befunde an traumatischen Stichkanälen, z. B. der Leber. Hier findet sich bekanntlich eine mantelartige Nekrose um den Stichkanal (sog. sekundärer Stichkanal). Der Infarkt beruht also nach *Doljanskis* Befunden und unseren Deutungen nicht auf einer einfachen Unterbindung der Ernährung, einer Abschließung des Gewebes gegen das Blut, sondern vielmehr auf einer sehr innigen, im eigentlichen Sinne „schrankenlosen“

Berührung des Gewebes mit Blutflüssigkeit. Zwischen Gewebe und Blut muß diejenige Schranke weggefallen sein, die beide gegeneinander schützt, d. h. es liegt eine Dysorie vor. Mit Wegfall dieser Schranke vermag das Blut seine verdauende, parenchymvernichtende Fähigkeit zu entfalten. Gegen eine Ernährungsstörung spricht auch die Tatsache, daß man verschiedenartiges, von der Blutzirkulation abgetrenntes Gewebe tagelang auf Eis aufbewahren und sogar trans- oder explantieren kann, ohne daß eine Infarzierung des Gewebes eintritt. Eine solche ist aber nach Unterbindung der Arterien und Belassung des Gewebes im Körper schon nach 120 Stunden ausgeprägt (Schrifttum s. bei *Fahr*).

Wir möchten also die Infarkte des Organgewebes den „spezifischen“ Veränderungen der Gefäßaccessoria als gleichartig und gleichwertig an die Seite setzen.

Der Gesamtheit der übrigen Accessoriaveränderungen entspricht am Organgewebe im wesentlichen die oben gekennzeichnete zweite langsamere Form des Parenchymschwundes. An den sonst dünnen, zarten und straffen Gerüstfasern sehen wir Auflockerungen einer bis dahin nicht sichtbar gewesenen ungeformten Grundsubstanz (s. Abb. 42 und 49), am spezifischen Parenchym eine geringgradige, stärkere oder hochgradige Verkleinerung und schließlich den völligen Schwund der Parenchymzellen (s. Abb. 48, 49). Aber auch eine Hyperplasie des spezifischen Parenchyms kommt vor. An umschriebenen Stellen, so insbesondere am Pankreas, lassen sich dabei Bilder beobachten, an denen sich nebeneinander verschiedene Intensitätsabstufungen finden lassen. Es handelt sich um kleine Bezirke, an denen im Zentrum eine akute Nekrose, in der parazentralen Zone ein völliger Epithelschwund und noch weiter nach außen eine Verschmälerung der Epithelzellen vorhanden ist, oder um rundliche inselartige Bezirke mit zentraler Entepithelialisierung und peripherer Epithelhyperplasie (s. Abb. 50). Der vasosphärische Charakter dieser Organveränderungen ist offensichtlich. Doch nicht nur aus diesem Grunde ist die Bezeichnung „unvollständige Infarzierung“ am Platze, sondern noch mehr deshalb, weil die Veränderung grundsätzlich derjenigen entspricht, die *Fahr* am Nierengewebe bei unvollständigem Arterienverschluß beschrieben und mit diesem Namen belegt hat. Wenn man auch hier wiederum der Ansicht ist, daß das Wesen der unvollständigen Infarzierung nicht im unvollständigen Gefäßverschluß, sondern in der nicht maximalen Dysorie liegt, so kann man auch die Gefäßwanderkrankungen als unvollständige Gefäßwandinfarzierung bezeichnen. Die Gleichartigkeit der Veränderungen am Organgewebe (bei der Schrumpfniere) und an den Gefäßen hat auch *Jores* empfunden, als er für beide die gleiche Bezeichnung (Metallaxie) wählte. Nach unserer Auffassung liegt beiden nicht nur der gleiche pathologische Vorgang, sondern auch das gleiche pathogenetische Prinzip zugrunde, und dieses besteht in der nicht maximalen Auswirkung ausgetretener Blutflüssigkeit auf das Gewebe.

Voraussetzung dafür ist eine erhöhte Durchlässigkeit des Endothels, eine Dysorie.

Im Hinblick darauf, daß sich Gefäßwand und Organgewebe gegenüber der Dysorie weitgehend gleich verhalten, sei auf die normal-anatomischen Ähnlichkeiten zwischen beiden noch kurz eingegangen. Vom Endothel aus gesehen setzt sich die Gefäßwand z. B. einer Arterie aus der subendothelialen Grundsubstanz, der elastischen Grenzzone, der Media und Adventitia zusammen. Es sind Gewebe, die zum Endothel hinzugekommen (Accessoria *Schiefferdecker*) oder im Sinne des alten Wortes Parenchym neben dem Endothelrohr „ergossen“ sind (Angio-parenchym). Bezogen auf das Endothel der Capillaren liegen die Verhältnisse beim Organgewebe nicht unähnlich. Hier sind subendotheliale Grundsubstanz, Grenzschicht (nacktes Capillargrundhäutchen), epitheliale Bildungen mit lockerem Stützgewebe die hinzugekommenen oder akzessorischen Gewebe. Wenn am Organgewebe das Wort Parenchym<sup>1</sup> einen engeren Sinn erhalten hat und im Gegensatz zum mesenchymalen Stroma nur für die organspezifischen Bildungen gebraucht wird, so darf dabei nicht vergessen werden, daß sein Inhalt sich ursprünglich aus dem Gegensatz zu dem, was in die Gefäßbahn ergossen war (Angio-enchym) herleitete. Es ließe sich hieraus schon die Berechtigung entnehmen, das Endothel als Schranke zwischen enchymatischer und parenchymatischer Substanz oder als Blutgewebsschranke zu bezeichnen.

#### b) Die Folgen der Dysorie für das Blut.

Die akute thrombotische Gefäßwandnekrose, von der wir in der entstehungsgeschichtlichen Deutung als Modellveränderung ausgingen, ließ zwei Auswirkungen der Dys- bzw. Anorie offenbar werden: eine schädigende Wirkung der Blutflüssigkeit auf das Gewebe der Gefäßwand und eine solche der Gefäßwand oder ihrer Gewebsflüssigkeit auf das Blut. Auf die verschiedenen Veränderungsarten, die durch Berührung und Aufnahme der Blutflüssigkeit im Gewebe entstehen, wurde im vorigen Abschnitt eingegangen; hier seien die Wirkungen des entblößten Gewebes oder der freigewordenen Gewebsflüssigkeit auf das Blut erörtert.

Sofern es sich um eine völlige Entblößung des Gewebes von Endothel handelt, tritt, wie alte und neue Erfahrungen gelehrt haben, gewöhnlich eine örtliche Veränderung des Blutes auf, die dem komplexen Vorgang der Blutgerinnung und Thrombose zugehört. Hinsichtlich der Teilvorgänge darf auf die Monographie von *A. Dietrich* verwiesen werden.

Die Befunde, die sich bei der malignen Nephrosklerose erheben ließen, stimmen im großen und ganzen mit diesen Beobachtungen überein. Das erste, das uns schon vor 5 Jahren veranlaßte, das reichlich beachtete Gebiet der Nierenkrankheiten weiter zu bearbeiten, war der immer wieder zu bestätigende Befund, daß die Wand der „spezifisch“ veränderten Arteriolen und Glomeruluschlingen bei der malignen Nephrosklerose nicht in gewöhnlichem Sinne nekrotisch war, sondern neben einer Schädigung der Wandbestandteile eine aufgelagerte Substanz enthielt, die sich bei den entsprechenden Färbungen wie Fibrin verhielt. Bei genauerer Untersuchung ließ sich dann nachweisen, daß diese Masse an einer Stelle, und zwar im Bereich eines Grundhäutchendefektes auch tiefer in die Wand eindrang. In allgemeiner

<sup>1</sup> Nach *Virchow* (Cellularpathologie, 4. Aufl., Bd. I, S. 147) schreibt *Galen*: „viscerum propriam substantiam Erasistratus parenchyma vocat“.

Hinsicht sind derartige Fibrinausfällungen in der Lichtung kleinster Gefäße mehrfach gewürdigt worden (s. *A. Dietrich, Fahr* u. a.). *Fahr* hat dabei auch darauf hingewiesen, daß hier Bilder vorkämen, die zu den Gefäßveränderungen der malignen Nephrosklerose überleiteten, *Dietrich* und *Siegmund*, daß hierbei Gefäßendothel und Blutplasma in ihrem gegenseitigen Verhältnis gestört seien. Aber das Austreten von Fibrin ist keine notwendige Folge der Dysorie. Das ausgetretene Blut kann vielmehr auch ohne sichtbare Zeichen von Gerinnung die Gefäßwand durchsetzen (s. Abb. 21). Die Entblößung des Gewebes oder der Gefäßwand von Endothel umfaßt also, wie im übrigen auch *Dietrich* betont, nicht die Gesamtheit der Faktoren; die Entstehung der Blutgerinnung oder der Thrombose ist vielmehr, von den Faktoren ganz abgesehen, die den verschiedenen Bau der Thromben bedingen, ein zusammengesetzter (komplexer) Vorgang, dessen weitere Klärung von physikalisch-chemischer und fermentchemischer Seite zu erwarten ist (s. *Wöhlisch, Fuchs*). Es liegt hier ein System von Faktoren vor, das in verschiedener Weise im Enderfolg gestört wie gefördert werden kann.

Ebenso wie die Fibrinausfällung bei offensichtlicher Aufhebung der Grenzfunktion des Endothels ausbleiben kann, kann sie anscheinend auch eintreten, ohne daß das Endothel nachweisbar unterbrochen ist.

Auch darauf hat *A. Dietrich* erneut hingewiesen. An den Arterien kann man dies gelegentlich dann beobachten, wenn die subendotheliale Grundsubstanz stark aufgelockert und aufgelöst ist. Zwar müßte in solchen Fällen frisches Material untersucht werden, um mit Sicherheit eine Unterbrechung des Endothelbelages auszuschließen; doch könnte daran gedacht werden, daß an solchen Gefäßen die gelöste Grundsubstanz der subendothelialen Schicht das Endothel von außen nach innen durchdringt und dadurch mit der Blutflüssigkeit in Berührung kommt.

Auch für die Fibrinknötchen der Venen (s. Abb. 31) steht noch nicht fest, ob hier eine morphologisch faßbare Schädigung des Endothels Voraussetzung ist (s. auch *A. Dietrich*).

In Auswertung nicht nur der zuletzt angeführten Befunde, sondern unter Würdigung aller Momente hat *A. Dietrich* eine neue Auffassung der Thromboseentstehung begründet. Nach ihm liegt das Wesentliche darin, daß sich die Beziehungen zwischen Blut und Gefäßwand geändert haben. Diese Beziehungsänderung bestehe nicht nur in einer mechanischen, nicht einmal notwendigerweise in einer morphologisch faßbaren Endothelschädigung, sondern könne sich auch nur in einer veränderten Reaktion gegenüber angebotenen Eiweiß verraten.

Die Auffassung, die *A. Dietrich* für die Thrombose entwickelt hat, enthält den gleichen Gedanken, der im vorigen Abschnitt aus den Gefäßwandveränderungen für deren Entstehung herzuleiten versucht wurde. Es ist der Gedanke der Dysorie. Die Thrombose ist die Auswirkung der Dysorie am Blut, wie der Wanduntergang deren Auswirkung an der Gefäßwand ist.

Im Schrifttum ist die Thrombose verschiedentlich als Nekrobiose oder Nekrose des Blutes bezeichnet worden: *Dietrich* verwirft diese Bezeichnung, weil das Wesen der Thrombose damit nicht schärfer erfaßt würde. In einer Betrachtung, die dem Endothel eine doppelte Schrankfunktion zuweist, kann dieser Bezeichnung jedoch eine Berechtigung nicht aberkannt werden. Sie bringt zum Ausdruck, daß die Aufhebung der Endothelschranke an beiden Systemen gleichartige krankhafte Veränderungen nach sich ziehen kann, wenn auch nicht muß.

Inwieweit den übrigen Gefäßveränderungen gleichartige dysorische Veränderungen am Blute entsprechen, kann unerörtert bleiben.

## II. Die Ursachen der Dysorie.

Den Schädigungen des Gewebes wie zum Teil auch des Blutes liegt nach unserer Auffassung ein Mechanismus zugrunde, der gleichsam blind und zwangsläufig in Wirksamkeit tritt, sofern eine Voraussetzung erfüllt ist: daß das Endothel als Blutgewebsschranke insuffizient wird.

Morphologisch ist dem Endothel nicht anzusehen, bis zu welchem Grade es jeweils funktionstüchtig war. Der Endothelbefund vermag deshalb auch keine Auskunft darüber zu geben, ob ein als Ursache vermuteter Faktor tatsächlich die Dysorie bedingt hat. Als Prüfstein dafür können vielmehr nur die Veränderungen dienen, die sich an der lebenden Masse diesseits und jenseits des Endothels ausgeprägt finden. Es dürfte jedoch zweckmäßig sein, hier nur auf die Gewebs- bzw. Gefäßwandschäden zurückzugreifen.

Von den einzelnen Formen der Gefäßwanderkrankungen ist die akute thrombotische oder anorische Gefäßwandschädigung bei folgenden Grundkrankheiten zu beobachten.

An den größeren Körperschlagadern: bei Sepsis lenta bzw. bei chronischer Sepsis überhaupt; bei der Thromboangiitis im Sinne *Jägers*, bei örtlichem Trauma (dissezierendem Aneurysma).

An mittleren und kleinen Arterien: außer bei den vorigen Krankheiten bei der Hirnapoplexie, Periarteriitis nodosa, Syphilis (*Stoeckenius*, *Richter*), Tuberkulose (Form der Arterienveränderung, wie *Askanazy* sie bei Meningitis beschrieb), Diphtherie, Grippe, Fleckfieber, Scharlach, Rheumatismus, maligner Nephrosklerose.

An kleinen Arterien und Arteriolen: außer bei den vorigen Krankheiten bei der subakuten bis chronischen Verlaufsart der diffusen Glomerulonephritis; bei der akuten anhypertonischen thrombotischen Gefäßwanderkrankung im Gefolge einer Sepsis nach Abort, einer Streptokokkensepsis, einer Malaria oder bei Schweinepest; in der Randzone von Infarkten.

An Arteriolen und Capillaren: außer bei den vorstehend genannten Krankheiten bei Eklampsie, embolischer Herdnephritis; nach Injektion von Diphtherietoxin (*Patrassi*, *wir*) und Nierenantikörperserum (*Masugi*); im Dickdarm bei Quecksilbervergiftung und Ruhr; im Gehirn bei Schädigungen nach *Salvarsan* oder Goldpräparaten, CO-Vergiftung u. a.

Es ist schon mehrfach darauf hingewiesen worden, daß die Gefäßveränderungen bei den aufgezählten Erkrankungen zusammengehören (s. z. B. *Semsroth* und *Koch*, *Rössle*), obwohl sie histologisch nicht völlig gleichartig sind. Es finden sich Unterschiede hinsichtlich der Menge des abgeschiedenen Fibrins, der Ausdehnung der Gefäßwandnekrose, der Vergesellschaftung mit subendothelialer Grundsubstanzauflöckerung, des Reichtums an Leukocyten, Lymphocyten oder Gewebszellen, der räumlichen Ausdehnung, der Bevorzugung bestimmter Organe oder bestimmter Gefäßkaliber. Hierbei ist u. a. zu berücksichtigen, daß außer

dem Blut auch der endothelschädigende Faktor auf das Gewebe der Accessoria unmittelbar einwirken kann. Ob und in welchem Maße dieses eintritt, hängt zweifellos davon ab, welcher Art die Endothelnoxe ist. Wir wissen, daß die Bakterien ohne Mitwirkung des Blutes eine Histolyse wie auch darüber hinausgehende Zellulationen zu bewirken vermögen. Ob die Toxine dazu auch imstande sind, ist schon fraglich.

Auf weitere anorische Organgewebsveränderungen sei hier nicht eingegangen.

Die ichorrhagischen, histolytischen Gefäßwanderkrankungen kommen bei den gleichen schädigenden Vorgängen vor; allerdings treten hierbei die Kreislaufstörungen schon etwas häufiger als Ursache der Dysorie hervor.

Außer den Beispielen der vorigen Gruppen seien hier genannt:

An den mittleren und kleinen Arterien: die *Bibersche* Endarteriitis bei tuberkulöser Meningitis, die *Heubnersche* Endarteriitis, die Arterienveränderungen bei der Bleiniere, wie auch nicht selten bei Gicht; die Intimaauflockerungen und zelligen Wucherungen bei Eklampsie; die Intimaverdickungen bei Hydronephrose, in tuberkulösen Lungen- und anderen Schwielen, in hochgradigen Stauungslungen; die Gefäßveränderungen bei unvollständiger Infarzierung oder in der Randzone akuter Infarkte u. a.

Für die histolytischen Organgewebsveränderungen weitere Beispiele beizubringen, kann unterbleiben.

Bei der hyperplastischen Gefäßwanderkrankung tritt die Kreislaufstörung als Ursache der Dysorie immer stärker hervor.

Auf die Hyperplasie der subendothelialen Grundsubstanz nach Unterbindungen, an den Gefäßen der Gebärmutter nach Schwangerschaft und im Alter, sowie in Narben wurde schon hingewiesen. Die Elasticahyperplasie findet sich zunächst schon gelegentlich in nicht entfalteten Lungen neugeborener Kinder; sodann ist sie eine gewöhnliche Erscheinung des Alterns. In stärkstem Maße ist sie beim sog. roten Hochdruck oder der benignen Nephrosklerose ausgeprägt. Weiterhin ist sie bei der Pulmonalsklerose und örtlich in den meisten Gewebsnarben zu beobachten, so bei der Hydronephrose, in pyelonephritischen Narben, in tuberkulösen Lungen- und vor allem in der verödeten Nabelarterie.

Die Mediahypertrophie ist örtlich in Hodenschwielen, in der Außenzone der adenomatös vergrößerten Prostata, in Narben, z. B. der Lunge, bei Hodenatrophie, im Uterus oder Ovar alter Frauen zu beobachten. Sonst ist sie für größere und mittlere Arterien der geläufige Befund beim länger bestehendem Hochdruck.

Auf die hyperplastischen Vorgänge am Organgewebe sei hier nicht eingegangen.

Die hier aufgezählten Vorgänge sind die gleichen, denen auch bei der Entstehung der Thrombose eine ursächliche Bedeutung beigelegt wird; doch ist es darum nicht leichter anzugeben, in welcher Weise sie die Funktionsfähigkeit des Endothels herabsetzen; dafür wissen wir über die normale Funktion des Endothels noch zu wenig.

Wir nehmen an, daß eine, vielleicht die Hauptfunktion des Endothels darin besteht, daß es die Blutflüssigkeit gewebefähig, d. h. zu Gewebsschranke macht. Es wäre demnach mehr eine Stoff- als eine Wasserscheide. Entweder halten die Endothelien dabei diejenigen Stoffe zurück,

durch die sich die Gewebsflüssigkeit von der Blutflüssigkeit unterscheidet, oder, was näher liegt, sie verarbeiten sie fermentativ und scheiden die abgebauten und assimilationsfähig gewordenen Stoffe ins Gewebe aus. Diese Auffassung könnte darin ihre Stütze finden, was wir aus den Speicherrungs- und Sensibilisierungsversuchen wissen. Danach ist das Endothel ein Teil des reticuloendothelialen „Stoffwechsel“-Apparates. Es scheint uns jedoch gerade nach dem Vorhergesagten richtiger, wenn wir in der speichernden und verdauenden Tätigkeit des Reticuloendothels nur die Äußerung einer weiterreichenden Funktion erblicken. Die aktive Speicherung im Blute befindlicher Stoffe von seiten des Endothels scheint nicht ein sich selbst genügender Schlußakt eines selbständigen Apparates zu sein, sondern nur Zwischen- oder Schaltakt eines Systems, das schlecht-hin Schrankenfunktion hat. Seine Hauptaufgabe ist darin zu sehen, daß es Blutstoffe entweder parenchymfähig an das Gewebe abgibt oder vom Parenchym zurückhält. Wenn hierbei das Endothel der distalen Strombahn mehr die erste, das der proximalen mehr die zweite Funktion vollzieht, so liegt das durchaus im Begriff des Endothels als Blut-Gewebs-schranke.

Für ein als Blut-Gewebschranke gewertetes Endothel erscheinen die Schädigungen, die eine Dysorie zu bewirken imstande sind, nicht mehr so verschiedenartig. Eine Sonderstellung scheinen indessen die hämodynamischen Störungen einzunehmen, wie sie am deutlichsten im Infarktgebiet, in der Infarkttrandzone und an unterbundenen Gefäßen vorhanden sind. Für sie haben wir noch keine Vorstellung, in welcher Weise sie das Endothel minder funktionstüchtig machen. Verschiedene Untersucher haben hier schon die Auffassung geäußert, daß weniger der Blutdruck als die Stromverlangsamung, an den Capillaren insbesondere die Prästase von Bedeutung ist. Das könnte an verschiedene Schädigungsarten denken lassen; sie aufzuzählen kann unterbleiben. Da die Stromverlangsamung oder Kreislaufstörung allein eine Dysorie zu bewirken vermag, muß daran gedacht werden, daß auch die Bakterien, Toxine und Antigene erst über eine Kreislaufstörung die Dysorie am Gewebe hervorrufen. Es ist bekannt, daß *Ricker* der Ansicht ist, daß alle Reize am Gefäßnervensystem angreifen, damit Kreislaufstörungen bedingen und so auf mittelbarem Wege Gefäßwandschäden verursachen. Mit dieser Auffassung würde man die Schrankenfunktion des Endothels ausschließlich der nervalen Beeinflussung unterstellen.

Auf welchem Wege auch immer die aufgezählten Schädigungen auf das Endothel wirken — wir möchten meinen, daß sowohl eine unmittelbare als eine mittelbare Wirkung in Frage kommt —, vorläufig glauben wir, folgendes annehmen zu dürfen:

Die normale Funktion des Endothels könnte man als Normorie bezeichnen; das Endothel macht durch aktive Zelltätigkeit die Blutflüssigkeit gewebsfähig; dabei baut es höhere Bluteiweißstoffe zu niederen

Bausteinen ab. Von einer Dysorie würde man sprechen, wenn diese Tätigkeit abgeändert ist. Eine Steigerung läge beim gewöhnlichen eiweißarmen, rückbildungsfähigen Ödem vor; die Ödemflüssigkeit ist der Gewebsflüssigkeit gleich oder sehr ähnlich. Bei der Tätigkeitsverminderung würde ebenfalls zuviel Flüssigkeit durch die Endothelschranke hindurchtreten. Sofern man unter Ödem überhaupt eine stärkere dysorische Gewebsdurchfeuchtung versteht, gehören auch diese Dysoriefolgen zum Ödem. Das Wesentliche hierbei liegt aber nicht in der Menge, sondern in der Art der durchtretenden Flüssigkeit. Je nach dem Grad der Minderung der Endothelfunktion ähnelt diese Flüssigkeit mehr der Gewebsflüssigkeit oder dem Blutplasma. Die geringste Minderung (Hyporie) würde vorliegen, wenn das Endothel noch ziemlich weit abgebaute Bluteiweißstoffe ans Gewebe abgibt, d. h. solche Stoffe, die jenseits des Endothels zu neuer Grundsubstanz assimiliert werden können. Es entstünde so die mucoide Hyperplasie. Stärkere Grade von Funktionsminderung des Endothels würden dazu führen, daß komplexere Stoffe ins Gewebe übertreten (Albuminurie ins Gewebe nach *Eppinger*). In welcher Weise hierbei die komplexeren Blutstoffe das Gewebe angreifen, ist noch nicht zu sagen, jedenfalls wird das Gewebe, wie bei einer Verdauung aufgelöst, es entsteht die Histolyse. Diese Auffassung findet ihre Stütze darin, daß das intravital veränderte Gewebe, z. B. der Milz und des Pankreas, mit seinem von Parenchym entblößten Gerüst völlig demjenigen gleicht, das bei künstlichen Verdauungsversuchen der genannten Organe übrigbleibt. Bei völliger Aufhebung der Endothelschranke (Anorie) geht das Parenchym schlagartig zugrunde. Am Pankreas können wir dann herdförmige Veränderungen beobachten, die ganz und gar der auf Trypsinwirkung bezogenen Nekrose gleichen (s. Abb. 47).

### III. Das Gesamtbild der malignen Nephrosklerose und die Dysorietheorie.

Die bisherigen entstehungsgeschichtlichen Erörterungen betrafen nur Teilvorgänge, nicht aber die Krankheit, wie der Pathologe sie bei der Leichenöffnung „abnimmt“, der Arzt sie am Krankenbett erlebt oder der Kranke sie empfindet. Mit den zuletzt erörterten Fragen haben wir jedoch schon einige wesentliche Punkte der *Krankheitsentstehung* berührt.

Für sie ergeben sich aus den vorstehenden Erörterungen eine Reihe von Fragen, unter denen zunächst zu prüfen ist:

#### *a) Welche Rolle spielt die Dysorie in der Nosogenese der malignen Nephrosklerose?*

Hier wird zu untersuchen sein, ob die Dysorie allein die Krankheit (und nicht nur Veränderungen) gestaltet, oder ob sie dazu der Mitwirkung eines höheren nosogenetischen Prinzips bedarf.

Wir haben gesehen, daß dysorische Veränderungen lokal in nur einem Gefäßast (z. B. nach Unterbindung) oder in einem oder mehreren Organen gehäuft auftreten können und daß die Gefäß- wie Organgewebsveränderungen in ihren Grundzügen denen entsprechen, die bei der malignen Nephrosklerose zu finden sind. Aber damit ist das Bild der malignen Nephrosklerose nicht gegeben. Es ist nicht dieser oder jener Teilbefund, auch nicht die einfache Summierung der Teilbefunde (wie z. B. bei der Periarteriitis nodosa), sondern erst die Art ihrer Verknüpfung, die das Wesenhafte, das Spezifische der Krankheit ausmacht. Wir dürfen hier schon sagen, daß die Dysorie allein die Krankheit nicht gestaltet, sondern daß sie hierzu der Mithilfe eines höheren krankheitsgestaltenden oder nosogenetischen Prinzips bedarf.

Welches ist dieses Prinzip?

Wir kommen hiermit zu einer Frage, die für jede Krankheit vorhanden ist. Wenn wir z. B. für die Tuberkulose, die Pneumonie, den Typhus oder andere Krankheitsbilder angeben, daß diese oder jene exogene Noxe die Krankheit verursache, so ist damit dem ursächlichen Bedürfnis noch nicht in befriedigender Weise Rechnung getragen. Auch das, was wir unter Disposition oder Konstitution verstehen, gibt uns noch nicht genügende Auskunft; es ist oft nur etwas, das nach dem Auftreten einer Krankheit deren schweren oder leichteren Verlauf verständlicher werden läßt. Alles, was die besondere Geschlossenheit des Krankheitsbildes ausmacht, was die Teilvorgänge eben zu diesem und nicht zu einem anderen Bilde verknüpft, was es verursacht, daß bei unter Umständen ganz verschiedenartigem Eindringen des Erregers die gleiche Weiterentwicklung auftritt, daß sich gewisse Phasen in bestimmter, ja gesetzmäßiger Weise ablösen, daß also ein eben für die jeweilige Krankheit kennzeichnender Ablauf und organischer Aufbau vorhanden ist, all dies bleibt mit der Nennung des Erregers unbefriedigend geklärt. Was wir aber zu wissen begehren, ist das spezifische, organisatorische oder konstituierende Prinzip der Krankheit. Wir möchten glauben, daß es nicht im Erreger, sondern im Organismus begründet liegt. Es scheint, daß der Organismus die allgemeine, gattungsmäßige, der Erreger oder die exogene Noxe die besondere, spezieismäßige Gestalt der Krankheit bestimmt. Wenn es wahr ist, daß bei einer Krankheit keine grundsätzlich neuartigen Vorgänge (s. hierzu *Rössles* Ausführungen über die Entzündung 1923) auftreten, sondern nur abnorme Beanspruchungen physiologischer Einrichtungen und Regulationen, dann sind es gerade diese abnorm beanspruchten und deshalb heraustretenden Regulationen, in denen das organisatorische Prinzip der Krankheit verborgen ist. Es sind also Prinzipien der normalen Organisation des Organismus, seiner funktionellen Integrität, nach denen die Krankheiten zu kennzeichnen und zu ordnen wären.

Bejahen wir die Frage, daß jede Krankheit durch eine abnorme Beanspruchung einer physiologischen Regulation ihre *allgemeine* Gestalt erhält, so kann diese Regulation bei der malignen Nephrosklerose nur im Kreislauf gesehen werden. In ihm muß die Verknüpfung der Teilbefunde begründet liegen.

Das kann nach dem klinischen wie anatomischen Gesamtbild kaum bezweifelt werden, bedarf aber nichtsdestoweniger der Begründung.

Das *klinische* Entwicklungsbild hat *Volhard* eingehend gekennzeichnet.

Nach ihm finden sich bei den Menschen, die an maligner Nephrosklerose erkranken, häufig konstitutionelle, unter Umständen vererbte Besonderheiten, die kreislauffynamischer Art sind (Migräne, Flimmern vor den Augen u. ä.). Wie auch wir auf Grund der klinischen Angaben zu unseren Fällen feststellen konnten, lassen sie sich gelegentlich bis in die Jugend zurückverfolgen. Zumeist, wenn auch nicht immer auf diesem Boden, entwickelt sich daraus eine Hypertonie, die von *Volhard* als Vorstadium der Krankheit gewertet wird. Es ist ausgezeichnet durch Hochdruck (mit seinen Erscheinungen) und Blutfülle (rote Hypertonie) und geht bei weiterem Verlauf in ein eklamptisches Stadium über, das er als blaß-hypertonisches oder ischämisches Stadium bezeichnet hat. Dieses ist charakterisiert durch Hochdruck mit seinen Erscheinungen, Blutarmut, Gefäßkrämpfe, die besonders am Augenhintergrund wahrnehmbar sind, aber für den gesamten Organismus gefordert werden, und die zu schweren Nierenfunktionsstörungen führen. Wir haben im klinischen Teil die Befunde, die uns die Krankengeschichten unserer Fälle an die Hand gaben, daraufhin zu prüfen versucht, ob die *Volhard*schen Daten gewöhnlich vorhanden sind und in der von ihm angegebenen Weise entwicklungsmäßig miteinander verknüpft sind. Rein phänomenologisch konnten wir die Entwicklung, die *Volhard* aufzeigte, vielfach bestätigen; nur die Frage, ob das hypertonische Vorstadium notwendigerweise mit einer Blutfülle verbunden sei, mußten wir offen lassen.

Diese Entwicklung zeigt, daß der Kreislauf bei vielen Fällen wenigstens als Ganzes (Herz, Kreislaufwege, Blut) und dabei in allmählich zunehmender Stärke ergriffen wird.

Über die ursächliche Verknüpfung der einzelnen Entwicklungsphasen hat *Volhard* bestimmte Vorstellungen geäußert.

Das rote Hochdruckvorstadium sei extrarenal, aber endogen bedingt, hänge mit unter Umständen vorzeitiger Alterung, mit erblichen Anlagen und anderem zusammen. Es gehe mit einer zunehmenden passiven Dehnung und abnehmenden Dehnbarkeit der Gefäße proximal von den Arteriolen einher. Diese Mehrbeanspruchung auf Dehnung sei die häufigste Hilfsursache für einen verfrühten elastischen (und muskulösen) Umbau der Nierengefäße; doch käme dieser Umbau auch aus sich (senil oder präsenil) zustande. Er bedinge eine Störung der Nierendurchblutung und sobald diese einen gewissen Grad erreicht habe, entstünden in der Niere vasoaktive Stoffe, die zu einer allgemeinen Gefäßkontraktion, d. h. zum blassen Hochdruck führten. Der passive Mechanismus der Blutdrucksteigerung habe einem aktiven Platz gemacht. Mit seinem Auftreten verstärkten sich die Durchblutungsstörungen der Niere, wie deren Leistungsminderung, und die Krankheit eile mehr oder weniger rasch dem Endstadium der genuinen Schrumpfniere zu.

In dieser Auffassung von *Volhard* werden nur die kreislauffynamischen Störungen, nicht aber die Polycythämie des Vorstadiums und die Anämie des Spätstadiums in ursächliche Verbindung miteinander gebracht.

Man könnte, allerdings nur als Arbeitshypothese, die Frage aufwerfen, ob in der Folge Polycythämie-Anämie nicht eine progressive Stufung einer dysorischen Blutschädigung zu erblicken sei, eine Stufung, die derjenigen der dysorischen Gefäßwandschädigungen parallel ginge. An den zeitlich sich ablösenden Veränderungen dieses des Endothels würde dann ebenso eine Stufung anzunehmen sein, wie an denjenigen jenseits des Endothels.

Im *anatomischen* Bilde ist die Art der Kreislaufbeanspruchung am deutlichsten am Nierengefäßbaum ablesbar.

Wie wir zum Teil in Bestätigung anderer Untersucher, zum Teil darüber hinausgehend zeigen konnten (s. S. 114f.), sind die Veränderungen nicht willkürlich über die

Kreislaufwege verstreut. Es finden sich vielmehr die schwersten Dysoriefolgen im distalen, die leichteren im proximalen Teil des arteriellen Gefäßbaumes. Dabei wird der Hauptsitz der Veränderung innerhalb der Gefäßaccessoria allmählich von innen nach außen verlagert. In zeitlicher Hinsicht scheinen bei einer Gruppe von Fällen (s. später) die leichteren Grade früher, die schwereren später aufzutreten. Dafür sprechen sowohl anatomische Befunde (s. z. B. Abb. 34) wie auch der klinische Verlauf.

Dieser Stufung der Dysorie kann nur eine planvolle, d. h. an sich physiologische Regulation zugrunde liegen. Und in diesem stufenbauartigen Zusammenhalt sehen wir auch den stärksten Stützpunkt dafür, daß das krankheitsgestaltende Prinzip physiologischer Herkunft ist. Wegen dieser Bedeutung, die dem stufenbauartigen Zusammenhalt von Teilkörpern für unsere Frage zukommt, sei auf die diesbezüglichen Verhältnisse der normalen arteriellen Gefäßbahn noch näher eingegangen.

Für den *Aufbau* des Gefäßbaumes sind wir zu sehr gewohnt, in ihm etwas Fertiges und nicht etwas Gewordenes zu sehen. Wir wundern uns nicht weiter darüber, daß in ihm eine bestimmte Stufung der Teile vorliegt. In das rechte Licht wird diese Tatsache durch die Beobachtung gerückt, daß die Vascularisation eines neuen Körpergebietes nicht zu einer Aggregation neuer Capillarbezirke führt, sondern, wie *Werthemann* am *Rössleschen* Institut in Basel an der entstehenden Pleuraschwarte zeigen konnte, zu einer planvollen stufenbauartigen Organisation eines Gefäßsystems mit Stamm, Ästen und Zweigen, und das aus den ursprünglich allein vorhandenen gesproßten Capillaren als den konstituierenden Teilkörpern. Der Bauplan dieses Teilkörpers ist auch in den großen muskulösen Arterien enthalten; nur sind die letzteren nicht durch Summation, sondern durch stufenweise Organisation (und zwar der Accessoria) von den ersteren verschieden. In der muskulösen Arterie steckt also der Bauplan der Capillare; es liegt eine Enkapsis im Sinne *Heidenhains* vor.

Diesem planvoll gestuften Bau des Gefäßsystems scheint eine ebenfalls abgestufte *Funktion* zugeordnet zu sein. Es ist das Verdienst von *Ricker*, dieses Verhalten erkannt und mit Nachdruck immer wieder in das Blickfeld der Pathologen gerückt zu haben. Wenngleich sein Stufengesetz vielleicht eher eine Regel als ein Gesetz ist — die Sachlage ist zu verwickelt, um darüber schon ein abschließendes Urteil zuzulassen —, so erscheint es als Arbeitshypothese ungemein fruchtbar. Seiner Lehre, nach der das Gefäßsystem in segmentär abgestufter Weise antwortet, kommt im Gebiete der Gefäßfunktion die gleiche Bedeutung zu, wie der *Heidenhainschen* Synthesiologie im Gebiet der Morphogenese. Man kann *Rickers* Lehre direkt als funktionelle Teilkörpertheorie des Gefäßsystems bezeichnen.

Daß beide Lehren zunächst nur Richtungen weisen und nicht erklären, ist nicht zu leugnen. Zudem beziehen sie sich nur auf einen Teil des Gesamtkreislaufes, auf die arterielle Gefäßbahn; die Beziehungen, die von den verschiedenen Gefäßprovinzen zu den herznahen Gefäßabschnitten, zum Herzen, zur Blutmenge und -beschaffenheit bestehen, lassen sie außer Betracht. Ungenügend geklärt bleibt auch vor allem die Frage, was die Integrität des Kreislaufes vermittelt. Wenn *Ricker* die Auffassung vertritt, daß für das organische Zusammenwirken der Arteriensegmente allein das Gefäßnervensystem verantwortlich sei, so dürfte das zwar in hohem Maße, wenn auch nicht durchgehend (s. *Groll*, *Tannenbergl*, *Fischer-Wasels*) zutreffen; es wird damit aber nur der Weg der Vermittlung genannt, ohne daß wir Einblick darin gewinnen, in welcher Weise

sich das abgestimmte Zusammenspiel der Teile vollzieht, was hier bedingend (chemisch oder mechanisch) ist und was bedingt.

Gehen wir von der hier entwickelten Auffassung aus, so erscheint der Zusammenhalt der Teilbefunde, sofern wir uns zunächst auf die Nierengefäßbahn beschränken, bei der malignen Nephrosklerose nicht unähnlich.

Aus dem morphologischen Bilde glaubten wir ablesen zu dürfen, daß die verschiedenartigen Gefäßwandschädigungen in einem Punkte zusammenhängen: in dem pathogenetischen Prinzip der Dysorie. Wir möchten gerade in diesem Zusammenhalt, der zwischen Histolyse (z. B. an den Arteriolen) und Hyperplasie (z. B. an den größeren Arterien) besteht, eines der wesentlichsten Ergebnisse unserer Untersuchungen erblicken. Zwischen der distalen Histolyse und der proximalen Hyperplasie besteht das gleiche Gefälle, wie es in morphogenetischer und funktioneller Hinsicht zwischen Capillaren und mittleren Arterien am gesunden Nierengefäßbaum vorhanden ist. Auch hier im Krankhaften ist also nach Art einer Enkapsis der distale Vorgang im proximalen enthalten.

Schwieriger liegen die Verhältnisse für die funktionelle Seite.

Eine Reihe von Befunden spricht dafür, daß auch hier der syntonische Zusammenhalt gewahrt geblieben und nur die Plattform des Zusammenwirkens eine andere geworden ist. Der Häufigkeit jenes histologischen Bildes, das *Ricker* als peristatischen Zustand bezeichnet hat (capilläre Blutüberfüllung und Blutungen an der äußeren Haut, den serösen und Schleimhäuten, wie an den Glomeruli), kann im klinischen Bild das *Westphalsche* Phänomen an die Seite gestellt werden. Wenn hier auf einen mechanischen Druck auf den Oberarm an den Capillaren des Nagelfalzes eine capilläre Stase oder auch eine lang anhaltende Blässe auftritt, so kennzeichnet dieser Befund sowohl das vorhandene Zusammenwirken der Teilkörper als die andersartige Plattform, von der aus es sich vollzieht. Die Häufigkeit der Spasmen darf, worauf *Volhard* unseres Erachtens mit Recht hinweist, ebenfalls als Zeichen einer allgemeinen Andersartigkeit der Kreislaufdynamik gewertet werden und ebenso der Hochdruck, um den die hauptsächlichsten Erörterungen des Schrifttums gehen. Wir müssen *Volhard* durchaus beipflichten, daß die Gesamtlage des Kreislaufes bei der malignen Nephrosklerose eine besondere ist. Ob dabei der Begriff des blassen Hochdrucks, der eine ganze Gruppe von Krankheitsbildern umfaßt, die besonderen Verhältnisse bei der malignen Nephrosklerose genügend kennzeichnet, ob aus ihm nicht noch Unterformen abgespaltet werden müssen, bleibe dahingestellt.

Die geschilderten Verhältnisse machen es also wahrscheinlich, daß bei der malignen Nephrosklerose die verschiedenen krankhaften Teilbefunde ebenso in Abhängigkeit von einer übergeordneten Ganzheit entstanden sind, wie sich die physiologische abgestufte Differenzierung der Gefäßaccessoria und die abgestufte Reizempfindlichkeit der Gefäßbahn ganzheitsbezogen entwickelt hat. Das Gestaltende dieser Ganzheit zu benennen, sind wir allerdings weder für das Physiologische noch für das Pathologische in der Lage. Wir können nur sagen, daß wir in dieser Ganzheit, d. h. im Kreislauf, diejenige Regulationseinrichtung vor uns haben, welche der Krankheit durch abnorme Leistung ihre allgemeine Gestalt gibt. Aus ihr ist der Blutdruck nur ein Ausschnitt, aber immerhin ein solcher, der den Zusammenhalt der Teile besonders augenfällig beleuchtet. Seine Steigerung weist gerade darauf hin, daß die Teile hier nicht dissoziiert sind, sondern im Gegenteil verstärkt zusammenwirken. Mit *Lichtwitz*,

*Krehl* u. a. kann man mit Recht sagen, daß der blutdruckregulierende Apparat als Ganzes anders eingestellt ist. Man könnte sogar von einer allergisch oder hyperergisch eingestellten Regulation sprechen, sofern man von der spezifischen Bedeutung dieser Worte absieht. Es ist hier ein physiologisch reagierendes Erfolgssystem „durch Einüben einer Reaktion zu einem abnorm oder krankhaft reagierenden Erfolgsorgan“ geworden, indem die Schwelle seiner Empfindlichkeit hinaufgesetzt wurde. Diese erworbene, gegen früher abgeänderte Regulation ist aber dem Nervensystem unterstellt. Wir befinden uns hier einer allgemeinen, sehr wesentlichen Gruppe krankhaft gesteigerter Lebensvorgänge gegenüber, deren grundsätzliche Seite *Rössle* beleuchtet hat. Er nennt sie Pathergien. Sie sind der Allergie verwandt, und es gehören zu ihr „alle diejenigen pathologischen Erscheinungen, wo durchgemachte Reizungen eine veränderte Reaktionslage allgemeiner Einstellung, nämlich z. B. erhöhte (oder verminderte) Reaktionsfähigkeit auf ähnliche oder ganz andersartige Reizungen hinterlassen“. Die bei der malignen Nephrosklerose vorliegenden Störungen scheinen uns ein treffendes Beispiel dafür zu sein. Um die Größenordnung der Regulationseinrichtung zu kennzeichnen, die in ihrer Gesamtheit eine erhöhte Leistung aufweist, könnte man von syntonischer Pathergie oder pathergischer Syntonie sprechen.

Mit der hier entwickelten Auffassung ist zwar die Frage beantwortet, ob die Dysorie der Mithilfe einer mehr beanspruchten physiologischen Regulation bedarf, damit das Gesamtbild der malignen Nephrosklerose zustande kommt, noch nicht aber die weitere Frage:

*b) In welcher Weise ist die Dysorie mit der syntonischen Pathergie gekoppelt?*

Genauer formuliert lautet die Frage: Bedingt die Dysorie die syntonische Pathergie oder wird sie von jener bedingt?

Nach den in Abschnitt II aufgezählten Beobachtungen könnten die dysorischen Störungen der Gefäßbahn sehr wohl die Auswirkung rein funktioneller Kreislaufstörungen sein. Da der Kreislauf durch das Nervensystem zum mindesten mitreguliert wird, so könnte das Gefäßnervensystem als Angriffspunkt in Betracht kommen.

Für eine solche Auffassung sprechen eine Reihe von Befunden, die im klinischen Teil gewürdigt wurden. In erster Linie sind hier die Beobachtungen über die individuellen konstitutionellen Besonderheiten der Erkrankten zu nennen, auf die *Volhard* mit Recht großes Gewicht legt. Seine Angaben, daß die Erkrankten unter Umständen schon in früher Jugend Zeichen einer Übererregbarkeit des Gefäßnervensystems aufgewiesen haben, konnten wir mit eigenen Beobachtungen bestätigen. Aber auch die Fälle, von denen berichtet wurde, daß sie, ewig gehetzt, sich keine Erholung gönnen und mit ihren Kräften gewütet hätten, sind hier als Beispiele zuständig. Wesentlich ist hierbei, daß sich die objektiv nachweisbare Krankheit allmählich, oft unmerklich aus nur subjektiven Beschwerden entwickelte (s. S. 68). Die neue andersartige Regulation wurde gleichsam langsam eingeübt.

„Die Erwerbung besonderer Organanfälligkeit bedarf . . . sehr verschiedener Zeit, vielleicht manchmal sehr langer Fristen, ohne daß an dem Organ etwas Pathologisch-Anatomisches sich zu verraten braucht,“ sagt *Rössle* in seinem Leyden-vortrag. Diese Fälle sind es, die ein mehr oder weniger lange dauerndes hypertonisches Vorstadium aufweisen. Nach *Volhard* ist dieses Vorstadium mit einer Vermehrung der Blutmenge vergesellschaftet. Bringt man sie ebenfalls mit einer Dysorie in ursächlichen Zusammenhang, so ließen sich auch sie auf eine primäre nervöse Störung zurückführen. In welcher Weise im übrigen das Gefäßnervensystem die vermehrte Reizung auf das Erfolgsorgan, die Gefäßbahn, überträgt, ist nach dem Stufengesetz von *Ricker* weniger schwer vorzustellen. Sofern es zutrifft, können wir auch auf die Annahme verzichten, daß innerhalb der Gefäßbahn den Präarteriolen eine Sonderstellung zukäme, daß sie etwa besonders empfindlich wären. Ihrer Hypertonie würde an den Arteriolen eine Atonie, ihrem Krampf deren Lähmung mit Stase oder Prästase entsprechen. Die anatomischen Wandveränderungen würden derartige funktionelle Zustandsänderungen nur noch dauerhafter machen (*Rühl, Herxheimer*). Nach *Volhard* erfolgt der Übergang des extrarenalen Vorstadiums in das mit Niereninsuffizienz endende eklamptische Spätstadium nach Art eines Umschlages. Er glaubt, daß dabei vasoaktive Stoffe auftreten, die in der Niere gebildet werden. Es muß aber auch daran gedacht werden, und unsere eigenen Fälle ermuntern dazu, daß hier die Einübung der Pathergie nur immer noch weiter getrieben wurde bis zur „malignen“, die Gefäßbahn vernichtenden Form, die sich anatomisch vor allem in den anorischen Gefäßwandveränderungen (*Fahrs* spezifischer Arteriolenkrankung) verrät. Ob dabei vasoaktive Stoffe als ein neues Regulationsmoment miteingeschaltet werden, ist anatomisch natürlich nicht zu sagen. Ebenso wie sie die Dysorie mitbedingen könnten, könnten sie aber auch erst mit ihr frei werden, d. h. endotheliale Stoffe sein.

Bei der hier vorliegenden Entwicklung ist das Wesentliche darin zu sehen, daß die Integrität des Kreislaufes von Anfang bis zu Ende gewahrt bleibt; seine Teilkörper arbeiten zu allen Zeiten in der gleichen stufenbauartigen Zuordnung zusammen, wie dies im gesunden Organismus der Fall ist. Gerade darauf geht es zurück, daß jeder Reiz, der das übererregbare Gefäßnervensystem trifft, sich an allen Teilkörpern auswirkt, allerdings in einer ihnen jeweils entsprechend starken Weise. Im Gesamtbild tritt das zunächst nur als Anfall, später als fixierte Einstellung und schließlich in der Weise in Erscheinung, daß sich der letzteren eklamptische Anfälle schwerster Form in gehäufte Folge aufpfropfen. Mit dieser sich allmählich steigernden pathergischen Syntonie, die primär nur funktionell ist, geht die Ausprägung der dysorischen anatomischen Veränderungen Hand in Hand. An der Niere erkrankt so die ganze Gefäßbahn, wiederum natürlich in einer Stärke, die der verschiedenen Reizempfindlichkeit und dem Bau der einzelnen Segmente oder Teilkörper entsprechend ist. Je mehr sich die Pathergie steigert, um so schwerer und maligner werden die Veränderungen. Der Parenchymuntergang und die Funktionsinsuffizienz der Niere ist das Ende. Weil bei dieser Entwicklung der Krankheit die Integrität der Kreislaufregulation gewahrt bleibt, ist die Dysorie zwangsläufig systemartig.

Im ganzen gesehen ist bei diesen Fällen die Pathergie nerval bedingt; sie entwickelt sich aus der normalen Kreislaufregulation; die Dysorie ist die Folge. Die Ätiologie dieser Fälle wird deshalb auch nicht von

einmaligen besonderen exogenen Einflüssen, sondern von der konstitutionellen Reizempfindlichkeit des Gefäßnervensystems beherrscht. Es liegt demnach eine genuine Entwicklung im engeren Sinne vor. Dennoch sind exogene Einflüsse nicht ohne Bedeutung; aber sie sind nur realisierend; es sind die täglichen banalen Reize des Lebens.

Indessen zeigt die Beobachtung, daß auch noch andere Arten der Entwicklung vorkommen. Das Wesentliche dabei ist, daß sich die verschiedenen Teilveränderungen nicht in gleichsam geordneter Folge und allmählicher Steigerung entwickeln, sondern daß gerade die schwersten Veränderungen, z. B. an der distalen Gefäßbahn, vor den leichteren übrigen auftreten.

*Fahr* ist der Auffassung, daß diese Entwicklung die gewöhnliche ist. Nach ihm zeigen die Arteriolen eine Affinität zu bestimmten exogenen toxischen Stoffen, insbesondere zum Blei, zur Noxe des Gelenkrheumatismus und der Syphilis. Der primären Erkrankung der Arteriolen gesellten sich die übrigen Kreislaufstörungen größtenteils sekundär hinzu.

Wenn diese Auffassung von *Fahr* zutrifft, dann müssen Früh- und Übergangsformen gefordert werden, bei denen diese Arteriolenenerkrankung allein oder vorwiegend vorhanden ist.

Unsere eigene Kasuistik zeigt, daß diese Auffassung in der Tat belegt werden kann.

Auszugehen ist dabei von den Fällen akuter thrombotischer Gefäßwandschädigung, wie wir sie bei Malaria und Streptokokkensepsis beobachteten, wie sie zu *Jeddeloh* bei Sepsis nach Abort beschrieb, wie sie bei der Schweinepest vorkommt (*Roth* und *Bloß*, *Röhrrer*) und wie man sie beim Kaninchen mit Diphtherietoxin (*Patrassi*, *wir*) erzeugen kann. Ob die Nierenschädigungen, die *Masugi* durch Nephrotoxin bei der Ratte hervorrief, hierher gehören, oder ob sie, wie *Masugi* meint, zur diffusen Glomerulonephritis zu rechnen sind, wagen wir noch nicht zu entscheiden. Das Wesentliche dieser Fälle besteht histologisch darin, daß an der Gefäßbahn proximal von den Präarteriolen anatomische Erkrankungen fehlen, distal von ihnen oder an ihnen selbst aber die im eigentlichen Sinne malignen Veränderungen vorhanden sind; es sind die weiter oben als anorisch gekennzeichneten Gefäßerkrankungen (s. Abb. 54). Die Veränderungen sind, wie bei der Eklampsie, fleckförmig über die Rinde verstreut und eine genauere Untersuchung läßt erkennen, daß sie präarteriolosphärisch verteilt sind (s. Abb. 53). Das könnte daran denken lassen, daß auch hier das Gefäßnervensystem bei der Ausbildung der Veränderungen mitgewirkt hat. Das würde noch wahrscheinlicher werden, wenn sich bei diesen Fällen, ähnlich wie bei der Glomerulonephritis, mit oder vor dem Auftreten der Nierenerscheinungen Blutdrucksteigerungen beobachten ließen. In den Fällen von *zu Jeddeloh* wird über eine solche nichts angegeben, in unseren Fällen fehlte sie. Bei den mit Diphtherietoxin gespritzten Kaninchen war der Blutdruck stark gesenkt; bei der nephrotoxischen Nierenschädigung der Ratte fand *Masugi* im weiteren Verlauf der Erkrankung eine Hypertonie.

Zum Unterschied von der vorhin gekennzeichneten allmählichen genuine Entwicklung mit einem malignen eklamptischen Endstadium beginnen diese Fälle von vornherein akut eklamptisch, und zwar mit distalen anorischen Gefäßveränderungen. Als Fälle ohne Sklerose und ohne nachweisbare Hypertonie kann man sie nicht als maligne Nephro-

sklerosen bezeichnen; sie haben höchstens Anrecht auf die Bezeichnung eklamptische Nierenerkrankung (s. auch zu *Jeddeloh*). Aber uns scheint, daß sie sich zur malignen Nephrosklerose entwickeln können. Denn diese Fälle brauchen nicht immer tödlich zu enden. Überleben die Kranken das akute Anfangsstadium, so kann daraus ein Krankheitsbild entstehen, das sich immer mehr der genuinen malignen Nephrosklerose annähert.

Es treten dann auch an der proximalen Gefäßbahn die entsprechenden Veränderungen (Elastica- und Mediahyperplasie) und ebenso die Herzmuskellhypertrophie auf. Ein unseres Erachtens typischer Fall dieser Art ist der, über den *Hückel* als 3. Fall in seiner Arbeit berichtet. Bei der 25jährigen Frau entwickelte sich das Krankheitsbild im Anschluß an eine schwere Diphtherie innerhalb eines Jahres. Die Hypertonie war in den letzten Monaten über 200 mm Hg; Herzgewicht jedoch erst 380 g. Ein zwischen diesem und dem akuten Stadium stehender Fall ist in unserer Kasuistik enthalten (s. S. 55 und 167); er betraf eine 22jährige Frau mit Chorea in der Vorgeschichte. Im proximalen Teil der Nierengefäßbahn bestand keinerlei Wandverdickung; das Herz war nicht hypertrophisch, der Blutdruck nicht erhöht.

Die zuletzt genannte Gruppe von Fällen zeigt eine Entwicklung, die der genuinen Verlaufsart bis zu einem gewissen Grade entgegengesetzt ist. Es erkrankt hier zunächst die distale Blutbahn, und zwar nur der Nieren; erst sekundär treten die übrigen Veränderungen an den Kreislaufwegen hinzu.

Diese Fälle haben in mehrfacher Hinsicht eine Bedeutung. Sie zeigen zunächst, daß die Auffassung von *Fahr* durchaus nicht so abwegig ist, wie es heute vielfach dargestellt wird. Die Erkrankung befällt anscheinend besonders gern jugendliche Menschen; ein hypertonisches Vorstadium fehlt; ursächlich sind exogene Noxen ausschlaggebend und erst sekundär entwickelt sich die pathergische Syntonie. Die Tatsache, daß man mit Diphtherietoxin das akute Anfangsstadium bei jedem Kaninchen erzeugen kann, zeigt, daß konstitutionelle Momente hier keine überwiegende Bedeutung haben. Es muß hervorgehoben werden, daß auch *Volhard* derartige Entwicklungen grundsätzlich bejaht. Insbesondere glaubt er, daß die Fälle mit chronischer Bleivergiftung, also auch mit exogener Giftwirkung hierher gehören, wenngleich er sie an anderen Stellen als sekundäre Schrumpfnieren bezeichnet.

Es ist möglich, daß in ätiologischer Hinsicht die exogene toxische Verursachung ein Merkmal dieser Entwicklungsart ist. Zu den in Frage kommenden Noxen gehören anscheinend das Diphtherietoxin, die Noxe des Gelenkrheumatismus (s. auch *Fahr*), das Blei, das Quecksilber (s. S. 54) und vielleicht auch die Syphilis (*Fahr*). Sofern es sich bei *Masugis* Beobachtungen um hierher gehörige Nierenerkrankungen handelt, würde das Nephrotoxin auch dazu zu rechnen sein. Einige der genannten Schädlichkeiten vermögen zweifellos bei einmaliger Einverleibung die Veränderungen zu erzeugen. Das gilt sicher vom Diphtherietoxin, möglicherweise auch vom Quecksilber. Andere dagegen scheinen erst auf dem Wege der Sensibilisierung zu wirken; dafür sprechen auch die knötchenförmigen Intima-granulome, die wir an den Venen und am Wandendokard des Herzens bei einigen unserer Fälle beobachten konnten. Insgesamt handelt es sich bei den exogenen Stoffen um Noxen, die am Endothel angreifen. Das geht auch aus den Unter-

suchungen von *Masugi* hervor. Ja, es fragt sich, ob der wirksame Bestandteil seines Nephrotoxins nicht gerade die Antikörper sind, die vom Endothel des als Antigen verwandten Nierengewebes veranlaßt wurden.

Bei diesen Formen dürfte also die Dysorie der distalen Blutbahn der syntonischen Pathergie voraufgehen. Ähnlich wie bei der diffusen Glomerulonephritis ist aber auch bei dieser Entwicklungsart der malignen Nephrosklerose noch nicht zu übersehen, in welcher Weise sich zu den distalen akuten anorischen Veränderungen die übrigen Stufen der Dysorie an der proximalen Gefäßbahn hinzugesellen, d. h. wie sich überhaupt aus einer örtlich beschränkten Störung die pathergische Syntonie entwickelt.

Hierzu sind verschiedene Möglichkeiten in Betracht zu ziehen: 1. Es könnte sich hier um Entwicklungen handeln, bei denen doch von vornherein eine nervale Komponente mit im Spiele ist.

Wir sahen bei den Formen, die im akuten Stadium tödlich ausgingen, daß die anorischen Arteriolen- und Capillarveränderungen fleckförmig, d. h. in einer Weise verteilt waren, wie wir es bei kleinen Infarkten sehen (vasculäre Territorien im Sinne *Virchows*, Vastosphären). Das ließ daran denken, daß hier Spasmen nach Art der Eklampsie bestanden hätten (s. auch zu *Jeddeloh*). Damit trat die Frage auf, ob diese Fälle nicht doch von vornherein mit einer Änderung der Kreislaufregulation vergesellschaftet seien. Die bisher beobachteten Fälle beim Menschen ließen jedoch jede Blutdrucksteigerung vermissen. Bei den mit Diphtherietoxin behandelten Kaninchen war der Blutdruck gesenkt. Das ist bei der ausgedehnten peripheren Kreislaufhlähmung und bei einer im übrigen auch noch vorhanden gewesenen Herzmuskelschädigung nicht weiter verwunderlich. Sofern bei diesen Fällen von vornherein eine andersartige Regulation des Kreislaufes vorlag, konnte sie durch diese Veränderungen verdeckt sein. Im übrigen weist *Rössle* mit Recht darauf hin, daß auch eine verminderte Leistung einer Regulationseinrichtung zum Kreis der Pathergie gehört. Sehen wir jedoch davon ab, so ist zunächst nur darin ein Hinweis auf eine primäre Regulationsstörung des Kreislaufes zu erblicken, daß die Veränderungen vasosphärischen Charakter hatten und bei den überlebenden Fällen später eine Blutdrucksteigerung hinzutrat. Nur scheint diese pathergische Regulation des Kreislaufes nicht langsam „eingeübt“ zu sein, sondern plötzlich und gleich bis zum Maximalen gesteigert aufzutreten. Der Unterschied gegenüber der genuinen malignen Nephrosklerose würde dann nur in einem verschiedenen Zeitmaß der Entwicklung der pathergischen Syntonie bestehen. Es darf hier an die Erkrankungen des Systems Leber-Milz-Blut erinnert werden, bei denen ähnliche Entwicklungen vorkommen.

2. Weiterhin wäre an eine nervale Rückwirkung von der distalen Gefäßbahn auf die proximalen Abschnitte, bzw. überhaupt auf den Kreislauf zu denken.

Wir benötigten hierbei gar nicht die Annahme, daß die distalen Gefäßveränderungen die Gefäßbahn mechanisch einengen und dadurch eine Mehrbeanspruchung der proximalen Abschnitte veranlassen; die Vermittlung könnte vielmehr nach Art eines Berührungs- oder auch Entlastungsreflexes gedacht werden.

3. Es könnten mit der Erkrankung der distalen Gefäßbahn vasoaktive Stoffe freiwerden. Es wäre das eine chemische Vermittlung der pathergischen Syntonie.

Diese Auffassung vertritt, wie mehrfach erwähnt, *Volhard* auf Grund der Untersuchungen, die seine Schüler *Hülse* und *Bohn* angestellt haben. Allerdings denkt er dabei nicht an die exogen-toxisch bedingte maligne Nephrosklerose, sondern an das eklamptische Endstadium der genuinen Entwicklungsform. Wie *Volhard* mit Recht hervorhebt, kommt für die Lieferung dieser Stoffe in erster Linie die Niere in Frage; denn in erster Linie bei dysorischer Störung der distalen Nierengefäßbahn beobachten wir diejenige syntonische Kreislaufpathergie, die er als blassen Hochdruck bezeichnet. Diese Sonderstellung der Niere, auf die *Fahr* immer wieder mit Recht hinweist, ist innerhalb der Regulation des Kreislaufes ebensowenig zu leugnen wie die Sonderstellung der Leber innerhalb des Leber-Milz-Blutsystems. Allerdings möchten wir diese Sonderstellung der Niere weniger in primär kreislaufmechanischen Momenten (Druckgefälle, *Rühl* u. a.) sehen, sondern in der Besonderheit der Funktion der Nierengefäßendothelien. Was die Endothelien der Leber für die roten Körperchen des Blutes bzw. das Hämoglobin sind, sind die Nierenendothelien für das Plasma des Blutes. Bei der Bedeutung, die wir dem Blutplasma für die Entstehung der Gefäßwandveränderungen beigelegt haben, würde damit verständlich, weshalb sich die Nierengefäße in bezug auf die Häufigkeit ihrer Erkrankung anders verhalten als die Gefäße der Leber. Es wird weiterhin verständlich, daß die Niere sowohl ein bevorzugtes Erfolgs- als auch Ausgangsorgan einer syntonischen Kreislaufpathergie ist.

4. Schließlich wäre noch daran zu denken, daß „krankhafte Erscheinungen echter allergischer Herkunft unter die Herrschaft des Nervensystems geraten und von nun ab wie bedingte Reflexe erscheinen“ (*Rössle*).

*Masugi* sagt von den Gefäßschädigungen, die er an der Rattenniere mit Nephrotoxin erzeugte, daß sie demjenigen Bilde gleichen, das für die lokale Anaphylaxie oder hyperergische Entzündung charakteristisch sei. In unserem Fall könnte sich eine zunächst anervale, örtlich beschränkte Reaktion im distalen Teil der Nierengefäßbahn auf eine Regulationseinrichtung höherer Größenordnung ausgedehnt haben und dabei unter die Herrschaft des Nervensystems geraten sein.

Wir verkennen nicht, daß dies eine Möglichkeit ist, die in der vorher genannten unter Umständen enthalten ist.

Die exogen-toxische Entwicklungsform der malignen Nephrosklerose zeigt deutliche Unterschiede gegenüber der genuinen. In diesen Unterschieden liegen im wesentlichen die Meinungsverschiedenheiten begründet, die zwischen *Volhard* und *Fahr* bestehen. *Volhard* geht von der genuinen, *Fahr* von der exogen-toxischen Form aus, ohne daß *Volhard* das Vorkommen der letzteren, *Fahr* das der ersteren leugnet. Insbesondere decken sich die „Übergangsfälle“ von *Fahr* weitgehend mit den endogenen Fällen *Volhards*. Die Verschiedenheit der Auffassung beider Autoren ist unseres Erachtens nicht mehr eine solche hinsichtlich des Wesens und der Entwicklung der malignen Nephrosklerose, sondern nur noch hinsichtlich der Häufigkeit der beiden Formen. Die Entscheidung dieser Frage ist jedoch insofern schwierig, als die gezeigten beiden Entwicklungsarten nur die Enden einer Reihe sind, zwischen denen verschiedene Übergänge vorkommen.

Als letztes wäre die Frage zu erörtern, worin der

c) *Unterschied in der Nosogenese der malignen Nephrosklerose, gewöhnlichen Arteriosklerose und diffusen Glomerulonephritis*

zu suchen ist.

Alle drei Erkrankungen zeigen als ein wesentliches Krankheitszeichen den Hochdruck, bei allen drei Krankheitsbildern kommen dysorische Gefäß- und Organgewebserkrankungen vor, und bei allen ist die Niere Hauptsitz dieser Veränderungen.

Rein zeichenmäßig sind, worauf im Kapitel über die Differentialdiagnose näher eingegangen wurde, die Unterschiede im allgemeinen deutlich; in der Frage ihres Zustandekommens sind die Verhältnisse jedoch weniger durchsichtig. Am bedeutsamsten ist die Frage, ob der bei den verschiedenen Krankheitsbildern vorhandene Hochdruck oder die pathergische Syntonie einheitlicher Art ist.

Es ist das Verdienst von *Volhard*, die Arten oder, wie er sagt, die Mechanismen des jeweils vorhandenen Hochdrucks gesondert zu haben.

Die gewöhnliche Arteriosklerose zeigt hinsichtlich der Verteilung der anatomischen Veränderungen in der Gefäßbahn das gleiche Verhalten, wie die genuine Form der malignen Nephrosklerose. Der Unterschied zwischen beiden scheint nur darin zu liegen, daß bei gleichartiger Abstufung die Dysorie bei jener nicht so hohe Grade erreicht, wie bei dieser. Das gilt sowohl für die dysorische Auswirkung an der Gefäßwand wie auch am Organgewebe. Auch in der Entwicklung scheint die gewöhnliche Arteriosklerose der genuinen Form der malignen Nephrosklerose nahestehen. Wie diese entwickelt sie sich auf dem Boden konstitutioneller Besonderheiten, ohne daß einmalige exogene besondere Schädigungen die Ätiologie beherrschen. Nur bleibt die gewöhnliche Arteriosklerose gegenüber der malignen Nephrosklerose gewöhnlich um eine Stufe in der Entwicklung zurück, wie sie auch durchschnittlich um ein Jahrzehnt später aufzutreten pflegt. *Volhard* hat den Unterschied zwischen beiden in einem Zusatzwort zum Ausdruck gebracht, das sich auf die Blutmenge bezieht. Die gewöhnliche Arteriosklerose bleibt eine rote Hypertonie, die genuine maligne Nephrosklerose ist es nur in ihrem Vorstadium. Mit der von uns gebrauchten Nomenklatur könnte man sagen, daß die Pathergie bei der letztgenannten weiter, bei der erstgenannten dagegen weniger weit getrieben, möglicherweise auch weniger weit zu treiben ist. Die Auffassung, daß die maligne Nephrosklerose eine Arteriosclerosis progressa (*Löhlein*) sei, enthält, sofern wir die Bezeichnung Arteriosklerose als gleichbedeutend für Kreislauf-Pathergie nehmen, also etwas Richtiges. Doch ist selbst dann das Wort progressa erst zu verstehen, wenn wir in der Dysorie den gemeinsamen Nenner dafür anerkennen, wonach die beiden Krankheiten benannt sind: die hyaline Degeneration und die Gefäßwandnekrose der Arteriolen.

Dieses gemeinsame pathogenetische Prinzip äußert sich bei beiden Krankheiten also in einer jeweils anderen Größenordnung und wahr-

scheinlich auch in einem anderen Zeitmaß. Das letztere könnte aber von einer weiter reichenden Bedeutung sein.

Zwar kommt es gelegentlich vor, daß sich aus einer mäßig stark ausgeprägten gewöhnlichen oder benignen Nephrosklerose eine maligne entwickelt; ein solcher Vorgang ist aber nicht der gewöhnliche, sofern wir für die benigne Nephrosklerose nicht den Hochdruck, sondern das anatomische Bild der hyalinen Degeneration der Arteriolen zugrunde legen. Was bei einer Steigerung dieser Veränderungsart auftritt, ist ein Bild, wie wir es im Abschnitt über die Differentialdiagnose (s. S. 140) beschrieben haben. Es handelt sich hier nur um rein quantitative Steigerungen, die sich darin äußern, daß die hyaline Degeneration auch die Glomeruluscapillaren, die Glashaut der Glomeruluskapsel und die Basalmembran der Kanälchen ergreift. Treten im Bilde einer gewöhnlichen Arteriosklerose Züge der malignen Nephrosklerose auf, so sind sie abortiver Art. Es entstehen jene Krankheitsbilder, die *Fahr* als renal dekompensierte (besser gestörte) benigne Nephrosklerosen bezeichnet hat. Für sie nimmt *Fahr*, ähnlich wie *Volhard*, an, daß endogene toxisch wirkende Stoffe die abortiven weitergehenden Veränderungen verursachen. Die quantitativ sehr ausgedehnten und graduell gesteigerten gewöhnlichen Arteriosklerosen gehen (im Gegensatz zur Ansicht von *Löhlein*, *Jores*, *Aschoff*) nie in das Bild der malignen Nephrosklerose über. Eine Erklärung für diese Eigenartigkeit ist schwer zu geben. Vielleicht liegt hier ein ähnliches Geschehnis vor, wie *Rössle* es kürzlich für die Leber mitteilte: wenn man mit Altsalvarsan beim Hunde eine zentrale Läppchennekrose erzeugt hat, so läßt sich mit einer neuen Vergiftung eine weitere Nekrose gewöhnlich nicht hervorrufen.

In ätiologischer Hinsicht zeigt die gewöhnliche Arteriosklerose zumeist eine ähnliche Beziehungslosigkeit zu exogenen Schädlichkeiten wie die genuine maligne Nephrosklerose. Dennoch gibt es auch hier Formen, die exogen begünstigt und vielleicht auch bedingt sind. Hierher gehören insbesondere die Fälle bei Stoffwechselkrankheiten. Am meisten beweisend für die Bedeutung exogener Noxen ist die Arteriosklerose der Milz und in geringem Grade auch der Nieren bei diphtheriekranken Kindern.

Die diffuse Glomerulonephritis steht der exogen-toxischen Form der malignen Nephrosklerose genetisch nahe. Wir erkennen das an, ohne von unserer Kritik an der Differentialdiagnose *Volhards* etwas zurücknehmen. Nach *Volhard* ist bei beiden Krankheitsbildern von vornherein ein blasser Hochdruck vorhanden; bei beiden treten ferner von vornherein im distalen Teil der Nierengefäßbahn schwere dysorische Veränderungen auf; die proximale Gefäßbahnerkrankung entwickelt sich erst später. Das Bild kann sich bei beiden der genuinen malignen Nephrosklerose annähern. Zweifellos spielt für die Verschiedenheit beider Bilder die Tatsache eine Rolle, daß die exogene Noxe verschieden ist (s. auch *Fahr*). Wenn dennoch ein ähnliches Krankheitsbild im Spätstadium entstehen kann, so sei daran erinnert, daß die Regulationseinrichtung, die die spätere Entwicklung gestaltet, die gleiche ist. Sehen wir von der verschiedenen Verursachung ab, so liegt der Hauptunterschied darin, daß sich die primären dysorischen Veränderungen innerhalb der Endverzweigungen der Nierenarterien verschieden lokalisieren: bei der Glomerulonephritis an

den Glomeruluscapillaren, bei der exogen-toxischen malignen Nephrosklerose an den Arteriolen. Möglicherweise geht dieser Unterschied darauf zurück, daß die exogene Noxe bei der diffusen Glomerulonephritis ein durch sie sensibilisiertes Glomeruluscapillarsystem (s. Spätnephritis bei Scharlach), bei der Frühform der exogen-toxischen Nephrosklerose dagegen ein übererregbares Arteriolensystem trifft. Im einen Falle wäre es eine gewebliche, im anderen eine nervale Allergie. Ein abschließendes Urteil darüber ist natürlich nicht möglich.

Es ist einleuchtend, daß der Nosogenese, die wir hier der malignen Nephrosklerose gegeben haben, die von *Fahr* und *Volhard* gewählte Bezeichnung nicht gerecht wird. Dennoch möchten wir von neuem Bezeichnungsvorschlägen absehen; denn in einem neuen Namen müßte die Gesamtheit der Teilbefunde, ihr dysorischer Charakter, ihre organische Verknüpfung, das Zeitmaß der Entwicklung und zusätzlich der Unterschied zum Ausdruck kommen, der gegenüber der gewöhnlichen Arteriolsklerose und der diffusen Glomerulonephritis besteht. Außerdem verkennen wir nicht, mit der hier gegebenen Deutung mehr Fragen aufgeworfen, als beantwortet zu haben.

### Zusammenfassung.

1. Die klinischen und anatomischen Befunde, die im Schrifttum als der malignen Nephrosklerose eigentümlich angegeben sind, konnten bestätigt werden. Mit den Erscheinungen Hochdruck, zunehmender Blässe, zum Tode führender Nierenfunktionsstörung, mit Herzmuskelhypertrophie, Gefäß-, fleckförmig verteilten Nierengewebs- (Glomerulus und Kanälchen) und ebenfalls fleckförmigen Veränderungen an anderen Organen stellt die maligne Nephrosklerose rein phänomenologisch eine Kombinationsform dar, die aus den verschiedenen kardiovasculorenen Krankheitsbildern, insbesondere aus dem der gewöhnlichen Arteriolsklerose und der diffusen Glomerulonephritis Züge enthält und deshalb auch im Gesamtbild manches Verwandte mit diesen hat. Dennoch ist es ein in sich geschlossenes Krankheitsbild, das als solches von den genannten Krankheiten abgrenzbar ist.

2. Das Problematische liegt weniger auf dem Gebiete der Differentialdiagnose als auf dem der Genese. Es wurde versucht, aus der Art, Lokalisation und Verknüpfung der Teilbefunde die Genese der Teilveränderungen wie des gesamten Krankheitsbildes zu deuten.

3. Unabhängig davon, welche Gewebe, Organe oder Organsysteme an den krankhaften Vorgängen teilhaben, der Art nach lassen sich aus der Gesamtheit der geweblichen Veränderungen drei gleichsam konstituierende Grundvorgänge ableiten: hyperplastische, histolytische und akut nekrotisierende Vorgänge. Sie gestalten die vorkommenden geweblichen Veränderungen, indem sie jeweils für sich allein oder in Vergesellschaftung

miteinander auftreten. Als weitere Gestaltungsvorgänge kommen Organisationen hinzu, und zwar generative Gewebsneubildungen (entwicklungsphysiologische Organisationen) und Entzündungs- und Wiederherstellungsvorgänge (erhaltungsphysiologische Organisationen). Als sekundärer Vorgang ist die Verfettung bei der Histolyse zu werten. Überdies finden sich noch Änderungen der Blutbeschaffenheit und -menge.

Der Lokalisation nach ordnen sich die Veränderungen somit ganz allgemein in solche des Blutes und solche der Gewebe. Die letzteren spielen sich an zwei Stätten ab: am subendothelialen Gewebe der Wand der arteriellen, seltener der venösen Blutbahn und am Organgewebe.

4. Die einzelnen Veränderungen an der Gefäßwand und am Organgewebe werden jedoch nur dann als grundsätzlich gleichartig verstanden, wenn man dabei die Unterschiede und Gemeinsamkeiten berücksichtigt, die zwischen beiden normalerweise bestehen. Die Wandung der Gefäße hat mit dem Gewebe der Organe das gemeinsame, daß beide vom Blute durch das Endothel als Schranke getrennt sind. So wie an der Arterie zum Endothel die subendotheliale Grundsubstanz, die elastische Grenzzone, die Media und Adventitia hinzukommen (*Accessoria Schiefferdeckers*), so kann das Organgewebe als akzessorisches Gewebe zum Endothel (subendotheliale Grundsubstanz, Capillargrundhäutchen, Epithel mit lockerem Stützgewebe) der Kapillaren aufgefaßt werden. Bezogen auf das Endothel sind beide Gewebe Parenchym im alten, tieferen Sinne des Wortes. Dieses Gemeinsame ist es, das unseres Erachtens die grundsätzliche Gleichartigkeit der Gefäßwand- und Organgewebsveränderungen begründet. Verschieden ist bei beiden die Art und Menge der sie zusammensetzenden Gewebe, und darin dürfte der Hauptgrund dafür zu erblicken sein, daß die gleichen Grundvorgänge an den verschiedenen Orten doch verschiedenartige Bilder zeitigen. Das gilt vor allem für die Wand der verschiedenen Abschnitte der Gefäßbahn, an der proximal mehr und höher differenzierte Gewebe vorhanden sind als distal. Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte lassen sich die vorkommenden geweblichen Veränderungen in folgender Weise ordnen:

Auf hyperplastische Vorgänge gehen an der Gefäßbahn zurück: Die muskuläre Hypertrophie der Media an mittleren Arterien, die lamelläre Elasticahyperplasie der Grenzschicht an mittleren und kleinen Arterien, die mucoid Hyperplasie der subendothelialen Grundsubstanz; am Organgewebe: die Hyperplasie des epithelialen Parenchyms (Nieren, Pankreas, Leber) und der umgeformten oder faserigen Grundsubstanz des Interstitiums (besonders Niere und Pankreas).

Auf Histolyse gehen zurück: An der Gefäßbahn die Pseudohypertrophie der Media mit Auflockerung oder Auflösung der Grundsubstanz und allmählichem Schwund des muskulären Parenchyms, wie auch die gleichartige Veränderung der Media ohne Verbreiterung, weiterhin die Auflösung oder Verquellung der elastischen Grenzmembran und die hyaline

Degeneration (Verquellung) des Grundhäutchens der Arteriolen und Capillaren, und schließlich die Auflösung der vermehrten subendothelialen Grundsubstanz mit oder ohne entzündliche Organisation; am Organewebe: der langsamere Schwund des spezifischen Parenchyms an Herzmuskel, Niere, Pankreas, Leber (Entparenchymisierung), weiterhin die hyaline Verquellung der Basalmembran der Glomeruluskapsel und Harnkanälchen.

Aus nekrotisierenden Grundvorgängen leiten sich ab: An der Gefäßwand die akute Wandblutung im Sinne eines Gefäßwandinfarktes (an kleinen Arterien), die schlagartig auftretende Gefäßwandnekrose bei der thrombotischen Angioneurose (an Arteriolen und kleinen Arterien) und bei der Periarteritis nodosa (an kleinen und mittleren Arterien); am Organewebe: der akute hämorrhagische und anämische Infarkt. Die histolytischen und nekrotisierenden Organewebsveränderungen können so ausgedehnt sein, daß das Bild der sog. Fleckorgane vorliegt.

5. Unserer Auffassung nach ist die Genese der Teilveränderungen innig mit dem Zustand des Endothels verbunden. Der Befund, von dem aus wir zu dieser Auffassung kamen, war die thrombotische Angioneurose.

Bei ihr liegt eine Gefäßwandnekrose und eine Gerinnung des Blutes an solchen Stellen vor, an denen das Endothel und die Grenzschicht gänzlich fehlen. Dieser Befund wurde dahin gedeutet, daß allein der Wegfall der Endothelschranke den Tod der sich alsdann berührenden lebenden Massen nach sich zieht. In allgemeiner Hinsicht soll damit gesagt sein, daß das Blut einen gewebs- und das Gewebe einen blutfeindlichen Faktor enthält oder zu aktivieren vermag. Eine Bestätigung dieser Auffassung ergab sich aus unabhängig von uns angestellten, noch nicht veröffentlichten experimentellen Untersuchungen von *L. Doljanski*.

Wie die akute Gewebsnekrose ist auch die Histolyse und die Hyperplasie jenseits vom Endothel lokalisiert. Eine Aufhebung der Endothelschranke konnte bei diesen Veränderungen jedoch nicht nachgewiesen werden. Nichtsdestoweniger wurde gefolgert, daß bei diesen Grundvorgängen die Schrankenfunktion des Endothels gestört gewesen sei. Bezeichnet man die normale Schrankenfunktion des Endothels als Normorie ( $\delta\acute{\rho}\omicron\varsigma$  = Grenze), so kann man deren Störungen als Dysorie kennzeichnen. Der höchste Grad der Dysorie, die Aufhebung der Schranke, zieht nach unserer Auffassung die akute Nekrose, ein weniger hoher Grad die langsamere Histolyse des dem Endothel anliegenden Gewebes nach sich. Für den dritten der oben genannten Grundvorgänge, die Hyperplasie, möchten wir einen noch geringeren Grad von Dysorie verantwortlich machen. Hyperplasie, langsame Histolyse und akute Nekrose des akzessorischen Gewebes können unseres Erachtens auf eine stufenmäßig verschiedene Störung der Blutgewebsschrankenfunktion zurückgeführt

werden. Nach vergleichenden Untersuchungen kommen für die Dysorie ätiologisch infektiöse, bakteriell- und chemisch-toxische, Antigen-Antikörpersubstanzen und Kreislaufstörungen in Betracht.

6. Die Dysorie mit ihren verschiedenen Abstufungen vermag die Entstehung der Teilveränderungen, noch nicht aber die des gesamten Krankheitsbildes verständlich zu machen. Denn es ist nicht dieser oder jener Teilbefund, auch nicht die einfache Summierung der Teilbefunde, sondern erst die besondere Art ihrer Verknüpfung, die dem Krankheitsbild die ihm eigene (und von den übrigen kardio-vasculo-renalen Erkrankungen verschiedene) Gestalt gibt. Um sie zu verstehen, muß die Mithilfe eines besonderen krankheitsgestaltenden Prinzipes angenommen werden.

Für seine Auffindung sind von Bedeutung: die topischen Beziehungen der Gefäßveränderungen, ihre Verteilung nach Gefäßprovinzen und die Gesamtentwicklung des Krankheitsbildes.

Am deutlichsten tritt die besondere Topographie der Gefäßveränderungen am arteriellen Gefäßbaum der Niere hervor. Zwar bestehen hier von Lappchenarterie zu Lappchenarterie nicht selten beträchtliche Unterschiede in der Schwere der Gefäßerkrankung und ebenso auch am zugehörigen Organewebe. Im allgemeinen aber kann man sagen, daß die Veränderungen zunehmend schwerer werden, je kleiner das Gefäßkaliber wird. In allmählicher Steigerung lösen sich von proximal nach distal Hyperplasie, Histolyse und Nekrose gegenseitig ab, wobei sich der Hauptsitz der Veränderung innerhalb der Accessoria in der Weise verschiebt, daß proximal die Media, weiter distal die Grenzschrift, dann die subendotheliale Zone und schließlich die gesamte Gefäßwand ergriffen wird. Im Gegensatz zum Krankheitsbild der Periarteriitis nodosa, bei der die dysorischen Gefäßwandveränderungen asystematisch verteilt sind, liegt bei der malignen Nephrosklerose eine systematische Verteilung vor, die die Planmäßigkeit des physiologischen Aufbaues der Gefäßbahn widerspiegelt. Darin wird ein Hinweis darauf erblickt, daß hier die physiologische, aber auf Hochdruck eingestellte Kreislaufregulation an der Topographie und dem Grade der Ausprägung der Dysorie mitgewirkt hat, und in dieser abnorm beanspruchten physiologischen Regulation wird das krankheitsgestaltende oder mitgestaltende Prinzip erblickt (Pathergie im Sinne *Rössles*). Da die Gefäß- wie Organewebsveränderungen außerhalb der Niere weniger regelmäßig vorhanden und auch weniger deutlich abgestuft sind, muß der Niere für die normale wie für die gesteigerte Kreislaufregulation eine Sonderstellung zuerkannt werden. Sie ist in doppelter Hinsicht anzunehmen: Die Niere ist sowohl Ausgangs- wie Erfolgsorgan für eine pathergische Kreislaufregulation. Denn die Beobachtung zeigt, daß die Gesamtentwicklung des Krankheitsbildes nicht einheitlich ist. Es lassen sich zwei Formen herauschälen, die in gewisser Hinsicht entgegengesetzt sind: eine genuine und eine exogen-toxische

Entwicklungsform. Für jede lassen sich Anfangs-, Übergangs- und Endformen auffinden. Die erste beginnt unmerklich mit unbestimmten allgemeinen vasomotorischen Störungen, entwickelt sich allmählich zum Bilde der essentiellen Hypertonie (*Volhards* rotem Hochdruck), um renal zu enden. Die Dysorie ist die Folge einer primären, oft konstitutionell begünstigten Kreislaufstörung oder Pathergie. Die Niere ist hier nur bevorzugtes Erfolgsorgan. Die andere Form beginnt unter einem bisher nur wenig bekannten Bilde akut renal; die Niere ist hier das Ausgangsorgan, der Hochdruck und ebenso die Erkrankung der übrigen Kreislaufwege entwickelt sich später. Die erste steht der gewöhnlichen Arteriolsklerose, die zweite der diffusen Glomerulonephritis nahe. Die Meinungsverschiedenheiten zwischen *Volhard* und *Fahr* beruhen im wesentlichen darauf, daß die Autoren für die Darlegung des Wesens der malignen Nephrosklerose von einer jeweils verschiedenen Entwicklungsform ausgehen: *Volhard* von der genuinen, *Fahr* von der exogen-toxischen Form.

### Schrifttum.

*Adolphs, Elsa*: Drei neue Fälle von Fleckenmilz, mit besonderer Berücksichtigung der dabei vorhandenen Nierenveränderungen. *Frankf. Z. Path.* **41**, 435 (1931). — *Aschoff, L.*: Bericht über die Untersuchungen des Herrn Dr. *Hallenberger* betreffend die Sklerose der Arteria radialis. *Sitzgsber. Ges. Naturwiss. Marburg* **1905**, Nr 8. — Über den Begriff der Nephrosen und Sklerosen. *Dtsch. med. Wschr.* **1917**, Nr 42, 1345. — *Virchows* Lehre von den Degenerationen (passiven Vorgängen) und ihre Weiterentwicklung. *Virchows Arch.* **235**, 152 (1921). — Vorträge über Pathologie. Jena 1925. — Einige Bemerkungen zur Pathologie der Kittsubstanzen. *Arch. Sci. med.* **50**, 21 (1927) (Festschrift für *Morpurgo*, Teil I.). — Pathologische Anatomie, 7. Aufl., Bd. 2. Jena 1928. — Die Arteriosklerose. *Beih. Med. Klin.* **1930**, H. 1. — Plethora. *Verh. dtsch. path. Ges.* **1930**, 106. — *Askanazy, M.*: Die Gefäßveränderungen bei der akuten tuberkulösen Meningitis und ihre Beziehungen zu den Gehirnläsionen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **99**, 333 (1910). — *Ask-Upmark, C.*: Über juvenile maligne Nephrosklerose und ihr Verhältnis zu Störungen in der Nierenentwicklung. *Acta path. scand. (Københ.)* **6**, 383 (1929). — *Bansi, H.*: Zur Hypertoniefrage. *Klin. Wschr.* **1925**, 409. — *Beitzke, H.*: Zur Entstehung der Atherosklerose. *Virchows Arch.* **267**, 625 (1928). — *Bell, E. T. and B. J. Clawson*: Primary (essential) hypertension. *Arch. of Path.* **5**, 939 (1928). — *Benda, C.*: Abschnitt „Arterien“ in *Pathologische Anatomie*, herausgeg. von *L. Aschoff*, 7. Aufl., Bd. 2. Jena 1923. — *Beneke, R.*: Die Ursachen der Thrombusorganisation. *Beitr. path. Anat.* **7**, 95 (1890). — *Benninghoff, A.*: Blutgefäße und Herz. *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Bd. 6, Teil I. Berlin: Julius Springer 1930. — *Biber, W.*: Über Hämorrhagien und Gefäßveränderungen bei tuberkulöser Meningitis. *Frankf. Z. Path.* **6**, 262 (1911). — *Biedermann, W.*: Physiologie der Stütz- und Skeletsubstanzen. *Handbuch der vergleichenden Physiologie*, herausgeg. von *H. Winterstein*. Jena 1914. — *Björling, E.*: Über mucoides Bindegewebe. *Virchows Arch.* **205**, 71 (1911). — *Bodechtel, G.*: Hirnveränderungen bei den verschiedenen Formen der Urämie unter Berücksichtigung ihrer Pathogenese. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **174**, 541 (1933). — *Böhne, C.*: Beiträge zum Problem der apoplektischen Hirnblutung. *Beitr. path. Anat.* **78**, 260 (1927). — Kompakte apoplektische

Hirnblutung und hämorrhagische Hirnerweichung. Klinik, Pathologie, Pathogenese. *Z. klin. Med.* **117**, 31 (1931). — Über die Bedeutung der Hirnerweichung in der Pathogenese der kompakten apoplektischen Hirnblutung. *Z. Neur.* **137**, 610 (1931). — Die Arten der Schlaganfälle des Gehirns und ihre Entstehung. *Beitr. path. Anat.* **86**, 566 (1931). — *Bourneville*: Zit. nach *Wegelein*. — *Bramwell, Byrom*: Twenty-three cases of myxoedema and five cases of sporadic cretinism treated by thyroid feeding. *Edinburg Hosp. Rep.* **1895**. Zit. nach *Scholz*. — *Brasser, A.*: Zur Frage der Periarteriitis nodosa. *Münch. med. Wschr.* **1924**, 1126. — *Bredt, H.*: Über die Beziehungen der Froschlarvenmetamorphose zum Entzündungsproblem. *Zbl. Path.* **56**, 365 (1933). — *Chiari, H.*: Zit. nach *G. B. Gruber*. — *Dawydowski, J. W.*: Die pathologische Anatomie und Pathologie des Fleckfiebers. *Erg. Path.* **20 II**, 2 (1924). — *Dietrich, A.*: Gewebsquellung und Ödem in morphologischer Betrachtung. *Virchows Arch.* **251**, 533 (1924). — Untersuchungen über Quellungsvorgänge und pathologische Veränderungen des Bindegewebes. *Verh. dtsh. path. Ges.* **21**, 156 (1926). — Thrombose, ihre Grundlagen und ihre Bedeutung. Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen, Bd. 4. Berlin u. Wien 1932. — *Dietrich, Kurt*: Wege zur Pathologie der Arterien, mit Berücksichtigung ihres Verhaltens bei Hypertonie. *Verh. dtsh. path. Ges.* **1929**, 308. — Beiträge zur Pathologie der Arterien des Menschen. 1. Mitt. Die allgemeine Pathologie der großen muskulösen Arterien. *Virchows Arch.* **274**, 452 (1930). — *Disse, J.*: Harn- und Geschlechtsorgane. Handbuch der Anatomie des Menschen, herausgeg. von *K. v. Bardeleben*, Bd. 7, Teil 1. Jena 1902. — *Eiselsberg, A. v.*: Über Wachstumsstörungen bei Tieren nach frühzeitiger Schilddrüsenexstirpation. *Arch. klin. Chir.* **49**, 207 (1895). — *Engel, Th.*: Zur Pathologie der Fettgewebs- und Pankreasnekrose. Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. 1922. — *Eppinger, H.*: Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin: Julius Springer 1917. — *Erdheim, J.*: Medianecrosis aortae idiopathica. *Virchows Arch.* **273**, 454 (1929). — Medianecrosis aortae idiopathica cystica. *Virchows Arch.* **276**, 187 (1930). — *Fahr, Th.*: Zur pathologisch-anatomischen Unterscheidung der Schrumpfnieren nebst Bemerkungen zur Arteriosklerose der kleinen Organarterien. *Frankf. Z. Path.* **9**, 15 (1911). — Über Gefäßveränderungen des Pankreas. *Verh. dtsh. path. Ges.* **1913**, 295. — Über maligne Nierensklerose (Kombinationsform). *Zbl. Path.* **21**, 481 (1916). — Kurze Bemerkungen zur Frage der malignen Nierensklerose. Erwiderung auf den Aufsatz von *M. Löhlein* in Bd. 28, Nr 9, des Zentralblattes. *Zbl. Path.* **28**, 408 (1917). — Über Nephrosklerose. *Virchows Arch.* **226**, 119 (1919). — Kurze Beiträge zur Frage der Nephrosklerose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **134**, 366 (1920). — Über Eklampsie. *Klin. Wschr.* **1922**, 2361. — Über die Beziehungen von Arteriolenklerose, Hypertonie und Herzhypertrophie. *Virchows Arch.* **239**, 41 (1922). — Über atypische Befunde aus den Kapiteln des Morbus Brightii nebst anhangswisen Bemerkungen zur Hypertoniefrage. *Virchows Arch.* **248**, 323 (1924). — Kreislaufstörungen der Niere. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 6, Teil 1. Berlin 1925. — Pathologische Anatomie des Morbus Brightii. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von *Henke und Lubarsch*, Bd. 6, Teil 1. Berlin: Julius Springer 1925. — Diskussionsbemerkung zum Vortrag *K. Dietrich*. *Verh. dtsh. path. Ges.* **1929**, 316. — Zur Frage der Hypertonie. *Dtsch. med. Wschr.* **1929**, Nr 35. *Feitis, H.*: Über multiple Nekrosen der Milz (Fleckmilz). *Beitr. path. Anat.* **68**, 297 (1921). — *Fischer, B.*: Die Wirkungsmechanismen der lokalen Kreislaufstörungen nach experimentellen Untersuchungen von *Jos. Tannenberg*. *Klin. Wschr.* **1925**, Nr 37. — *Fischer-Wasels, B.*: Arteriosklerose. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 7, 2. Hälfte. Berlin 1927. — *Franz, Ilse*: Kasuistischer Beitrag zur Periarteriitis nodosa. *Frankf. Z. Path.* **33**, 521 (1926). — *Friedemann, U.*: Über die Veränderungen der kleinen Arterien bei Nierenerkrankungen. *Virchows Arch.* **159**, 541 (1900). — *Friedländer, C.*: Über Arteriitis obliterans. *Zbl. med. Wiss.* **14**, 65 (1876). — *Fuchs, H. J.*: Blutgerinnung. *Erg. Enzymforsch.* **2**, 282

(1933). — *Gänßlen, M.*: Über den Gefäßaufbau gesunder und kranker menschlicher Nieren. Verh. 5. Tagg dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 1932. — *Geipel, P.*: Über Fleckmilz. Zbl. Path. 35, 8 (1924/25). — *Graham, R. S.*: A Study of the circulation in the normal and pathologic kidney with Roentgenographie visualization of the arterial tree, including the glomeruli. Amer. J. Path. 4, 17 (1928). — *Groll, H.*: Die Entzündung in ihren Beziehungen zum nervösen Apparat. Beitr. path. Anat. 70, 20 (1922). — *Gruber, Gg. B.*: Über die Pathologie der Periarteriitis nodosa (*Kußmaul-Maier*). Zbl. Herzkrkh. 9, H. 5—9 (1917). — Zur pathologischen Anatomie der Periarteriitis nodosa. Verh. dtsch. path. Ges. 19, 313 (1923); Virchows Arch. 245, 123 (1923). — Zur Frage der Periarteriitis nodosa, mit besonderer Berücksichtigung der Gallenblasen- und Nierenbeteiligung. Virchows Arch. 258, 441 (1925). — Kasuistik und Kritik der Periarteriitis nodosa. Zbl. Herzkrkh. 17 (1926). — Pathologie der Bauchspeicheldrüse. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 5, Teil 2. Berlin 1929. — *Gsell, O.*: Wandnekrosen der Aorta als selbständige Erkrankung und ihre Beziehung zur Spontanruptur. Virchows Arch. 270, 1 (1928). — *Hallenberger, O.*: Über die Sklerose der Arteria radialis. Dtsch. Arch. klin. Med. 87, 62 (1906). — *Hersheimer, G.*: Über die sog. hyaline Degeneration der Glomeruli der Niere. Beitr. path. Anat. 45, 253 (1909). — Über das Verhalten der kleinen Gefäße der Milz. Berl. klin. Wschr. 1917, Nr 4. — Über den jetzigen Stand unserer anatomischen Kenntnisse der Nephritis und Nephropathien. Münch. med. Wschr. 1918, 283. — Nierenstudien I. Über die genuine arteriosklerotische Schrumpfniere. Beitr. path. Anat. 64, 297 (1918). — Zur Frage der Arteriosklerose. Zbl. Path. 33, 111 (1923). — Über Arteriolonekrose der Nieren. Virchows Arch. 251, 709 (1924). — Bluthochdruck und pathologische Anatomie. Pathologie und Therapie der Zirkulationsstörungen. VI. Fortbildungsgang in Bad Nauheim. Leipzig: Georg Thieme 1929. — Statistisches zum Kapitel Bluthochdruck, Herzhypertrophie, Nierenarteriosklerose, Gehirnblutung nach anatomischen Befunden. Klin. Wschr. 1931, 433. — *Schmaus-Hersheimers* Grundriß der Pathologischen Anatomie, 20. Aufl. München: J. F. Bergmann 1932. — *Herzog, G.*: Über hyaline Thrombose der kleinen Nierengefäße und einen Fall von Thrombose der Nierenvene. Beitr. path. Anat. 56, 175 (1913). — *Hildebrand, Scholz u. Wieting Pascha*: Handbuch der wissenschaftlichen und angewandten Photographie, bearbeitet von *van Albada, Bernheimer, Davidson, Liesegang*, Bd. 6. Wien: Julius Springer 1931. — *Hueck, W.*: Anatomisches zur Frage nach Wesen und Ursache der Arteriosklerose. Münch. med. Wschr. 1920, Nr 19, 20, 21. — Über das Mesenchym. Beitr. path. Anat. 66, 330 (1920). — *Hückel, R.*: Beiträge zur malignen Nephrosklerose. Virchows Arch. 276, 447 (1930). — *Hun, H. and M. Prudden*: Myxoedema; four cases with two autopsies. Amer. J. med. Sci. 94, 4—140 (1888). Zit. nach *Scholz*. — *Hyrll*: Zit. nach *Disse*. — *Jäger, E.*: Zur pathologischen Anatomie der Thrombangitis obliterans bei juveniler Extremitätengangrän. Virchows Arch. 284, 526, 584 (1932). — Zur histologischen Ausheilung der Periarteriitis nodosa und deren Beziehung zur juvenilen Atherosklerose. Virchows Arch. 288, 833 (1933). — *Jeddeloh, B. zu*: Eine seltene Form akuter tödlicher Nierenerkrankung nach Fehlgeburt. Virchows Arch. 286, 389 (1932). — *Jores, L.*: Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903. — Über eine der fettigen Metamorphose analoge Degeneration des elastischen Gewebes. Zbl. Path. 14, 865 (1903). — Über die Arteriosklerose der kleinen Organarterien und ihre Beziehungen zur Nephritis. Virchows Arch. 178, 367 (1904). — Inaktivitätsatrophie in der Niere und die Frage der Wasserausscheidung. Frankf. Z. Path. 3, 823 (1909). — Über den pathologischen Umbau von Organen (Metallaxie) und seine Bedeutung für die Auffassung chronischer Krankheiten, insbesondere der chronischen Nierenleiden (Nephrocirrhosen) und der Arteriosklerose nebst Bemerkungen über die Nomenklatur in der Pathologie. Virchows Arch. 221, 14 (1916). — Warum schreiben wir der Sklerose der Nierenarteriolen eine Bedeutung für das Zustandekommen gewisser Formen von Schrumpf-

nieren zu? Virchows Arch. **223**, 233 (1917). — Die Entwicklung der Lehre von der Arteriosklerose seit Virchow. Virchows Arch. **235**, 262 (1921). — Arterien. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2. Berlin 1924. — Diskussionsbemerkung zum Vortrag K. Dietrich. Verh. dtsch. path. Ges. **1929**, 316. — Kaiserling, C.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag Stoerck: Beitrag zur Nierenpathologie. Verh. dtsch. path. Ges. **15**, 225 (1912). — Kani, J.: Systematische Lichtungs- und Dickenmessungen der großen Arterien und ihre Bedeutung für die Pathologie der Gefäße. Virchows Arch. **201**, 45 (1910). — Kaufmann, F.: Pathologie des arteriellen Blutdruckes. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 7, 2. Hälfte. Berlin 1927. — Kimmelstiel, P.: Benigne Nephrosklerose und arterieller Hochdruck. Virchows Arch. **290**, 245 (1933). — Klein, M.: Schrumpfnieren im Kindesalter. Frankf. Z. Path. **41**, 317 (1931). — Klementson: Zit. nach M. Klein. — Klemperer, P. and S. Otani: Malignant Nephrosklerosis (Fahr). Arch. of Path. **11**, 60 (1931). — Klinger, H.: Grenzformen der Periarteriitis nodosa. Frankf. Z. Path. **42**, 455 (1931). — Koch, F.: Vergleichende klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen zum Morbus Brightii, Teil I—IV. Krkh.forsch. **4**, 177, 321 (1927); **5**, 167 (1927); **5**, 426 (1927). — Klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen zum Morbus Brightii. Z. klin. Med. **115**, 54 (1931). — Koch, Walter: Provinzielle Ausbreitung und Charakter der Arteriosklerosen im röntgen-anatomischen Bilde. Verh. dtsch. path. Ges. **1928**, 478. — Kroetz, Ch.: Zur Klinik der Periarteriitis nodosa. Dtsch. Arch. klin. Med. **135**, 311 (1921). — Krompecher, St.: Die Entwicklung der elastischen Fasern des Bindegewebes. Verh. anat. Ges. **39**, 49 (1931). — Kutschera-Aichbergen, H.: Die morphologische und die klinische Differentialdiagnose der genuinen Schrumpfniere. Z. klin. Med. **124**, 202 (1933). — Lange, F.: Studien zur Pathologie der Arterien, insbesondere zur Lehre von der Arteriosklerose. Virchows Arch. **248**, 463 (1924). — Letterer, E.: Über epitheliale und mesodermale Schleimbildung in ihrer Beziehung zur schleimigen Metamorphose und schleimigen Degeneration. Leipzig: S. Hirzel 1932. — Lichtwitz, L.: Die Praxis der Nierenkrankheiten, 2. Aufl. Berlin 1925. — Klinische Chemie, 2. Aufl. Berlin 1930. — Löhlein, M.: Zur vasculären Nierensklerose I, II, III. Med. Klin. **1916**, Nr 28, 33, 40. — Über Schrumpfnieren. Beitr. path. Anat. **63**, 570 (1916). — Erwiderung auf Th. Fahrs Aufsatz: Über maligne Nierensklerose. Zbl. Path. **28**, Nr 9 (1917). — Zur Nephrocirrhosis arteriolosclerotica. Med. Klin. **1917**, Nr 26. — Lubarsch, O.: Über die pathologischen Ablagerungen, Speicherungen und Ausscheidungen in den Nieren. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 6, Teil 1. Berlin: Julius Springer 1925. — Pathologische Anatomie der Milz. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 1, Teil 2. Berlin 1926. — Machwitz, H. u. M. Rosenberg: Zur Klinik der „vasculären Schrumpfniere“. Münch. med. Wschr. **1916**, Nr 39, 40, 41. — Kritisches Referat über die Methoden der funktionellen Nierenuntersuchung. Berl. klin. Wschr. **1917**, Nr 16/17. — Marchand, F.: Über einen Fall von sporadischem Kretinismus und Myxödem mit fast totaler Aplasie der Schilddrüse. Münch. med. Wschr. **1906**, 1440. — Die Störungen der Blutverteilung. Handbuch der allgemeinen Pathologie von Krehl u. Marchand, Bd. 2. Leipzig 1912. — Masugi, M.: Über das Wesen der spezifischen Veränderungen der Niere und der Leber durch das Nephrotoxin bzw. das Hepatotoxin. Beitr. path. Anat. **91**, 82 (1933). — Matsumo, G.: Über Wandveränderungen der kleinen Milzarterien. Virchows Arch. **240**, 69 (1922). — Matthias, E.: Fleckmilz. Zbl. Path. **35**, 8 (1924/25). — Meuret, W.: Zur Pathogenese der sog. Fleckmilz. Beitr. path. Anat. **73**, 525 (1925). — Meyer, Erich: Über Entwicklungsstörungen der Niere. Virchows Arch. **173**, 209 (1903). — Meyer, Oscar: Über die Veränderungen und Bedeutung entzündlicher Gefäßveränderungen in den Nieren, mit besonderer Berücksichtigung der Glomerulitis, der sekundären und genuinen Schrumpfnieren. Verh. dtsch. path. Ges. **1923**. — Möllendorff, W. v.: Einige Beobachtungen über den Aufbau des Nierenglomerulus.

Z. Zellforsch. **6**, 441 (1927). — Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 7, Teil 1. Berlin 1930. — *Philipp Stöhrs* Lehrbuch der Histologie, 22. Aufl. Jena 1930. — *Murphy, F. D.* and *J. Grill*: Arch. int. Med. **46**, 75 (1930). — *Mylius, C.*: Funktionelle Veränderungen am Gefäßsystem der Netzhaut. Berlin: S. Karger 1928. — *Nauheim, S.*: Zur Kenntnis der Periarteriitis nodosa. Frankf. Z. Path. **36**, 32 (1928). — *Neuburger, K.*: Beiträge zur Histologie, Pathogenese und Einteilung der arteriosklerotischen Hirnerkrankung. Veröff. Kriegs- u. Konstit.-path. **1930**, H. 26. — *Nicod, J.-L.*: Les nécroses de la rate dans les néphrites chroniques urémiques. Ann. d'Anat. path. **7**, 1029 (1930). — *Noorden, L. v.*: Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, Bd. 2. Berlin 1907. — *Oppenheim, F.*: Über den hämorrhagischen Niereninfarkt der Säuglinge; eine anatomischer Beitrag zum Kapitel der toxischen Capillarwandschädigung. Z. Kinderheilk. **1920**. — *Paffrath, K.*: Über die als „Kombinationsform“ bezeichnete Nierenerkrankung. Inaug.-Diss. Marburg 1916. — *Patrassi, G.*: In l'essenza della cosiddetta nefrosclerosi maligna (*Fahr*). Arch. ital. Urol. **8**, 239 (1931). — Über die durch Diphtherietoxin experimentell hervorgerufene umschriebene Glomerulonephritis (mit besonderer Berücksichtigung der Rolle der Deckzellen der *Malpighischen* Körperchen). Krkhforsch. **9**, 340 (1932). — *Peckelharing, C. A.*: Über Endothelwucherung in Arterien. Beitr. path. Anat. **8**, 245 (1890). — *Pick, E. P.* u. *F. Pineles*: Untersuchungen über die physiologisch wirksame Substanz der Schilddrüse. Z. exper. Path. u. Ther. **7**, 518 (1910). — *Rake, Geoffrey*: Multiple infarcts and necroses of the spleen (Fleckmilz). Amer. J. Path. **8**, 107 (1932). — *Ranke, O.*: Neue Kenntnisse und Anschauungen von dem mesenchymalen Syncytium und seinen Differenzierungsprodukten. Heidelberg. Akad., Math.-naturwiss. Kl. B, Jg. 1913, 3. Abh. — Zur Theorie mesenchymaler Differenzierungs- und Imprägnationsvorgänge. Heidelberg. Akad., Math.-naturwiss. Kl. B, Jg. 1914, 2. Abh. — *Ribbert, H.*: Über die Genese der arteriosklerotischen Veränderungen der Intima. Verh. dtsh. path. Ges. **8**, 168 (1904). — Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie, 4. Aufl. Leipzig 1911. — Die Arteriosklerose. Dtsch. med. Wschr. **1918**, Nr 35. — *Richter, E.*: Kurzer Beitrag zur Frage der Organsyphilis. Virchows Arch. **268**, 652 (1928). — *Ricker, G.*: Antikritisches zu *Joseph Tannenberg*s drei Ansätzen über 1. Das Stufengesetz; 2. Die Stase; 3. Die Leuko- und Erythrodiapedese. Frankf. Z. Path. **33**, 45, 428 (1926). — Sklerose und Hypertonie der innervierten Arterien. Berlin: Julius Springer 1927. — *Röhrer, H.*: Pathologisch-anatomische und histologische Studien bei akuter Schweinepest, insbesondere an Leber und Niere. Virchows Arch. **284**, 203 (1932). — *Rössle, R.*: Beiträge zur Kenntnis der gesunden und der kranken Bauchspeicheldrüse. Beitr. path. Anat. **69**, 163 (1921). — Wachstum und Altern. München 1923. — Referat über Entzündung. Verh. dtsh. path. Ges. **19**, 18 (1923). — Die Bedeutung von Transplantationsversuchen für die Entzündungslehre. Zbl. Path. **33**, 364 (1923). — Wachstum der Zellen und Organe, Hypertrophie und Atrophie. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, herausgeg. von *Bethe, v. Bergmann, Embden, Ellinger*, Bd. 14, I. Berlin 1926. — Zum Formenkreis der rheumatischen Gewebsveränderungen, mit besonderer Berücksichtigung der rheumatischen Gefäßentzündungen. Virchows Arch. **288**, 780 (1933). Allergie und Pathergie. Klin. Wschr. **1933**, Nr 15. — *Roth, Ernst*: Über Schrumpfen ohne Arteriosklerose. Virchows Arch. **188**, 527 (1907). — *Roth, W.*: Die Arteriosklerose. Klin. Wschr. **1925**, 30. — *Rühl, A.*: Wieweit ist der genuine arterielle Hochdruck anatomisch bedingt? Dtsch. Arch. klin. Med. **156**, 129 (1929). Über die Gangarten der Arteriosklerose. Veröff. Kriegs- u. Konstit.-path. **1929**, H. 21. *Scholz, W.*: Klinische und anatomische Untersuchungen über den Kretinismus. Berlin: Hirschfeld 1906. — *Schröder, K.*: Über die Thrombose der Nierenvenen. Virchows Arch. **262**, 634 (1926). — *Schultz, A.*: Über einen Fall von Athyrosis congenita (Myxödem), mit besonderer Berücksichtigung der dabei beobachteten Muskelveränderungen. Virchows Arch. **232**, 302 (1921). — Über die Chromotropie

des Gefäßbindegewebes in ihrer physiologischen und pathologischen Bedeutung, insbesondere ihre Beziehungen zur Arteriosklerose. Virchows Arch. **239**, 415 (1922).  
*Schwalbe, A.*: Beitrag zur Kenntnis des elastischen Gewebes. Z. Anat. u. Entw.-gesch. **2**. — *Schwartz, Ph.*: Die Arten der Schlaganfälle des Gehirns und ihre Entstehung. Monographien Neur. **1930**, H. 58. — *Semsroth, K. u. R. Koch*: Über Gefäßläsionen bei Allgemeininfektionen. Krkh.forsch. **8**, 191 (1930). — *Siegmund, H.*: Gefäßveränderungen bei chronischer Streptokokkensepsis (Sepsis lenta). Z. Path. **35**, 27 (1924). — Über einige Reaktionen der Gefäßwände und des Endokards bei experimentellen und menschlichen Allgemeininfektionen. Verh. dtsh. path. Ges. **1925**. — Einfache Entzündungen des Darmrohres. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 4, Teil 3. Berlin 1929. — Veränderungen des Herzens und der Gefäßwände bei septischem Scharlach. Verh. dtsh. path. Ges. **1931**, 231. — *Sjövall, E.*: Über die anatomischen Formen der Nephrosklerose. Acta med. scand. (Stockh.) **65**, 484 (1927). — Some observations on Nephrosclerosis. Acta path. scand. (Københ.) **5**, 136 (1928). — *Ssobolew, L. W.*: Über die Cirrhosen der Gefäßwand. Frankf. Z. Path. **13** (1913). — *Ssolowjew, A.*: Über die Zwischensubstanz der Blutgefäßwand. Virchows Arch. **241**, 1 (1923). — Über das Verhalten der Zwischensubstanz der Arterienwand bei Atherosklerose. Virchows Arch. **250**, 359 (1924). — Experimentelle Untersuchungen über die chromotrope Grundsubstanz der Arterienwand. Virchows Arch. **261**, 253 (1926). — *Staemmler, M.*: Die Entstehung der arteriosklerotischen Schrumpfnieren. Beitr. path. Anat. **85**, 241 (1930). — Über pyelonephritische Schrumpfnieren. Münch. med. Wschr. **1932**, 2005.  
*Stern, M.*: Über einen besonders akut verlaufenen Fall von Arteriolonekrose der Nieren mit dem makroskopischen Bilde der „großen bunten Niere“. Virchows Arch. **251**, 718 (1924). — *Sternberg, B.*: Arch. int. Med. **44**, 272 (1929). — *Stoeckenius, W.*: Akute Ausbreitung frischer Syphilis im Körper des Erwachsenen. Arch. f. Dermat. **135**, 377 (1921). — Beobachtungen an Todesfällen bei frischer Syphilis. Beitr. path. Anat. **68**, 185 (1921). — Über fast vollständige doppelseitige Nierenrindennekrose bei Diphtherie. Beitr. path. Anat. **69**, 373 (1921). — *Stoerk, O.*: Beitrag zur Nierenpathologie. Verh. dtsh. path. Ges. **15**, 222 (1912). — *Studnicka, F. C.*: Über einige Grundsubstanzgewebe. Anat. Anz. **31**, 497 (1907). — Die Organisation der lebendigen Masse. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, herausgeg. von v. Möllendorff, Bd. 1, Teil 1. Berlin 1929. — *Tannenberg, J.*: Experimentelle Untersuchungen über lokale Kreislaufstörungen. Frankf. Z. Path. **31**, 173, 182, 285, 385 (1925). — *Tannenberg, J. u. B. Fischer*: Gefäßnerven und lokale Kreislaufstörung. Frankf. Z. Path. **33**, 91, 454 (1926). — *Tannenberg, J. u. B. Fischer-Wasels*: Die lokalen Kreislaufstörungen. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 7, 2. Hälfte. Berlin 1927. — *Torhorst, H.*: Die histologischen Veränderungen bei der Sklerose der Pulmonalarterien. Inaug.-Diss. Marburg 1904. — *Tritchkowitz, J.*: Documents concernant l'action de l'autolyse sur le tissu élastique. C. r. Soc. Biol. Paris **87**, 1135 (1922). — *Tschilikin, W. J.*: Über Veränderungen im Gefäßsystem bei der kardio-vasculären Form von chronischer Sepsis. Krkh.forsch. **8**, 443 (1930). — *Tschistowitsch, Th.*: Die Verödung und hyaline Entartung der Malpighischen Körperchen der Niere. Virchows Arch. **171**, 243 (1903). — *Virchow, R.*: Thrombose und Embolie. Gefäßentzündungen und septische Infektion. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin, 2. Aufl., Hamm 1862. — *Voigts, H.*: Der Aufbau der normalen Aorta und die an den einzelnen Bestandteilen derselben auftretenden regressiven Veränderungen. Inaug.-Diss. Marburg 1904. — *Volhard, F.*: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen (*Brightsche Krankheit*). Handbuch der inneren Medizin, Bd. 3, 2 III. Berlin 1918. — Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von v. Bergmann u. Staehelin, Bd. 6. Berlin: Julius Springer 1931. — *Volhard, F. u. Th. Fahr*: Die *Brightsche Nierenkrankheit*. Berlin: Julius Springer 1914. — *Wegelin, C.*: Schilddrüse. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und

Histologie, herausgeg. von *Henke* u. *Lubarsch*, Bd. 8. Berlin 1926. — *Werthemann, A.*: Über den Aufbau der Blutgefäßwand in entzündlichen Neubildungen, insbesondere in Pleuraschwarten. *Virchows Arch.* **270**, 605 (1928). — *Westphal, K.*: Die paradoxe Gefäßreaktion auf Abschnürung bei arteriellem Hochdruck. *Z. klin. Med.* **101**, 545 (1925). — *Willton, A.*: Die Fleckmilz und ihre Pathogenese. *Frankf. Z. Path.* **31**, 110 (1925). — *Wöhlisch, E.*: Die Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung. *Erg. Physiol.* **28**, 443 (1929). — *Wohlwill, F.*: Über die nur mikroskopisch erkennbare Form der Periarteriitis nodosa. *Virchows Arch.* **246**, 377 (1923). — *Wolff, E.*: Elastica und Pseudoelastica der großen Arterien. *Virchows Arch.* **270**, 37 (1928). — *Wolff, K.*: Grundlagen zu dem Problem der spontanen apoplektischen Hirnblutungen. *Beitr. path. Anat.* **89**, 249, 487 (1932). — Über die Ursachen der sog. spontanen Aortenerreißungen. *Virchows Arch.* **289**, 1 (1933). — *Würth, W.*: Über die Bedeutung der Arteriosklerose für die Entstehung urämischer Nekrosen. *Virchows. Arch.* **284**, 175 (1932).

---