

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Köln
[Direktor: Professor Dr. Leupold].)

Harnstoffablagerung im Gehirn bei Diphtherie¹.

Von
W. Müller.

(Eingegangen am 11. Februar 1936.)

Im Rahmen von Untersuchungen, die (teilweise auf Anregung von Professor *de Crinis*) über Hirnschwellungsfragen vorgenommen wurden, ergaben sich bei einer größeren Anzahl von Todesfällen an toxischer Diphtherie Befunde, über die hier berichtet werden soll. Die zunächst an menschlichen Gehirnen beobachteten Veränderungen konnten dann auch im Tierexperiment bestätigt werden.

Bei einigen Fällen von hochgradiger Hirnschwellung bei toxischer Diphtherie, über die an anderer Stelle von *W. Müller* und *Jacoby* berichtet wird, wurde zur histochemischen Feststellung des Harnstoffgehaltes des Gehirns die Xanthylreaktion auf Harnstoff am Schnittpräparat ausgeführt. Hierbei kommt es zu einer Ausfällung von Dixanthylharnstoffkristallen im Gewebe. Die von *Stübel* in die histologische Technik eingeführte Reaktion wurde von *Oestreicher* in die Pathohistologie übernommen und wird von ihm als eine sehr brauchbare Möglichkeit zur Differentialdiagnose unklarer Urämiefälle dargestellt. Dieser Ansicht schließt sich späterhin *Laves* an.

Zur näheren Informierung über Einzelheiten der Methode und ihre chemischen Grundlagen sei auf die ausführliche Arbeit von *Oestreicher* verwiesen. Wir möchten hier nur auf einige auch schon von *Oestreicher* erwähnte Fehlermöglichkeiten hinweisen, die unseres Erachtens zu wenig berücksichtigt werden. *Schmorl* lässt sie zum Beispiel in seinen „Untersuchungsmethoden“ unbeachtet. Die wesentlichste Fehlerquelle, die bei mangelnder Erfahrung mit der Methode zu großer Irreführung in der Beurteilung des Harnstoffgehaltes führen kann, liegt darin, daß die Krystallausfällung sich im wesentlichen nur in den oberflächlichen Schichten des mit Xanthylreisessiglösung behandelten Blocks abspielt. Schneidet man nun lediglich die oberflächlichsten Schichten, so kann es sein, daß man in Fällen, bei denen die Harnstoffablagerung verhältnismäßig gering ist, doch im ganzen Präparat Dixanthylharnstoffkristalle findet, während in etwas tiefer gelegten Schnitten nur in den Randpartien eine mäßige Ablagerung vorhanden ist. Diese Fehlerquelle läßt sich dadurch ausschließen, daß die dünnen Blöcke immer möglichst in gleicher Tiefe geschnitten werden oder noch besser dadurch, daß jeweils aus einem Block sowohl oberflächliche als auch tiefer gelegene Schnitte betrachtet werden. — Vor Verarbeitung des frischen Materials muß weiterhin streng darauf geachtet werden, daß die betreffenden Gewebsstücke nicht mit einer Fixierungsflüssigkeit oder mit Wasser in Berührung kommen. Ein vorheriges Abspülen der Gewebsstücke, die zur Untersuchung kommen sollen, ist unbedingt zu vermeiden.

¹ Ausgeführt mit Unterstützung der Hochhausstiftung der med. Fakultät an der Universität Köln.

Wir untersuchten in 15 Fällen von toxischer Diphtherie, die zwischen dem 3. und 14. Krankheitstag gestorben waren, Hirnrinde, Marksubstanz und teilweise auch Abschnitte des Hirnstammes auf ihren Gehalt an Harnstoff. Hierbei ergab sich, daß in diesen sämtlichen Fällen, unter denen sich 6 mit einer anatomisch nachgewiesenen starken Hirnschwellung fanden, histochemisch eine Harnstoffretention in Ausmaßen nachweisbar war, wie sie nach *Oestreicher* als typisch lediglich für urämische Krankheitsbilder auftreten soll. Schon makroskopisch zeigten die Schnittpräparate den von *Oestreicher* beschriebenen weißlich-gelblichen Saum von dichtstehenden Krystallen, den *Oestreicher* bei seinen Beobachtungen ausschließlich in den Urämfällen fand. Diphtherietodesfälle finden sich in seinem Material nicht. Unsere eigenen Beobachtungen zeigten weder klinisch Anzeichen für das Vorliegen einer renalen Urämie, noch fanden sich anatomisch und histologisch Veränderungen im Bereich der Ausscheidungsorgane, die die Vermutung einer Urämie naheliegend erscheinen ließen. Die Nieren zeigten lediglich eine nicht sehr ausgedehnte feintropfige tubuläre Verfettung, aber nie das Bild einer schweren Nephrose oder entzündliche Veränderungen.

Diese Ergebnisse unterzogen wir einer Nachprüfung im Tierexperiment. Im ganzen kamen 24 Meerschweinchen zur Untersuchung. Eine Gruppe von 6 Tieren wurde mit wenig virulenter Diphtherie geimpft, so daß die Tiere nicht spontan zugrunde gingen. Sie wurden nach 4 Tagen mit Äther getötet. Die Injektionsstelle zeigte eine entzündliche Reaktion mit umschriebener Nekrose. Organveränderungen, insbesondere Nebennierenblutungen fehlten. Die histochemische Untersuchung der Gehirne mit der Xanthydrolyreaktion ergab einen praktisch völlig negativen Befund. Es konnte keine Harnstoffablagerung nachgewiesen werden. Zur weiteren Kontrolle wurden 2 Tiere ohne jegliche Vorbehandlung untersucht. Sie zeigten nur ganz geringe Ablagerungen von Dixanthyl-harnstoffkrystallen entsprechend Befunden, die *Oestreicher* bei einer Katze und bei einer Ratte erhoben hat. Weitere 4 Tiere wurden mit Stämmen von schwer toxischen Diphtheriefällen geimpft, so daß die Tiere innerhalb von 30—40 Stunden spontan zugrunde gingen. Die Sektion zeigte die typischen Befunde, wie Nekrosen an den Injektionsstellen und ausgedehnte Nebennierenblutungen. Die restlichen 14 Tiere verdanke ich dem Entgegenkommen der Universitätskinderklinik. Die Tiere waren aus anderen Gesichtspunkten heraus ebenfalls mit Stämmen von toxischer Diphtherie geimpft und starben spontan zwischen 24 und 78 Stunden. Auch sie zeigten den für den Diphtherietod typischen Sektionsbefund. Im Gegensatz zu den nicht vorbehandelten Kontrolltieren und den nicht spontan gestorbenen Diphtherietieren zeigt die Gehirnuntersuchung dieser spontan gestorbenen Tiere eine ganz hochgradige histochemisch nachweisbare Harnstoffretention, die ganz den Befunden bei der menschlichen Diphtherie entsprach.

Von den Versuchstieren wurden Nieren und Leber ebenfalls histologisch untersucht. In keinem Falle fanden sich morphologische Veränderungen, die die Annahme einer nephrogenen Urämie gerechtfertigt hätten. Entzündliche Erscheinungen fehlten völlig. Degenerative Veränderungen im Sinne einer schweren Nephrose fanden sich ebenfalls nicht. Das Fettpräparat zeigte lediglich eine mäßige bis mittlere feintropfige tubuläre Verfettung vorwiegend der geraden Harnkanälchen.

Es erhebt sich die Frage nach Ursache und etwaiger Bedeutung dieser Harnstoffablagerungen bei der toxischen Diphtherie.

Bei Durchsicht des Schrifttums fand sich, daß *Chalier* und seine Mitarbeiter von klinischer Seite aus auf eine starke Harnstoffvermehrung im Blut bei einer großen Anzahl von toxischen Diphtheriefällen hingewiesen hatten. Sie gehen auf Grund ihrer Erfahrungen an größerem Material sogar soweit, daß sie eine starke Erhöhung des Blutharnstoffes (bei Werten von über 0,5 g auf 1 Liter) bei Beurteilung der Prognose der toxischen Diphtherie als ein sehr ungünstiges Zeichen auffassen. Nach den Untersuchungen von *Oestreicher* geht die histochemisch nachweisbare Harnstoffablagerung in den Geweben etwa parallel der Blutharnstoffkonzentration. Die von *Chalier* gefundene starke Erhöhung der Blutharnstoffkonzentration und unsere auf histochemischem Weg ermittelten Befunde einer starken Harnstoffretention im Nervensystem bei demselben Krankheitsbild sprechen ebenfalls in diesem Sinne.

Chalier und seine Mitarbeiter führen diese Harnstofferhöhung im Blut auf schwere „nachweisbare Nierenschädigungen“ zurück und betrachten sie als Ausdruck einer Insuffizienz der Ausscheidungsorgane. Aus diesem Grund stellen sie in der klinischen Betrachtungsweise der toxischen Diphtherie die Nieren in den Vordergrund. Dieser Anschauung widersprechen unsere Befunde sowohl bei den menschlichen Diphtheriefällen als auch bei den experimentellen Meerschweinchendiphtheriefällen. Es fand sich lediglich eine mehr oder weniger starke einfache tubuläre Verfettung der Nieren, aber nirgends eine anatomisch faßbare, so schwere Nierenschädigung, daß die Annahme einer Insuffizienz in Ausmaßen gerechtfertigt wäre, die zu einer solch starken Harnstoffretention führen könnte. Es muß hier eher an ein Überangebot von Harnstoff infolge der erhöhten Stoffwechseltätigkeit bei der malignen Diphtherie gedacht werden. Es handelte sich dann um eine Form von „extrarenaler Harnstoffretention“, wobei der Ausdruck extrarenale Urämie bewußt vermieden wird, da sich klinisch und anatomisch keine sonstigen Zeichen für das Vorliegen einer Urämie fanden.

Auf die Bedeutung der extrarenalen Urämie überhaupt hat besonders der Straßburger Kliniker *Blum* mit seinen Mitarbeitern hingewiesen. *Jung* hat im Anschluß daran ein klinisch kasuistisches Material von 46 Fällen von extrarenaler Urämie mitgeteilt. Nach *Blum* kommt es zu solchen starken extrarenalen Harnstoffsteigerungen im Blut infolge

Chlorverarmung, und *Blum* betrachtet diese Harnstoffzunahme als Abwehrmaßnahme des kochsalzverarmten Körpers. Der Verlust des wichtigsten sauren Ions führe zum Anstieg anderer osmotisch wirkender Substanzen, in diesem Falle des Harnstoffes.

Die Rolle der Harnstoffretention für das Gewebe allgemein ist umstritten. Bei Gewebsatmungsuntersuchungen fand *Kisch*, daß biologische Wirkungen des Harnstoffgehaltes auch bei nur mäßiger Steigerung der Harnstoffkonzentration im Blut als höchstwahrscheinlich vermutet werden müssen. Die Untersuchungen von *Binet*, *Arnaudet* und *Marquis* ergaben, daß geringe Mengen von Harnstoff die Gewebsatmung nicht hemmen, daß bei höherer Konzentration dagegen eine sehr deutliche Atmungshemmung im Gewebe eintritt. Diese Untersuchungen zeigen, daß die oft angenommene „Harmlosigkeit“ des Harnstoffes sicher nicht richtig ist. Er spielt im kolloidalen Zustand der Gewebsmaterie sicher eine Rolle. Auf etwaige Zusammenhänge zwischen Harnstoffretention und Hirnschwellung, die ganz allgemein im Gegensatz zum Hirnödem als kolloidale Zustandsänderung der Gehirnmaterie aufgefaßt werden muß (*Reichardt*, *Spatz*, *Ostertag*, *de Crinis*, *W. Müller* u. a.), sei hier nur hingewiesen. Hierauf wird an anderer Stelle von *de Crinis* und *W. Müller* näher eingegangen werden. Hier sollen lediglich die auf histochemischem Weg gewonnenen Beobachtungen der Harnstoffretention im Hirngewebe bei der toxischen Diphtherie ohne Urämie mitgeteilt werden mit dem Hinweis auf die von klinischer Seite festgestellte und prognostisch ungünstig zu wertende Azotämie bei der malignen Diphtherie.

Unsere Befunde ergeben einen gewissen Gegensatz zu *Oestreicher* und *Laves* insofern, als die Xanthydrolyreaktion am Gewebsschnitt, insbesondere an Gehirnmaterial, auch bei sehr stark positivem Ausfall unseres Erachtens nicht mit Sicherheit auf das Vorliegen einer echten Urämie schließen läßt, zumindest nicht einer als sicher renal anzusprechenden Urämie. Die Methode zeigt eine vorhandene starke Harnstoffretention an, die aber auch extrarenal bedingt sein kann und die sich z. B. bei der toxischen Diphtherie findet ohne sonstige Anzeichen für eine Urämie.

Auf Grund unserer histologischen Befunde an den Nieren sowohl der Versuchstiere als auch der menschlichen Diphtheriefälle erscheint uns die Annahme *Chaliers*, daß die Veränderungen der Nieren die maßgebende Rolle bei dem ungünstigen Ausgang der toxischen Diphtherie spielen, zu weitgehend. Wir müssen die starke Harnstoffretention auf extrarenal bedingte Stoffwechselstörungen zurückführen, die z. B. bei der schweren toxischen Diphtherie in einem erhöhten Angebot an Eiweißabbaustoffen zu suchen wären.

Zusammenfassung. Bei histochemischen Untersuchungen an Gehirnen von Todesfällen bei toxischer Diphtherie, die mit der Xanthydrolyreaktion vorgenommen wurden, fand sich eine hochgradige Harnstoff-

retention, wie sie bisher lediglich bei echter Urämie beschrieben war. Im Meerschweinchenversuch ergaben sich die gleichen Verhältnisse. Diese histochemisch erhobenen Befunde der Harnstoffretention im Gehirngewebe bei der malignen Diphtherie stimmen mit der von klinischer Seite festgestellten Erhöhung der Blutharnstoffkonzentration bei der malignen Diphtherie überein. Wir fassen diese Harnstoffretention aber im Gegensatz zu der von klinischer Seite vertretenen Anschauung als eine vorwiegend extrarenale auf, da schwerere Veränderungen an den Nieren nicht nachweisbar waren und sonstige Zeichen für das Vorliegen einer Urämie ebenfalls fehlten.

Schrifttum.

- Binet, Arnaudet et Marquis:* Presse méd. **1932**, 709. — *Blum:* Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **46** (1930). — *Chalier et Samari:* Sang **8**, 269 (1934). — *Crinis, de:* Humorale Konstitution. Handbuch der Biologie der Person. — *Jung:* Z. klin. Med. **118**, 546 (1931). — *Kisch:* Biochem. Z. **271**, 58 (1934). — *Laves:* Wien. klin. Wschr. **1928 II.** — *Müller, W.:* Zur Histochemie des Harnstoffs. Wiss. med. Ges. Univ. Köln. Ref. Klin. Wschr. **1935**, 1303. — *Müller, W. u. Jacoby:* Klin. Wschr. **1936.** — *Oestreicher:* Virchows Arch. **257**, 614 (1925). — *Reichardt:* Hirndruck, Hirnerschütterung, Shock. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie von *Bethe-Emden*, Bd. 10. — *Schmorl:* Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. — *Spatz:* Arch. f. Psychiatr. **88** (1930). — *Stübel:* Anat. Anz. **54** (1921).
-