

(Aus dem Pathologischen Institut der Hansischen Universität Hamburg
[Direktor: Prof. Dr. Fahr].)

Über die Arteriolensklerose in Niere und Milz und ihre Beziehungen zur Blutdrucksteigerung.

Von

Dr. Karl Seriba,

Assistent am Institut.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 3. Juli 1937.)

Unter den zahlreichen geklärten und ungeklärten Fragen über das Hypertonieproblem hat die Teilfrage über die Beziehungen zwischen der Arteriolensklerose der Nieren und der Blutdrucksteigerung seit langem eine wichtige Rolle gespielt und zu einem erheblichen Widerstreit der Meinungen geführt. Während auf der einen Seite namentlich von Klinikern, aber auch von Pathologen die Ansicht vertreten wird, daß die Arteriolensklerose der Nieren stets als Folge einer vorher aufgetretenen, meist essentiellen Hypertonie zu betrachten ist, hat vor allem *Fahr* in zahlreichen Arbeiten immer wieder einen Standpunkt vertreten, der sich wesentlich von der eben genannten Ansicht unterscheidet. Hinsichtlich näherer Einzelheiten aus der Literatur über die obige strittige Frage sei auf die Abhandlungen von *Fahr* über die Pathologische Anatomie des Morbus Brightii im Handbuch von *Henke* und *Lubarsch*, sowie auf einige neuere Arbeiten verwiesen. Wie *Fahr* hier ausführt, wird man den Tatsachen nach dem heutigen Stand der Erkenntnis am besten in der Weise gerecht, daß man zwei verschiedene Möglichkeiten für das Zustandekommen der Hypertonie und ihr Verhältnis zur Arteriolensklerose unterscheidet:

1. Die sog. essentielle Hypertonie, für deren Zustandekommen stets außerhalb der Nieren liegende, oft unbekannte Ursachen verantwortlich zu machen sind. An den Nierengefäßen können zunächst jegliche Veränderungen fehlen, doch entwickelt sich nicht selten im Laufe der Zeit eine mehr oder weniger hochgradige und diffuse Arteriolensklerose, die ihrerseits, wenn sie genügende Ausdehnung erreicht hat, einer nunmehr renalbedingten Blutdrucksteigerung zur Grundlage dient. Essentielle Hypertonie und Arteriolensklerose sind dabei nebeneinander ohne gegenseitige ursächliche Abhängigkeit entstanden. Immerhin ist es berechtigt, der Blutdrucksteigerung beim Zustandekommen der Arteriolensklerose eine gewisse unterstützende Rolle zuzuerkennen. Es entsteht somit ein Circulus vitiosus, bei dem sich essentielle Hypertonie und Arteriolensklerose überschneiden. Hieraus ergibt sich jedoch keineswegs die

Berechtigung, die Arteriolensklerose schlechthin als eine Folge der essentiellen Hypertonie zu betrachten, sondern man muß

2. das Vorkommen einer selbständigen primären Nierenarteriolensklerose anerkennen, die, wenn sie einen entsprechenden Grad und Ausdehnung besitzt, zu einer renalen, kompensatorischen Blutdrucksteigerung führt und zugleich die wesentlichste, das morphologische Bild der benignen Nephrosklerose beherrschende Gefäßveränderung darstellt.

Die Begründung für diese Auffassung ergibt sich in der Hauptsache aus folgenden Tatsachen:

1. Die Nierenarteriolensklerose ist nicht Teilerscheinung einer allgemeinen Arteriolensklerose, sondern es sind für ihr Zustandekommen, wie auch in anderen häufiger an diesen Arterienveränderungen beteiligten Organen, in der Hauptsache örtliche Bedingungen entscheidend. Weitaus am frühesten, häufigsten und stärksten wird Arteriolensklerose in der Milz gefunden, für deren Bevorzugung besondere örtliche Verhältnisse maßgebend sein müssen, wie unten noch näher ausgeführt wird. Nächstdem ist Arteriolensklerose besonders oft in den Nieren nachweisbar, nicht selten ferner im Pankreas, schließlich noch — allerdings in abnehmendem Grad und viel geringerer Häufigkeit — in der Leber, im Gehirn und einigen anderen Organen. Sehr selten und nur geringgradig sind nach *Fahr*, *Herzheimer*, *Jores* u. a. selbst bei Hypertonikern die Arteriolen der Haut und der quergestreiften Muskulatur an einer Arteriolensklerose beteiligt; die letztere Beobachtung hat aus unserem Institut neuerdings wieder eine Bestätigung durch Untersuchungen von *Schmidt* erfahren. Ferner seien in diesem Zusammenhang die von *Fahr* mitgeteilten Verhältnisse an Niere und Nierenkapsel erwähnt; an letzterer wird selbst bei hochgradiger Arteriolensklerose der Nieren mit Hypertonie und Hypertrophie der linken Herzkammerwand eine Arteriolensklerose so gut wie stets vermißt, ein weiteres Moment, das eine deutliche Sprache gegen eine Überschätzung der Rolle spricht, die der Hochdruck für die Entstehung der Arteriolensklerose spielt.

2. Von zahlreichen Untersuchern — auch Anhängern der Meinung, eine Arteriolensklerose sei die Folge einer vorangehenden Blutdrucksteigerung — sind Fälle beschrieben worden, in denen eine zwar nicht diffuse, aber manchmal doch schon recht ausgedehnte Nierenarteriolensklerose ohne Herzhypertrophie und ohne daß jemals eine Blutdrucksteigerung bestand, vorgelegen hat.

3. Es werden immer wieder Fälle beobachtet und beschrieben, für die eine lange bestehende Hypertonie mit erheblicher Linkshypertrophie gesichert ist, ohne daß in der Niere überhaupt eine oder eine wesentliche Arteriolensklerose zu finden ist.

Die tatsächlichen Verhältnisse lassen sich also nicht auf einen so einfachen Nenner bringen, daß man die Arteriolensklerose als Folge der Hypertonie betrachtet, sondern man muß den recht verwickelten Beziehungen zwischen Arteriolensklerose, Blutdrucksteigerung und Hypertrophie der linken Herzkammerwand, wie *Fahr* und in weitgehender Übereinstimmung mit ihm auch *Herzheimer* u. a. betonen, in der oben gekennzeichneten Weise gerecht zu werden versuchen. Für den Einzelfall muß man dabei im Auge behalten, daß die rückblickende Entscheidung unter Umständen nicht möglich sein wird, ob primär eine Blutdrucksteigerung vorhanden war oder nicht. Klar liegen von vornherein die im ganzen selteneren Fälle mit klinisch und pathologisch-anatomisch (durch Linkshypertrophie bei intaktem Klappenapparat und Erhöhung

des relativen Herzgewichtes) gesichertem Hochdruck ohne oder ohne wesentliche Veränderungen der Nierengefäße. Hier ist der Hochdruck unzweifelhaft extrarenaler Natur. Anders steht es bei den häufiger zu beobachtenden Fällen mit Blutdrucksteigerung, Linkshypertrophie und erheblicher oder hochgradiger Nierenarteriolensklerose, bei denen die Gefäßveränderungen ein Hindernis für die Nierendurchströmung darstellen und somit eine Blutdrucksteigerung nach sich ziehen. Selbst wenn es möglich ist, zuverlässige Angaben über die Dauer des Bestehens einer Blutdrucksteigerung zu erhalten — häufig ist dies nicht der Fall, da eine Blutdrucksteigerung an sich viele Patienten nicht gleich zum Arzt und erst recht nicht in die Klinik führt — so ist damit für unsere Fragestellung nicht viel gewonnen. Denn der Befund der fortgeschrittenen Arteriolensklerose, den wir bei der histologischen Untersuchung erheben, sagt nichts Sichereres darüber aus, wie lange die Arteriolensklerose besteht. Der Nachweis, daß die Arteriolensklerose eine selbständige Gefäßveränderung darstellt und nicht der extrarenalen Blutdrucksteigerung unterzuordnen ist, kann daher nur in der oben aufgezeigten, mehr indirekten Weise geführt werden. Und hierin darf man wohl auch die Hauptschwierigkeit sehen, die eine Einigung bisher verhindert und viele zu der Meinung veranlaßt hat, die Arteriolensklerose stets als eine Folge des Hochdruckes zu betrachten. Eine weitere Schwierigkeit besteht wohl darin, daß die Entscheidung, von wann ab man auf Grund des histologischen Bildes und Ausmaßes der Arteriolensklerose diese für die Blutdrucksteigerung verantwortlich machen soll, nicht ganz leicht ist. Auf Grund von Durchströmungsversuchen (*Kimmelstiel*) hat sich ergeben, daß eine passive Behinderung erst bei ausgesprochen hochgradiger Arteriolensklerose mit Zeichen von Parenchymenschäden an den Nieren eintritt. Das funktionelle Verhalten hyalinisierter Nierenarteriolen läßt sich auf obige Weise leider nicht prüfen. Man geht aber wohl mit der Annahme nicht fehl, daß bei Arteriolensklerose schon wesentlich früher eine Verschlechterung der Gefäßfunktion einsetzt, als dies in der passiven Durchströmbarkeit der Nieren zum Ausdruck kommt. Jedoch ergibt sich bei derartigen Gedankengängen, daß dem subjektiven Ermessen des jeweiligen Untersuchers ein gewisser Spielraum bleibt, der sicher einer Klärung der Verhältnisse nicht förderlich ist.

Neben der Arteriolensklerose der Nieren war die der Milz seit den Hinweisen von *Fahr*, *Herzheimer* u. a. auf die besondere Häufigkeit dieser Gefäßveränderung in ihr mehrfach Gegenstand eingehender Untersuchungen.

Es liegen auf breiter Basis stehende statistische Angaben über Häufigkeit und Grad der Milzarteriolensklerose in Beziehung zum Lebensalter und zu Erkrankungen vor, so von *Herzheimer*, *Hesse*, *Matsuura* u. a. Besonders bemerkenswert erscheinen mir hier die Mitteilungen von *Hesse*, die über die Milzarteriolensklerose bei 300 Kindern im Alter von 6 Tagen bis zu 15 Jahren berichtet. Nach ihren Erhebungen kommt eine — allerdings ziemlich geringe — Arteriolensklerose in

der Milz vom 6. Lebensmonat bis zum 3. Lebensjahr in etwa 13—15% der Fälle vor. Im Alter von 3—15 Jahren hat *Hesse* in 67% (!) Arteriolensklerose nachweisen können, eine Zahl, die sich weitgehend den Angaben von *Herzheimer*, *Lubarsch*, *Matsuno* u. a. über die Häufigkeit der Milzarteriolensklerose bei Erwachsenen annähert. — Unter den 67% bei *Hesse* werden 27% als gering, 25% als mittelgradig, 15% als erheblich bezeichnet. Wenn auch die Arteriolensklerose der Milz schon bei Kindern eine recht beachtliche Häufigkeit zu haben scheint, so bleibt sie doch offenbar hinsichtlich ihres Grades und ihrer Ausbreitung gegenüber den Erwachsenen, namentlich der älteren Jahrgänge, deutlich zurück. Übereinstimmend haben *Herzheimer*, *Jores*, *Lubarsch*, *Matsuno*, *Nakonechny* u. a. diese Alterszunahme der Arteriolensklerose in der Milz hervorgehoben, wie sie auch besonders in den Tabellen von *Herzheimer* und *Matsuno* zum Ausdruck kommt. — Hauptsitz der Gefäßveränderung sind die Zentral- und Pinselarterien, seltener und gewöhnlich nur bei stärkeren Graden sind auch die kleinsten Pulpaarterien befallen. Eine geringe Rolle spielt die Beteiligung der Trabekelarterien. — Alle eben genannten Beobachter, ferner *Hesse* und *Hueck* sind sich einig in der Ablehnung bestimmter und eindeutiger Beziehungen zwischen der Milzarteriolensklerose und Erkrankungen irgendwelcher Art. Wenn *Matsuno* glaubt, Arteriolensklerose der Milz sei etwas häufiger und früher in Verbindung mit Tuberkulose und Herzfehlern, so steht dem die Feststellung von *Hesse* entgegen, in deren Material bei Tuberkulose der Prozentsatz einer Arteriolensklerose etwas unter dem Gesamtdurchschnitt liegt. Bei den angegebenen geringfügigen und nicht gleichsinnigen Unterschieden verschiedener Untersucher ist wohl die zufällige Zusammensetzung des Materials von ausschlaggebender Bedeutung. Eine gewisse Häufung der Milzarteriolensklerose ist nach den Angaben von *Hesse*, *Lubarsch*, *Stilling* u. a. bei Diphtherie, Scharlach und Pneumonie zu verzeichnen. Doch liegen diesen Angaben offenbar in der Hauptsache Einzelbeobachtungen zugrunde, während systematische Untersuchungen in dieser Richtung fehlen.

Wenn ich auch der Meinung bin, daß man im Hinblick auf die von *Hesse* selbst bei Kindern festgestellte Häufigkeit einer Milzarteriolensklerose den eben genannten Beobachtungen keine besondere Bedeutung beizumessen braucht, so glaube ich doch, daß unter den später noch zu besprechenden, für das Zustandekommen der Arteriolensklerose ätiologisch in Frage kommenden Faktoren auch die Rolle infektiös-toxischer Schädlichkeiten nicht vernachlässigt werden darf. Die Bevorzugung der Milz, die als Schackenorgan von solchen Schädlichkeiten wohl besonders in Mitleidenschaft gezogen wird, ist von diesem Gesichtspunkt aus nach der Meinung von *Fahr* u. a. durchaus verständlich. Es handelt sich dabei ohne Zweifel um einen der örtlichen, organbedingten Faktoren, die für die Entstehung der Arteriolensklerose überhaupt, wie unten noch näher ausgeführt werden soll, sehr wesentlich sind. Für die Beurteilung der Milzarteriolensklerose bei Kindern sind Beobachtungen von *Hesse* wichtig, die auch bei unnatürlichen Todesfällen diese Gefäßveränderung nachweisen konnte, und zwar sogar bei Kindern, die sehr bald nach dem Unfall (höchstens nach einigen Stunden) gestorben sind.

Auf Grund derartiger Befunde glaubt *Hesse* ähnlich wie *Lubarsch*, der Arteriolensklerose bei 1—5jährigen an Diphtherie, Scharlach oder Verbrennung im Verlauf von 1—2 Tagen zugrunde gegangenen Kindern nachwies, daß eine Arteriolensklerose sehr rasch, unter Umständen in wenigen Stunden entstehen könne. Jedoch

kommt auch *Hesse* bei einem 4jährigen, 2 Stunden nach dem Unfall verstorbenden Mädchen mit Hyalinisierung und Verfettung der Milzarteriolen nicht ohne die Annahme aus, daß die Arteriolensklerose schon vorher vorhanden war.

Vom Standpunkt derer, die mit einer so raschen Entstehung der Hyalinose rechnen, muß man sich fragen, warum nicht stets unter Bedingungen, die erfahrungsgemäß häufig mit Arteriolensklerose einhergehen (z. B. Hypertonie), Hyalinose gefunden wird. Wie oben schon erwähnt, ist es eine bekannte Tatsache, daß auch bei lange bestehender, konstanter und erheblicher Blutdrucksteigerung Hyalinose fehlen oder sehr gering sein kann. Dies läßt sich mit einer raschen Entwicklung der Arteriolensklerose kaum in Einklang bringen.

Im Hinblick auf die eigenartigen, im vorstehenden kurz geschilderten Verhältnisse der Milzarteriolensklerose haben *Fahr*, *Herxheimer*, *Hesse*, *Matsuno* u. a. übereinstimmend die Ansicht vertreten, daß für das Zustandekommen dieser Arteriolensveränderungen in der Milz besondere lokale Verhältnisse entscheidend sein müssen. Neben den oben erwähnten funktionellen Einflüssen toxischer Natur wird namentlich von *Herxheimer* und *Hesse* an eine mechanisch-funktionelle Schädigung der Milzarteriolen gedacht, die vielleicht mit den besonderen Kreislaufverhältnissen der Milz zusammenhängt und sich durch besondere Blutdruckschwankungen oder lokale Blutdruckerhöhung auswirken kann.

Außer den bisher genannten funktionellen Momenten sind in der Ätiologie der Arteriolensklerose dyskratische Zustände und vor allem konstitutionelle Faktoren, auf die ich später noch etwas näher eingehen werde, zu berücksichtigen. Von dem Zusammenwirken dieser Umstände ist die Entstehung der Arteriolensklerose überhaupt, sowie ihr Grad und ihre Lokalisation im Körper, soweit das heute zu übersehen ist, abhängig, und so erklärt sich auch die recht verschiedene Beteiligung der einzelnen Organe an dieser Arteriolensveränderung.

Mit den im vorstehenden besprochenen Verhältnissen steht die Arteriolensklerose in weitgehender Parallel zur sonstigen Arteriosklerose, und es ist trotz gewisser formaler Unterschiede der Befunde an Arterien und Arteriolen entgegen der Meinung mancher durchaus berechtigt, auch die Arteriolensklerose mit den gleichsinnigen Veränderungen an den großen, mittleren und kleinen Arterien in den Gesamtbegriff der Arteriosklerose einzubeziehen, wie dies *Aschoff*, *Fahr* u. a. auch stets getan haben. Und was das Wesen der Veränderungen anlangt, so steht bei der Arteriolensklerose eine primäre Stoffwechselstörung in der Grundsubstanz der Wandung im Vordergrund, die sich in Abhängigkeit von den obigen Faktoren entwickelt.

Den Bericht über das Ergebnis eigener Untersuchungen, der sich in Anbetracht unserer Fragestellung besonders mit quantitativen Verhältnissen befassen wird, möchte ich nun mit einigen kurzen, grundsätzlich wichtigen Angaben über die Morphologie und formale Entstehung der Arteriolensklerose einleiten und daran einige eigene Beobachtungen anknüpfen.

Das histologische Bild der Arteriolensklerose darf als bekannt vorausgesetzt werden. Prinzipielle qualitative Unterschiede lassen sich in den einzelnen Organen nicht nachweisen. Der Sitz der Hyalinisierungen wird heute allgemein in die Intima verlegt; die Media kann in fortgeschrittenen Fällen mit einbezogen werden.

Unsere Kenntnis von der feineren Morphologie und den Anfängen der Arteriolensklerose hat in neuerer Zeit durch die eingehenden Untersuchungen von *Schürmann* und *MacMahon* eine wesentliche Bereicherung erfahren. Sie unterscheiden an der normalen Intima: 1. Faserig-häutig differenzierte Gebilde (Grenzmembran); 2. eine nicht weiter differenzierte Grundsubstanz. Erstere geht in das Capillarengrundhäutchen über. Die Hyalinose der Arteriolen wird nun von *Schürmann* und *MacMahon* als ein Vorgang an den faserig-häutigen Intimabestandteilen (grundhäutchenartig differenzierte Grenzlamelle) sichergestellt und beginnt mit einer örtlichen Verbreiterung des Grundhäutchens. Nach *Hueck* geht den Veränderungen an dem feinen subendothelialen Grundhäutchen eine Auflockerung der innersten Gefäßwandschicht voraus, an die sich eine zur Hyalinisierung führende Einpressung von plasmatischer Flüssigkeit in die so aufgelockerte Intimagrundsubstanz anschließt. *Schürmann* und *MacMahon* halten es für wahrscheinlicher, daß diese Auflockerung sich an der lockeren undifferenzierten Grundsubstanz der Intima abspielt, und daß dieser Vorgang als gleichzeitige, aber andersartige fakultative Begleiterscheinung der Hyalinisierung aufzufassen ist.

Der Fettgehalt hyaliner Arteriolen ist offenbar im ganzen etwas wechselnd. Insbesondere scheinen sich in diesem Punkt die Arteriolen verschiedener Organe nicht ganz einheitlich zu verhalten. So finden sich an hyalinen Arteriolen der Nieren mit ziemlicher Häufigkeit meistens auch erhebliche Fettablagerungen, die, wenn sie auch im ganzen etwas hinter der Hyalinisierung zurückbleiben, deren Grad doch weitgehend parallel entwickelt sind. In der Milz ist selbst bei hochgradiger Arteriolensklerose nicht selten die Verfettung gering oder fehlt ganz, wie sich auch aus den Mitteilungen von *Herxheimer* und *Matsuno* ergibt.

Auch über das Verhalten der *Lamina elastica interna* liegen eine Reihe von beachtenswerten Beobachtungen vor. So findet *Hesse* bei ihrem Material von Kindern gelegentlich an den größeren Milzarteriolen als geringsten Grad einer Hyalinisierung eine Umwandlung der *Lamina elastica interna* in einen breiten, kaum gewundenen Streifen, an dem bei Elasticafärbung eine Aufspaltung der elastischen Bestandteile und zwischen diesen Hyalinablagerung erkennbar ist. Bei halbringförmiger Hyalinisierung ist dabei am Rand oft eine gabelförmige Aufteilung der *Lamina elastica interna* nachzuweisen, deren Hauptmasse an der Grenze zur Media, deren spärlicher Rest subendothial verläuft (vgl. Abb. 1b).

Auch in meinem Material ist der eben beschriebene Befund besonders bei Jugendlichen nicht selten. Selbst in fortgeschrittenen Fällen wird das Hyalin gelegentlich media- und lumenwärts von elastischen Bestandteilen umrahmt. Diese Beobachtungen interessieren im Zusammenhang mit den erwähnten Angaben von *Schürmann* und *MacMahon* über die Beziehungen der Hyalinisierung zu häufig differenzierten Anteilen der Intima. An Arteriolen mit älteren Hyalinisierungen sind die elastischen Bestandteile meist mehr oder weniger weitgehend zugrunde gegangen. So erklärt sich die Feststellung von *Schürmann* und *MacMahon*, daß die elastischen Fasern, soweit solche vorhanden sind, an der äußeren

Begrenzung der Hyalinisierung liegen. An kleineren hyalinisierten Arteriolen sind gewöhnlich überhaupt keine elastischen Fasern zu erkennen.

Sekundäre Veränderungen am Hyalin -- Bildung kollagener oder elastischer Fasern, cellulärer Abbau, organisatorische Vorgänge oder Rückbildungerscheinungen -- werden von allen übereinstimmend völlig vermißt. Schürmann und MacMahon stellen daher fest, daß der einmal erreichte Zustand unverändert bestehen bleibt.

In Anbetracht der strittigen Frage über die Beziehungen zwischen Arteriolensklerose und Blutdrucksteigerung erschien nun eine systematische vergleichende Untersuchung über Häufigkeit und Grad der Arteriolensklerose in Milz und Niere in ihrer Beziehung zur Hypertonie geeignet, zur Klärung der Verhältnisse beizutragen. Eine derartige Untersuchung ist bisher in der Literatur nicht vorhanden.

Dem nun folgenden Bericht liegen 132 Fälle im Alter von 3 Monaten bis zu 82 Jahren zugrunde, darunter 56 Nichthypertoniker und 76 Hypertoniker. Das Material ist so ausgewählt, daß auf der einen Seite besonders die verschiedenen Hypertonieformen (s. unten) vertreten sind; es handelt sich hier naturgemäß in erster Linie um die älteren Jahrgänge. Auf der anderen Seite kam es darauf an, die Verhältnisse bei Nichthypertonikern hauptsächlich bis etwa zum 40. Lebensjahr zu überprüfen. Zur Entscheidung, ob eine Blutdrucksteigerung vorgelegen hat, wurden einerseits Blutdruckmessungen herangezogen, dabei besonders Wert darauf gelegt, möglichst lange zurückliegende Blutdruckwerte zu erhalten, um so einen Anhalt zu gewinnen, wie lange eine Blutdrucksteigerung bestand. Andererseits wurden namentlich Rückwirkungen einer Blutdrucksteigerung auf das Herz, wie Hypertrophie der linken Herzkammerwand und Erhöhung des relativen Herzgewichtes bei intaktem Klappenapparat, zur Sicherstellung einer Blutdrucksteigerung ausgewertet.

Bei der quantitativen Beurteilung der Arteriolensklerose, auf die es in unserem Falle ankommt, ist Grad und Ausbreitung berücksichtigt. In einer beigefügten Tabelle ist Häufigkeit und Ausmaß der Arteriolenveränderungen in Nieren und Milz für Nichthypertoniker und Hypertoniker und nach Lebensjahrzehnten getrennt wiedergegeben. Es war um einen Vergleichsmaßstab zu gewinnen, notwendig, das gesamte Material in Gruppen einzuteilen, für deren Aufstellung folgende Richtlinien erwähnt werden sollen: Alle Fälle mit völlig unveränderten Arteriolen sind in der Gruppe 0 untergebracht. In der Gruppe -- sind an einem mehr oder weniger großen Teil der Arteriolen im ganzen geringfügige Hyalinisierungen nachzuweisen. Es muß hervorgehoben werden, daß in diese Gruppe auch Nieren und Milzen mit ziemlich vereinzelten und an sich geringen Arteriolenveränderungen eingereiht sind, sobald sich morphologisch eine Arteriolenhyalinisierung einwandfrei feststellen ließ. In den folgenden Gruppen nimmt die Arteriolensklerose an Grad und Ausbreitung stets zu: Gruppe +- umfaßt Fälle von mittelgradiger Arteriolen-sklerose, die teilweise auch schon als diffus bezeichnet werden muß;

Ta -

	0—10		11—20		21—30		31—40	
	Niere N H	Milz N H						
0	6	—	3	—	5	—	1	1
+	—	—	2	—	—	—	3	2
++	—	—	1	—	—	4	—	—
+++	—	—	—	—	—	1	—	—
++++	—	—	—	—	—	—	1	1
	—	—	—	—	—	—	—	1

N Nichhypertoniker, H Hypertoniker. Weitere Erklärungen s. Text.

Gruppe $+$ betrifft Fälle hochgradiger, Gruppe $+++$ besonders hochgradiger und diffuser Arteriolensklerose.

Von einer Angabe von Prozentzahlen möchte ich abssehen, da für deren Aufstellung das vorliegende Material viel zu klein ist, und da solche wenigstens für die Milz von *Herzheimer, Hesse, Matsuno* u. a. auf Grund eines großen Materials schon festgelegt wurden. Aus der Tabelle geht hervor, daß in der Milz bereits im 1. und 2. Lebensjahrzehnt recht häufig, dabei nicht einmal nur geringgradige Arteriolensklerose vorkommt. Erhebliche und hochgradige Arteriolensklerose wird im höheren Lebensalter auch bei Nichhypertonikern gefunden, ist aber fast stets in Verbindung mit Hypertonie nachweisbar, eine Feststellung, die, wie weiter unten noch näher erläutert werden soll, aber noch einer gewissen Einschränkung bedarf. Auch in den Nieren läßt sich vom 3. Lebensjahrzehnt ab bei einem Teil der Nichhypertoniker eine, wenn auch meist recht geringfügige Arteriolensklerose sicherstellen.

In einer weiteren Tabelle, auf deren Wiedergabe aus Gründen der Raumersparnis verzichtet wird, sind die Beziehungen der Arteriolensklerose in Niere und Milz zu den verschiedenen Hauptkrankheiten und Todesursachen festgehalten. In der Gruppe der Nichhypertoniker sind neben plötzlichen Todesfällen, durch Unfall, Vergiftung, Suicid, die verschiedensten Erkrankungen, wie akute und chronische Infektionen, Tuberkulose, Geschwülste, Erkrankungen des Herzens, des Zentralnervensystems, des Verdauungstractus und anderes mehr vertreten. Bei den Hypertonikern sind die Fälle von chronischer Glomerulonephritis und von maligner Nephrosklerose jeweils gesondert aufgeführt, da hier einige wichtige Feststellungen zu machen sind.

Aus der Gesamtheit aller dieser Fälle seien einige Beispiele herausgegriffen, die meines Erachtens für die Fragestellung vorliegender Arbeit besonders wesentlich sind.

Fall 1. Sekt.-Nr. 377/37. 28 Jahre, männlich. Bald nach der Aufnahme in die Klinik an einem schweren Schädelbruch gestorben. Histologisch: In der Niere an einigen Arteriolen geringe, aber ausgesprochene Hyalinisierungen, in denen bei Färbung mit Scharlachrot auch spurweise Verfettung nachweisbar ist. An den Milzarteriolen nicht diffuse, jedoch ziemlich ausgedehnte und erhebliche Hyalinisierung vereinzelt mit geringgradiger Verfettung.

Tabelle 1.

41—50				51—60				61—70				71 und mehr			
Niere		Milz		Niere		Milz		Niere		Milz		Niere		Milz	
N	H	N	H	N	H	N	H	N	H	N	H	H	N	N	H
3	2	1	—	—	—	1	—	1	1	—	—	1	—	—	—
3	2	1	1	6	3	2	1	3	5	—	1	2	8	—	3
—	1	4	2	1	7	1	3	—	6	1	1	1	6	1	—
—	1	—	1	—	8	1	7	—	10	3	10	—	2	3	10
—	—	—	2	—	3	2	10	—	1	—	11	—	1	—	4

Fall 2. Sekt.-Nr. 384,37. 33 Jahre, weiblich. Multiple Rippenbrüche, hochgradige Fettembolie der Lungen (Suicid). Unmittelbar nach der Aufnahme gestorben. Relatives Herzgewicht 4,5. Histologisch: An den Nierenarteriolen nicht selten ausgesprochene Hyalinisierung. In der Milz ziemlich diffuse hochgradige Arteriolsklerose. In beiden Organen im Hyalin vielfach geringe Verfettung.

In diesen beiden und in einigen ähnlich gelagerten, bei gleichem Lebensalter stehenden, durch Unfall oder Suicid plötzlich verstorbenen Fällen finden sich in der Niere hier und da Arteriolenhyalinisierungen, ohne daß der geringste Anhalt für eine Blutdrucksteigerung gegeben wäre. Diese Befunde entsprechen Beobachtungen, wie sie von *Fahr*, *Kimmelstiel*, *Löhlein*, *Rühl* und neuerdings wieder von *Zacharewskaja* mitgeteilt wurden. Nach den Feststellungen von *Zacharewskaja* ist Hyalinose der Nierenarteriolen, ohne daß Blutdrucksteigerung besteht, gelegentlich — in allerdings geringen Graden bereits — im 3. Lebensjahrzehnt, häufiger — aber gewöhnlich gering — im 4. und 5. Lebensjahrzehnt nachweisbar. In der Milz ist in einem Teil obiger Fälle eine recht erhebliche, in anderen nur eine sehr geringe Arteriolsklerose nachzuweisen.

Fall 3. Sekt.-Nr. 251,36. 7 Jahre, männlich. Einige Tage nach Beginn der Erkrankung an Diphtherie unter schweren toxischen Erscheinungen zugrunde gegangen. Histologisch: Nierenarteriolen o. B. In der Milz an einem Teil der Arteriolen mittelgradige Hyalinose.

Fall 4. Sekt.-Nr. 1214,36. 14 Jahre, männlich. $2\frac{1}{2}$ Wochen nach Krankheitsbeginn an einer ausgesprochenen Diphtheriemyokarditis verstorben. Nierenarteriolen o. B. In der Milz nicht ganz diffuse, aber durchaus hochgradige Arteriolsklerose (s. Abb. 1) mit ebenfalls hochgradiger Verfettung der Hyalinmassen.

Der histologische Milzbefund bei je einem diesen Fällen im Krankheitsverlauf entsprechenden 10jährigen Knaben bietet dagegen nur an dem kleineren Teil der Arteriolen geringe Hyalinisierungen dar. Andererseits findet man auch bei Kindern und Jugendlichen im Zusammenhang mit den verschiedensten Erkrankungen und Todesursachen erhebliche Arteriolsklerose, wie aus den erwähnten Untersuchungen von *Hesse* und eigenen Beobachtungen hervorgeht. Ein Beispiel dieser Art ist

Fall 5. Sekt.-Nr. 657,37. 14 Jahre, männlich. Arachnoiditis der hinteren Schädelgrube. Zustand nach großer Trepanation am Hinterkopf. Hochgradiger Hydrocephalus internus. Histologisch: Niere o. B. Milz: Im Grad dem Fall 4 entsprechende, aber nicht ganz so ausgedehnte Arteriolsklerose.

In gleicher Weise wie das Ausmaß der Milzarteriolensklerose bei obigen Diphtheriefällen wechselnd ist, zeigt die Arteriolensklerose der Milz bei unseren Nichthypertonikern auch in Verbindung mit anderen Erkrankungen ein sehr verschiedenes Verhalten. Bald ist bei den gleichen Erkrankungen eine erhebliche Arteriolensklerose vorhanden, bald ist sie gering oder fehlt ganz. Und es ergibt sich hieraus in Übereinstimmung mit der allgemein vertretenen Anschauung der Schluß, daß sich bestimmte

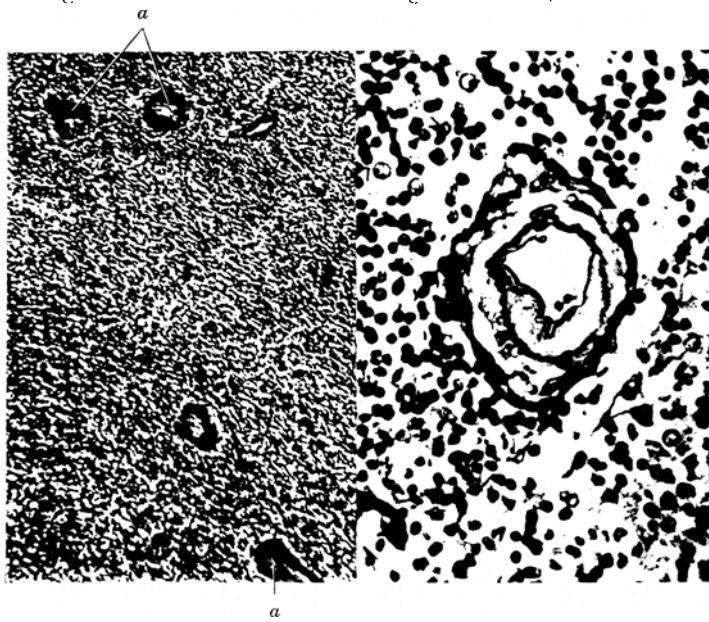


Abb. 1. S.-Nr. 1211,36. 14 Jahre, männlich. Todesursache: Diphtherie-Myocarditis. Erhebliche Milzarteriolensklerose (a). a Mittlere Vergrößerung, Färbung: Hämatoxylin-Eosin. b Das Hyalin wird von der aufgespalteten Lamina elastica interna umschlossen. Starke Vergrößerung. Färbung: Elastin (Weigert). Eisenhämatoxylin-Pikrothiazin.

Beziehungen zwischen Milzarteriolensklerose und irgendeiner Krankheitsgruppe nicht aufstellen lassen. Es muß jedoch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß manche Erkrankungen, wie z. B. die Diphtherie, vermutlich auf infektiös-toxischer Basis unter den für die Entwicklung einer Milzarteriolensklerose maßgebenden Faktoren eine Rolle spielen kann, deren Ausmaß jedoch nicht überschätzt werden darf und sich im Einzelfall kaum beurteilen läßt. Dagegen ist es sicher nicht eine Blutdrucksteigerung, die hier für das Zustandekommen der Arteriolensklerose maßgebend ist.

Hinsichtlich der Milzarteriolensklerose in ihrer Beziehung zum Lebensalter, besteht, auch wenn man von den Hypertoniefällen absieht, die Annahme einer Alterszunahme zu Recht, insofern als Häufigkeit, Ausdehnung und Grad der Veränderung mit dem Alter etwas ansteigt.

Besonders tritt dies aber erst bei den unten zu besprechenden Hypertoniefällen in Erscheinung. Jedoch gibt es auch hier bis zum höchsten Lebensalter Fälle mit und ohne Blutdrucksteigerung, die keine oder nur eine geringe Arteriolensklerose aufweisen. Aus der Gruppe der Nichthypertoniker sei schließlich noch erwähnt, daß in 2 Fällen von Lebercirrhose (32 Jahre, männlich; 46 Jahre männlich) und bei einer Pigmentcirrhose mit Lebercarcinom (60 Jahre männlich) keine Milzarteriolensklerose vorliegt.

Betrachten wir nun die Fälle bei Hypertonie. In einer Zusammenstellung von 10 Fällen einer subchronischen oder chronischen Glomerulonephritis, die alle mit einer sehr erheblichen Blutdrucksteigerung einhergehen, ergibt sich die interessante Feststellung, daß eine Milzarteriolensklerose bei 6 Fällen im Alter von 21—38 Jahren 1mal fehlt, 5mal gering ist, 2mal (43 und 58 Jahre) liegt eine mittelgradige, 2mal (54 und 56 Jahre) eine sehr hochgradige Arteriolensklerose vor. Aus dieser Gruppe ist folgendes viele Jahre lang beobachtetes Beispiel besonders bemerkenswert.

Fall 6. Sekt.-Nr. VH 7,37. 25 Jahre, männlich. 1927 Glomerulonephritis. Seit dieser Zeit Blutdrucksteigerung, die sich in der letzten Lebenszeit um 235-140 mm Hg. bewegte. Es besteht hochgradige Hypertrophie der linken Herzkammer. Histologisch: An den Nieren Befund einer chronischen Glomerulonephritis. Hochgradige Intimahyperplasie mit mucoider Verquellung an den Vasa interlobularia, an den Arteriolen keine Hyalinisierung. An der Milz stellenweise geringe Arteriolensklerose.

Seit fast 10 Jahren besteht hier eine Blutdrucksteigerung, die ohne Zweifel schon seit längerer Zeit hochgradig war. Wenn die Blutdrucksteigerung für die Arteriolensklerose so maßgebend wäre, wie viele glauben, so müßten hier in einem Lebensalter, in dem die Milzarteriolensklerose doch schon recht häufig ist, eine sehr viel stärkere Arteriolensklerose erwartet werden. Zu dem bestehen auch in der Niere die Gefäßveränderungen bei sekundärer Schrumpfniere, wie *Fahr* u. a. verschiedentlich betont haben, weniger in einer Arteriolensklerose, die sich wohl bei älteren Individuen hinzugesellen kann, sondern vielmehr in toxisch bedingten arteriitischen Veränderungen, die mehr im Sinne der Befunde bei maligner Nephrosklerose zu werten sind.

Mehr nebenbei sei an dieser Stelle auf eine auch von anderen Untersuchern schon beobachtete Veränderung an der Membrana propria atrophierender Harnkanälchen hingewiesen (s. Abb. 2). Diese zeigt in manchen Fällen eine erhebliche hyaline Verbreiterung, die sich morphologisch und färberisch genau so wie das Arteriolensklerose verhält. An ihrem Zustandekommen ist eine Blutdrucksteigerung sicher gänzlich unbeteiligt, vielmehr liegt ihr wohl eine ähnliche Stoffwechselstörung in der Substanz der Membrana propria zugrunde, wie sie an den Arteriolen anzunehmen ist. Entsprechende Verhältnisse sind auch bei der Marksclerose nachweisbar, wie sie von *Fahr*, *Helpap* u. a. beschrieben ist.

In 8 Fällen von maligner Nephrosklerose ist neben vereinzelten geringfügigen arteriolitischen Veränderungen in der Milz öfters erhebliche Arteriolensklerose zu finden. Doch ist es keineswegs die Regel, wie z. B. Fall 7 erläutern mag.

Fall 7. Sekt.-Nr. 876/36. 56 Jahre, männlich. Blutdruck 260/170 mm Hg. Herzgewicht 350 g. Hochgradige Hypertrophie der linken Herzkammerwand. Histologisch: In der Niere typischer Befund einer malignen Nephrosklerose. An den Milzarteriolen Hyalinose zwar vorhanden, aber durchaus geringgradig.

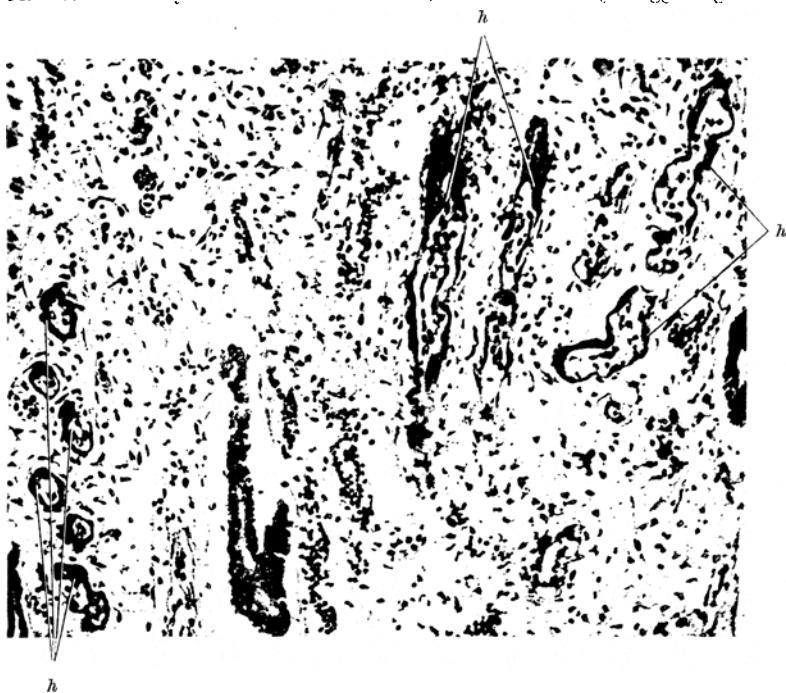


Abb. 2. S.-Nr. 353/37. 58 Jahre, weiblich. Todesursache: Chronische Glomerulonephritis Urämie. An atrophierenden Kanälchen im Nierenmark hyaline Verbreiterung der Membrana propria (h). Mittlere Vergrößerung. Färbung: Hämatoxylin-Eosin.

Es steht diese Feststellung im Einklang mit den Befunden von *Schürmann* und *MacMahon*, die in ihrem Material von maligner Nephrosklerose unter 18 Fällen die Milz 4mal frei von Arteriolensklerose finden. Hinsichtlich der Bedeutung der Blutdrucksteigerung für die Entstehung der Arteriolensklerose ergeben sich hieraus die gleichen Schlüssefolgerungen, wie sie oben aus den Beobachtungen bei chronischer Glomerulonephritis gezogen wurden.

Unter den übrigen 58 Hypertoniefällen, die, von zweien abgesehen, Individuen jenseits des 50. Lebensjahres betreffen, weisen 36 das Bild einer ausgesprochenen benignen Nephrosklerose mit erheblicher, meist hochgradiger diffuser Hyalinisierung sowie entsprechender Verfettung der

Arteriolen und mit hochgradiger konstanter Blutdrucksteigerung, Hypertrophie der linken Herzkammerwand und Erhöhung des relativen Herzgewichtes auf. Es ist bemerkenswert, daß in allen diesen Fällen stets eine diffuse und hochgradige bis sehr hochgradige Milzarteriolensklerose vorliegt. Dieser letztere Befund ist zum Teil durch die im höheren Lebensalter an sich schon häufig hochgradige Arteriolensklerose erklärt, zum Teil wohl auch durch die Annahme, daß die gleichen Faktoren, die eine erhebliche Nierenarteriolensklerose entstehen lassen, auch an den Arteriolen der Milz eine durchweg hochgradige Hyalinisierung erzeugen. Ich habe hier neben den bekannten übrigen Bedingungen besonders konstitutionelle Momente im Auge, auf die ich unten noch zurückkommen werde.

Bei den 22 restlichen Hypertonikern ist die Arteriolensklerose der Nieren meist gering, ganz vereinzelt gering bis mittelgradig oder ganz fehlend. 3mal handelt es sich dabei um renale Blutdrucksteigerung (pyelonephritische Schrumpfnieren usw.), in 19 Fällen, die alle über 50 Jahre alt sind, muß man mit einer extrarenalen Blutdrucksteigerung rechnen. In der Milz besteht eine im ganzen etwas geringere Arteriolensklerose als in der vorigen Gruppe, doch ist sie auch hier meist hochgradig, nur in einigen wenigen Ausnahmefällen gering bis mittelgradig. Es ergibt sich somit, daß eine Hypertonie selbst bei älteren Menschen nicht unbedingt zu einer erheblichen Milzarteriolensklerose führt. Mit dieser und den obigen Einschränkungen (s. die Befunde bei chronischer Glomerulonephritis und maligner Nephrosklerose) kann man die Angabe von *Herxheimer* und *Hesse*, daß die Milzarteriolensklerose im Zusammenhang mit Blutdrucksteigerung stärker und regelmäßiger zu sein pflegt, gelten lassen. Auch diese Feststellung wird einerseits durch die Häufigkeit der Milzarteriolensklerose in diesen Lebensjahrzehnten an sich, andererseits durch die Annahme verständlich, daß, wie in der Niere, so auch in der Milz die Entstehung einer Arteriolensklerose durch eine Blutdrucksteigerung begünstigt werden kann. Mit dieser letzten Gruppe ist erneut eine ganze Reihe von Beispielen dafür gegeben, daß die Arteriolensklerose der Nieren bei erheblicher, hier allerdings öfters wohl etwas schwankender, extrarenaler Hypertonie und oft ausgesprochener, aber nicht immer vorhandener Hypertrophie der linken Herzkammerwand recht gering sein oder fehlen kann. Entsprechendes ist von *Fahr*, *Kimmelstiel* u. a., neuerdings auch wieder von *Zacharewskaja* in zahlreichen Fällen beobachtet worden. Namentlich in den Fällen mit erheblicher Linkshypertrophie wird man kaum mit der Annahme auskommen, die Blutdrucksteigerung habe noch nicht lange genug bestanden, um eine stärkere Arteriolensklerose zu erzeugen. Man muß daher die Zusammenhänge, wie oben schon ausgeführt, in anderer Weise aufzulösen versuchen.

Aus den vergleichenden Untersuchungen an Nieren und Milz hat sich erneut ergeben, daß erstens für die Entstehung der Arteriolensklerose

örtliche Bedingungen wesentlich sind, indem die Neigung zur hyalinen Entartung der Arteriolen in den einzelnen Organen sehr verschieden ist und sozusagen eine Organdisposition besteht. Für die besondere Bereitschaft einiger Organe zu einer Arteriolensklerose sind funktionelle Momente zum Teil mechanischer (Blutdruckschwankungen), zum Teil toxischer Natur verantwortlich zu machen, die sich in der Niere als Ausscheidungsorgan, in der Milz als Schlackenorgan besonders auswirken müssen. In der Milz bleibt die Arteriolensklerose, auch wenn sie fortgeschritten ist, ohne Folgen für das Organ und den Organismus. Bei fortgeschrittenen und diffuser Nierenarteriolensklerose entsteht dagegen eine kompensatorische Blutdrucksteigerung, da in Anbetracht der unbedingt lebensnotwendigen Funktion der Niere eine hinreichende Durchblutung dieses Organs für den Organismus unerlässlich ist. Es sei aber hier nochmals daran erinnert, daß die Rolle von Blutdrucksteigerung oder -schwankungen in der Ätiologie der Arteriolensklerose nicht überschätzt werden darf, daß ihnen lediglich die Rolle eines unterstützenden Faktors zuerkannt werden kann.

In zweiter Linie sind für das Zustandekommen der Arteriolensklerose ohne Zweifel konstitutionelle Momente sehr wesentlich, für deren Rolle besonders die Verhältnisse an der Milz kennzeichnend sind. Wie oben ausgeführt, lassen sich keine gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Arteriolensklerose der Milz und bestimmten Erkrankungen oder Krankheitssymptomen aufstellen. Im besonderen kann eine Milzarteriolensklerose trotz der Häufigkeit und des nicht selten geringen Grades dieser Veränderung schon im jugendlichen Alter selbst bei jahrelang bestehender renaler Blutdrucksteigerung (chronische Glomerulonephritis, maligne Nephrosklerose) fehlen oder so gering sein, daß sie das altersübliche Ausmaß nicht überschreitet. — Bei unseren benignen Nephrosklerosen sind die Arteriolen der Milz stets hochgradig, oft besonders stark verändert. Eine besondere konstitutionelle Neigung der Arteriolen zur Hyalinisierung, deren Auswirkung sich an den Arteriolen beider Organe bemerkbar macht, ist neben der Organdisposition hier wohl ein wesentlicher gemeinsamer Faktor für die Entstehung der Arteriolenveränderung. Bei der sog. essentiellen Hypertonie ist die konstitutionelle Bereitschaft zu Arteriolensklerose offenbar häufig gering. In der Niere besteht daher, obwohl z. B. unser Material nur Individuen jenseits des 50. Lebensjahres betrifft, oft nur eine geringe Arteriolensklerose oder sie fehlt unter Umständen ganz. Eine Erklärung für die auch hier häufig hochgradige Milzarteriolensklerose ist oben bei der Besprechung der Fälle mit extrarenaler Hypertonie schon wiedergegeben.

Als letzte an der Entwicklung der Arteriolensklerose in ätiologischer Hinsicht beteiligte Faktoren seien noch das Alter und dyskratische Zustände genannt.

Mit den genannten Verhältnissen steht die Arteriolensklerose in enger Parallele zu der Arteriosklerose der großen, mittleren und kleinen Arterien, für deren Entstehung und Ablauf die gleichen Faktoren von entscheidender Bedeutung sind.

Zusammenfassung.

Es wird auf Grund einer Untersuchung von 132 Fällen im Alter von 3 Monaten bis zu 82 Jahren über die Arteriolensklerose der Nieren und der Milz und über die Beziehungen dieser Arteriolenveränderungen zur Hypertonie berichtet. Für die Entstehung einer Arteriolensklerose sind örtliche organgebundene Bedingungen funktioneller (mechanischer und toxischer) Natur, konstitutionelle Momente, dyskratische Zustände und das Alter in ätiologischer Hinsicht maßgebend. Eine Blutdrucksteigerung ist nicht die Ursache der Arteriolensklerose, sondern spielt bei deren Zustandekommen lediglich eine unterstützende Rolle.

Schrifttum.

Fahr: Frankf. Z. Path. **9** (1911). — Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 6, Teil 1 u. 2. 1925 u. 1934. — Verh. dtsch. path. Ges., 27. Tagg 1934. — Pathologie und Therapie des peripheren Kreislaufes (3. Oeynhausener Ärztevereinskurs), S. 93. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1936. — *Helpap*: Virchows Arch. **288**, 383 (1933). — *Herzheimer*: Berl. klin. Wschr. **1917** I. — Zbl. Path. **33** (Sonderband), 111 (1923). — *Hesse*: Virchows Arch. **292**, 465 (1934). — *Hueck*: Münch. med. Wschr. **1920** I. — *Jores*: Virchows Arch. **223**, 233 (1917). — Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 2. 1924. — *Kimmelstiel*: Virchows Arch. **290**, 245 (1933). — *Löhlein*: Beitr. path. Anat. **63**, 570. — *Luharsch*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 1, Teil 2. 1927. — *Matsuura*: Virchows Arch. **240**, 69 (1922). — *Nakonetschny*: Virchows Arch. **245**, 566 (1923). — *Rühl*: Zit. nach *Fahr*. — *Schürmann* u. *MacMahon*: Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — *Stilling*: Virchows Arch. **103**, 21. — *Zacharewskaja*: Virchows Arch. **276**, 380 (1930). — Beitr. path. Anat. **98**, 1 (1936).