

(Aus dem Pathologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses Lübeck
[Leiter: Prosektor Dr. med. habil. E. Jeckeln].)

Zur Pathologie der einheimischen Sprue.

Von
E. Jeckeln.

Mit 3 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 10. Dezember 1938.)

Die gehäuften Beobachtungen von Sprue in Lübeck, über die *Hansen* wiederholt vom klinischen Standpunkte aus berichtet hat, geben Anlaß zu einer Betrachtung ihrer Pathologie und zur Erörterung einiger sich ergebender pathogenetischer Fragen. Das erscheint um so mehr gerechtfertigt, als ja bis jetzt alles, was wir auf dem Sektionstisch von dieser Krankheit beobachtet haben, unser Bedürfnis nach ihrer pathogenetischen und ätiologischen Klärung nur wenig befriedigen konnte. Unsere Aufgabe wird dadurch erschwert, daß „Sprue“ ein rein klinischer Begriff oder besser gesagt ein Symptomenkomplex ist. Seine Hauptmerkmale sind Fettstühle, Anämie und Abmagerung. Es ist das Verdienst von *Hess Thaysen*, erstmalig in einer umfassenden Monographie das Krankheitsbild nach allen Richtungen hin dargestellt zu haben. In der Monographie von *Hansen* und von *Staa* ist auf klinischer Basis die Analyse der Störungen zur klaren Erkenntnis der sekundär avitaminotischen Natur zahlreicher Erscheinungen und zur Herausarbeitung einer primären Resorptionsstörung gelangt. Ort, Mechanismus und Ursache der Resorptionsstörung sind jedoch noch immer unbekannt; sie sind das zentrale Problem der Sprue. — Die folgenden Mitteilungen können nicht als Versuch einer Lösung gelten; dazu sind schon die gemachten Beobachtungen nicht gewichtig genug. Die morphologischen Unterlagen fordern zur Weiterarbeit hypothetische Erwägungen heraus; wo solche sich im folgenden finden, sind sie als solche zu nehmen.

Bezüglich früherer Mitteilungen verweise ich besonders auf die erwähnten Monographien, ferner auf die neueren Mitteilungen von *Rosenthal* und *Lucksch* und *Sachs*.

Eigene Beobachtungen.

In den letzten 3 Jahren haben wir in Lübeck 5 Fälle von Sprue seziert. Ihre Diagnose gründet sich auf die klinische Beobachtung. 2 von diesen Fällen sind auch bezüglich der von uns erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde in der Arbeit von *Hansen* und von *Staa* niedergelegt, so daß ich hier nicht näher auf sie eingehe (Bertha J., S. 214/35 und Franz L., S. 385/35).

In der Folgezeit gelangten weitere 3 Fälle zur Sektion:

1. Ernst N., 55 Jahre, † 2.9.37 (S. 444/37). Die eingehende Krankheitsgeschichte bis zum März 1936 findet sich bei Hansen und von Staa unter Fall 5. -- Nach der Krankenhausaussicht ging es dem Kranken noch weiter besser; er hatte nur wenige Stühle am Tage, die leidlich geformt waren. Bei Diätfühlern traten gelegentlich Durchfälle auf. Seit Nov. 1936 schwoll bei längeren Spaziergängen das linke Bein an; im Januar und Februar 1937 entwickelte sich eine offene Stelle am Unterschenkel, die allmählich wieder abheilte. Danach konnte Pat. wieder laufen. Frühjahr und Sommer ging es ihm leidlich, doch konnte er größere Spaziergänge nicht mehr unternehmen. Stuhlgang mäßig fest, 3-4mal täglich. Anfang Juli wurde das linke Bein wieder dick und die Schwellung ging auch beim Liegen nicht zurück. Fieber soll nicht bestanden haben. Anfang August traten wieder Durchfälle auf, 3-5mal, stets nachts. Wegen dieser Verschlechterung kam Pat. wieder ins Krankenhaus. Hier wurde Mitte August unter anderem folgendes festgestellt: Wachsblässer, sehr kachektischer Mann. Auffallend langsame Bewegungen. Zunge nicht ausgesprochen atrophisch, nur an den Rändern etwas glatt, nicht belegt. Keine Zahnfleischblutungen. -- Bauchdecken weich, etwas Meteorismus. Linkes Bein geschwollen. -- Herzaktion regelmäßig. Über der Mitralis ein systolisches, zischendes Geräusch, das im Liegen und Sitzen gleich bleibt. -- Die psychische Haltung ist auffallend: Pat. ist sehr langsam im Verstehen und Antworten. Seine Sprache ist laut, stoßweise und etwas heiser. Pat. ist sehr gutmütig und liebensam, nicht unintelligent. Es fällt eine gewisse mimische Starre des Gesichtes auf. -- Stühle von lehmiger Konsistenz und grau-brauner Farbe. Die Oberfläche schimmert ganz leicht angedeutet in perlmutterähnlichem Glanz. Fettfärbung mit Sudan zeigt eine Unmenge kleiner roter Tröpfchen. Stärkefärbung negativ. Muskelfasern nicht vorhanden. -- Gegenüber 1935 hat Pat. 8 kg an Gewicht abgenommen und ist 1,5 cm kleiner geworden. -- Blut: 44% Hb., 3,3 Millionen Rote, 3200 Weiße, 15% Stabkernige. Calcium 7,8 mg-%, Rest-N 47 mg-%. -- Im Harn granulierte Zylinder (schon 1935 festgestellt). Blutdruck 110/60. -- Es besteht Hemeralopie. -- Temperaturkurve verläuft im ganzen niedrig, gelegentlich leichte Temperaturerhöhungen bis höchstens 37,8°. -- Behandlung mit Vogan, Ca glucogenicum, Campolon, Redoxon, Vigantol, außerdem Kohlekomperten. Trotzdem zunehmende Verschlechterung. Unter Absinken des Blutdruckes und starker Stase in den peripheren Gefäßen am 2.9.37 ganz langsamer Exitus. Die Leukozyten waren bei der letzten Kontrolle auf 13 000 gestiegen mit starker Linksverschiebung.

Sektionsbefund (5 Stunden p. m.): Mit Verdickung und Verwachung der Sehnenfäden einhergehende chronische Endokarditis der Mitralis ohne wesentliche Vernarbung des freien Klappenrandes. Ulceröse und globulöse Endokarditis der Aortenklappe mit sehr erheblichen, größtenteils nichtorganisierten Exrescenzen. Multiple Schwülen in der Hinterwand der linken Kammer bei fast völlig fehlender Coronarsklerose. Geringer fester Milztumor mit multiplen, in Vernarhung befindlichen anämischen Infarkten der Milz. Nephritis der linken Niere bei Agenesie der rechten. Braune Induration und Randemphysem der Lungen. Stauungsleber. Kleine Schleimhautnarbe des Bulbus duodeni mit fingerkuppengroßer, divertikelartiger Aussackung des unmittelbar am Pylorus gelegenen Duodenalanteiles. Eigentlich perlmutterartig glänzende Fettspeicherung der Dünndarmschleimhaut mit hochgradigem Ödem der Dünndarmwand. Feste Schwellung und Fettresorption der Gekröselymphknoten. Hochgradige Abmagerung, allgemeine Blässe. Tigerfellzeichnung des braunatrophischen Herzmuskels. Hämosiderose der Milz. Kleine Blutungen der Rachenwand. Subpleurale Blutungen. Kalkherd im rechten Lungenoberlappen mit darüberliegender Pleuraverwachung. Verkalkung der zugehörigen peribronchialen Lymphknoten. Geringgradige allgemeine Atherosklerose.

Dieser Gesamtbefund veranlaßte uns zunächst eine Sepsis lenta anzunehmen; die nähere Kenntnis der Krankheitsgeschichte und der mikroskopische Befund brachten uns jedoch zur Anerkennung auch der Spruediagnose der Klinik.

Mikroskopisch war nämlich der obere Dünndarm in sehr bemerkenswerter Weise verändert (s. Abb. 1 bis 3). Die Zotten sind fast völlig geschwunden. Stellenweise sieht man noch Reste als unformige Schleimhauterhebungen, die wohl zum Teil durch Verwachsung der ursprünglichen Zotten entstanden sind. An Stelle des Schleimhautstromas liegt eine breite Gewebsschicht vor, die sich aus pflanzenzellartig abgegrenzten, schaumig oder wabig strukturierten hellen Zellen mit kleinen Kernen oder auch ohne sichtbare Kerne aufbaut. Zwischen diesen Zellen liegen dünnwandige Capillaren, viele Leukozyten und einige Lymphozyten. Bisweilen haben die Zellen etwas längliche Form mit zipfelförmigen Ausläufern. Fettstoffe sind in ihnen nicht nachzuweisen. --- Herr Geheimrat M. B. Schmidt, der Schnitte von diesem Darm ebenfalls untersucht und mich freundlicherweise ernährt hat, seine diesbezüglichen brieflichen Mitteilungen anzuführen, hält die eigentümlichen Zellen für veränderte Reticulumzellen und denkt daran, daß die vorliegende besondere Reaktion des R-Systems der Zotten auf die azidöse Beschaffenheit des Darminhaltes gerichtet sein könnte. --- Die an Stelle der Darmschleimhaut befindliche Gewebslage enthält einzelne epitheliale Cysten, die wohl

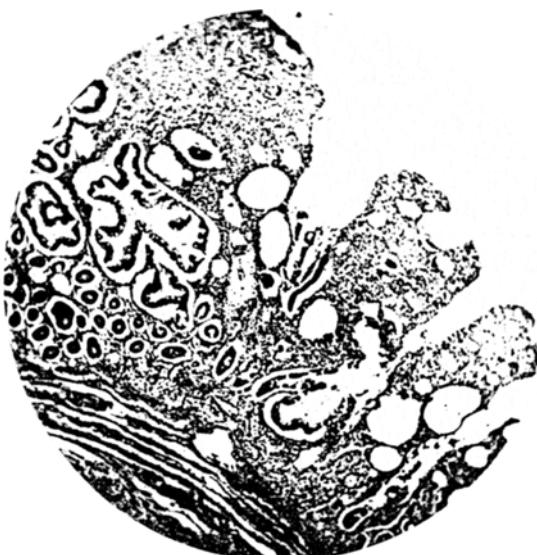


Abb. 1. Fall Ernst N., oberer Dünndarm, Übersicht, schwache Vergrößerung, Häm.-Eosinfärbung.



Abb. 2. Fall Ernst N., oberer Dünndarm, Übersicht, schwache Vergrößerung, Fettfärbung mit Sudan.

durch Abschnürung bei Zottenverwachsungen zu erklären sind. Vor allem aber finden sich zahlreiche Hohlräume in ihr, die einen zwar unvollständigen, stellenweise aber gut erkennbaren flachendothelialen Zellbelag haben. Sie sind kugelig oder eiförmig; stellenweise geht ein Stiel oder ein Zipfel von ihnen aus, der, wenn man die Räume als Erweiterungen vorgebildeter Gänge auffaßt, wie ein nicht erweiterter Teil des jeweils vorliegenden Gebildes aussieht. Die Räume sind bis zur Basis der Krypten zu verfolgen. Sie enthalten homogene oder in feine Tröpfchen aufgesplittete, meist einfach brechende Fettstoffe sowie Spuren von Fettsäuren (*Fischler-Färbung*). — Mit *M. B. Schmidt* nehme ich an, daß es sich um erweiterte Lymphgefäß handelt, wobei die Entstehungsart der Erweiterungen nur vermutet werden

kann. Ich komme darauf noch zurück. — Die Gecköselymphknoten zeigen eine starke Überschwemmung der Lymphräume mit Fettstoffen.

Da dem Befunde der Nebennieren — wie noch ausgeführt werden wird — ganz besondere Aufmerksamkeit gebührt, gebe ich im folgenden den Wortlaut des Berichtes von Herrn Geheimrat *M. B. Schmidt* über diese Befunde wieder: „Nebenniere I auf dem Durchschnitt gestreckt, sehr platt. Grenze zwischen Mark und Rinde makroskopisch nicht deutlich zu erkennen: axial ein schmaler brauner Pigmentstreifen, der stellenweise in zwei Linien auseinanderweicht; offenbar gehört



Abb. 3. Fall Ernst N., oberer Dünndarm, starke Vergrößerung. Häm.-Eosinfärbung.

er der tiefen Rindenschicht an; nach außen von ihm ist das Gewebe grau, nicht gelb. Gesamtdicke auf dem Durchschnitt 3 mm. — Nebenniere II auf dem Durchschnitt einmal gefaltet. Der eine Abschnitt ist von gleicher Beschaffenheit wie Nebenniere I, dagegen werden an der Faltungsstelle die beiden auseinanderweichenden Pigmentstreifen durch eine 4 mm dicke, graue Marksubstanz getrennt und auch in dem nach dem anderen Rand zu anschließenden Abschnitt ist bis gegen den Rand hin ein 1 mm breiter Markstreifen vorhanden. Die Rinde bildet auch hier einen dünnen grauen Streifen ohne makroskopisch sichtbaren Fettgehalt. *Mikroskopisch*: NN. I: Am Celloidinschnitt die größte Länge 4.4 cm, Dicke 3—4 mm. An einem Teil des Schnittes fehlt das Markgewebe, zwischen den beiden Rindenschichten liegen nur Blutgefäße, besonders Venen mit etwas Bindegewebe (kommt so auch bei beliebigen Nebennieren gelegentlich vor, wenn etwas Atrophie besteht), in seiner übrigen Ausdehnung aber ist reichliches Mark als kontinuierlicher Streifen vorhanden; Markstruktur im ganzen unverändert, nur ab und zu sind einzelne Markzellen etwas vacuolär, aber ihre Kernfärbung dabei ganz intakt, also sicher kein degenerativer Zustand, denkbar Glykogeneinlagerung, was aber wegen der Formolhärtung nicht geprüft werden kann; aus letzterem Grunde läßt sich auch über chromaffine Substanz nichts aussagen. Einige Leuko- und Lymphocyten

in den Capillaren der Marksustanz, sonst nichts Besonderes. — Rinde etwas schmal, aber nicht in auffallendem Grade, und an Gefrierschnitten bei Sudanfärbung im ganzen gut fetthaltig, viel doppeltbrechendes Fett dabei. Ab und zu ist der Fettgehalt unterbrochen durch ganz oder fast ganz fettfreie kleine Rindenbezirke, in welchen aber die Rindenzellen strukturell ganz unverändert sind; zuweilen reicht diese Fettverarmung durch die ganze Dicke der Rinde, einmal auch als Streifen durch beide Rinden an derselben Stelle, andere Male umfaßt sie nur kleine Bezirke, welche gewöhnlich von der an sich oft fettfreien äußersten Rindenschicht aus ein Stück weit einspringen. Im übrigen gar keine strukturelle Veränderung, keine zellige Infiltration, Kapsel o. B., Gefäße ebenfalls unverändert bis auf ganz geringfügige Hyalinbildung in der Wand einiger kleiner Arterienäste, die aber keine Amyloidreaktion gibt.

NN. II: Die gefaltete Nebenniere verhält sich strukturell genau so wie NN. I, nur ist das Mark etwas reichlicher, dagegen der Fettgehalt der Rinde über der größten Markdicke geringer, er ist, anstatt einen kontinuierlichen Streifen zu bilden, aufgelöst in Flecken, die mit fettfreien abwechseln. Deshalb ist die Rinde hier etwas schmal, aber im Aufbau unverändert, höchstens kann man die äußerste Zone (Z. glomerulosa) stellenweise für etwas atrophisch halten wegen ihrer Schmalheit und dem etwas geringen Protoplasmangehalt ihrer Zellen.“

Herr Geheimrat Schmidt faßt sein Urteil über die Nebennieren wie folgt zusammen: „Es finden sich nur geringfügige gewebliche Veränderungen in Form minimaler Atrophe und außerdem eine relative Fettarmut der Rinde. Für eine selbständige Erkrankung des Organes kann ich diese Veränderungen nicht halten.“

Die mikroskopischen Befunde an den übrigen Organen bringen nichts Wesentliches. Es sei noch erwähnt: *Milz*: chronische Stauung, Fibroadenie, älterer Infarkt. *Niere*: Nephrose mit Eiweißzylindern in den Harnkanälchen, geringe glomerulitische Kernvermehrungen. *Herz*: Geringe interstitielle, stellenweise angedeutet knötchenförmige Myokarditis. *Lunge*: Chronische Stauung mit Herzfehlerzellen.

II. Willi V., 32 Jahre, † 5. 3. 38 (S. 140 38). 32jähriger Kaufmann. In der Jugend nach Angina Polyarthritis, seitdem Schwellung der Füße, seit August 1936 allmählich zunehmende durchfällige Stuhlgangstörungen, die nach und nach zu einem ganz elenden Kräfte- und Ernährungszustand führten. Hypochromie Anämie. Schleimhautblutungen. Damals in Eppendorf bereits Spruediagnose gestellt. In Lübeck erstmalig März 1937 in Behandlung: Fettstühle, hyperchrome Anämie, Bilirubinurie, Skorbutzeichen, Grundumsatzsteigerung, stärkste Abmagerung, Haarausfall. Differentialdiagnose: Einheimische Sprue — Duodenocolonfistel. Da röntgenologisch keine Klarheit zu gewinnen, wird bei dem immer schwächer werdenden, auf keine Behandlung ansprechenden Manne eine Laparotomie vorgenommen, keine Verbindung zwischen Magen bzw. Duodenum und Colon. Anlegung einer Cöalfistel. Wenige Tage später unter Hinzutritt einer Lungenerzündung Tod.

Sektionsbefund (Zusammenfassung): Zustand nach kurze Zeit zurückliegender Laparotomie. Anlegung einer Cöalfistel. Einzelne flache Wandhämatoeme des Dünnd- und Dickdarmes. Melanosis coli mittleren Grades. Cirrhotischer Umbau der Leber. Kirschgroßer verkreideter Gekröselymphknoten. Starke allgemeine Abmagerung, mittelstarke Blutarmut. Regeneratorisches Femurmark. Lappenpneumonie des rechten Unterlappens im Stadium der Lösung. Multiple hämorragische Herdpneumonien der linken Lunge. Infektiöser Milztumor. Trübe Schwellung und Lipoidschwund der Nebennierenrinde. Trübe Schwellung und Cyanose der Nieren. — Schiefrige Narbe der rechten Lungenspitze. Flächige Pleuraverwachsungen rechts.

Die mikroskopische Untersuchung ergab keine aufklärenden Veränderungen, wobei die rasch einsetzende Autolyse — übrigens eine bei allen Spruefällen zu

beobachtende Erscheinung --- die Beurteilung erschwere. In der Dünndarmschleimhaut geringe Rundzellinfiltration. Darmwand überall sehr dünn (Atrophie?). -- Innersekretorische Drüsen (Pankreas, Schilddrüse, Hypophyse, Hoden, Nebennieren) unauffällig.

Im Zusammenhang mit dem klinischen Bild mußte eine einheimische Sprue diagnostiziert werden. Das in vielen Fällen so oft schmerzlich empfundene Fehlen eines bezeichnenden pathologisch-anatomischen Befundes sei auch hier hervorgehoben. Die Melanosis coli und die Lebercirrhose (histologisch das Bild mäßig starken cirrhotischen Leberumbau mit geringer kleinzelliger Infiltration) weisen auf länger bestehende Störungen der Darmfunktion hin.

III. Marie Sch., 65 Jahre, † 3. 4. 38 (S. 206/38). Lebte offenbar in sehr kümmerlichen Verhältnissen. Seit April 1932 mit wechselnden Beschwerden wiederholt in Krankenhausbehandlung. Zunächst unbestimmte Gelenkbeschwerden, dabei Verdacht auf Magenkrebs. Keine Durchfälle. -- In der Folgezeit schlechtes Allgemeinbefinden, unklare septische Erscheinungen, häufig Durchfall, Blutarmut. Februar 1936 Pigmentation an hartem Gaumen und Wangenschleimhaut. Zunächst Stuhlverstopfung, dann mäßige Fettstühle. Colicystitis. Spruediagnose gestellt. Januar 1937 wieder in Behandlung. Blutarmut, weitere Gewichtsabnahme, Gelenkschmerzen, Durchfälle, Osteoporose. März 1938 hochgradige Kachexie und Anämie, schwere ulceröse Cystitis, dauernde Stuhlverstopfung. Hypochromie Anämie. Unter Temperaturanstieg am 3. 4. 38 Tod. Klinische Schlußdiagnose: Symptomatische Sprue, Ursache der Kachexie nicht klar.

Sektionsbefund (Auszug): Stärkste Abmagerung, starke Blutarmut, Atrophie aller Organe, Osteoporose. Hämorragisch-verschorfende Cystitis, doppelseitige eitrige Pyelitis, Pyonephrose links. Multiple bis kirschgroße Rindenadenome der Nebennieren. Lungenödem. Ausgedehnte Herdpneumonien beiderseits, besonders in den Unterlappen. Kleines schlaffes, dilatiertes Herz. Starke allgemeine Arteriosklerose. Strangförmige Pleuraverwachsungen beiderseits. Zustand nach alter Amputation des linken Beines etwas oberhalb des Kniegelenkes.

Mikroskopisch war auch bei diesem Fall nichts Kennzeichnendes zu finden. Der Darm zeigte in ganzer Ausdehnung erhebliche Schleinhautatrophie; im Dünndarm bestand eine diffuse kleinzellige Schleinhautinfiltration; die spezifischen lymphatischen Gewebsanhäufungen waren weitgehend geschwunden. Die Nebennieren zeigten außer einem starken Lipoidschwund der Rinde mehrere lipoidreiche Rindenadenome. In der Leber fanden sich zahlreiche miliare Teleangiektasien (Peliosis hepatis).

Von den 3 neuen Beobachtungen bietet pathologisch-anatomisch nur die erste Befunde, die sich von den bisher bekannten unterscheiden. Die schweren und eigentümlichen Veränderungen des oberen Dünndarmes sind meines Wissens noch nicht beobachtet und bieten Veranlassung, sie auf ihren Zusammenhang mit dem klinischen Krankheitsbild zu untersuchen. Dabei ist von vornherein klar, daß es sich hier um eine besondere Form der Erkrankung oder wenigstens um ein bisher noch nicht beobachtetes Stadium handelt. Der gewöhnliche Befund von Spruedärmen ist ja wenig einheitlich und wenig kennzeichnend. Es wird entweder eine Atrophie oder Pseudoatrophie der Darmschleimhaut mit mehr oder minder stark ausgebildeter kleinzelliger Durchsetzung gefunden, wie sie auch in unseren 4 anderen Fällen bestand oder eine Entzündung der Darmschleimhaut mit Geschwürsbildungen in

verschiedenen Stadien und verschiedenen Darmabschnitten (*Rosenthal u. a.*)¹.

Bevor ich im einzelnen auf die Darmveränderungen eingehe, erscheint es mir zweckmäßig zu untersuchen, wie die Störung der Darmtätigkeit nach klinischen Beobachtungen, nach den Darlegungen des Schrifttums und nach allgemein biologischen Überlegungen abgelaufen sein muß. Hierbei steht eines fest, nämlich, daß mit dem Auftreten der charakteristischen Fettstühle, also der Phase der gestörten Resorption, keineswegs die Krankheit beginnt. Wenn der Kranke mit diesen Beschwerden zum Arzte kommt, liegt schon ein langes, wohl in den meisten Fällen jahrelanges Stadium der Krankheit vor. Dieses kann nur wegen seiner uncharakteristischen Erscheinungen (z. B. jahrelange, periodisch auftretende Durchfälle) fast nie als Vorläufer des Spruekomplexes gedeutet werden. Nicht selten ergibt sich dann bei nachträglicher Betrachtung aus avitaminotischen Symptomen, daß die Resorption schon gestört war; oft genug fehlen aber auch solche Zeichen. In manchen Fällen werden wiederholte Verdauungsstörungen angegeben, in anderen wieder nicht. Über etwaige darauf hindeutende klinische Beschwerden hinaus aber ergibt sich die Notwendigkeit, die Phase der gestörten Resorption nicht als das Primäre anzusehen, sondern zu unterstellen, daß zunächst und als Grundlage für die Störung der Aufsaugtätigkeit des Darms sein Chemismus Änderungen erfuhr. Die Ursachen hierfür können vielfältig sein. Sie sind in folgende Gruppen einzuteilen:

- a) Infektiös-toxische Vorgänge.
- b) Überwuchern von Gärungserregern.
- c) Mangelernährung.
- d) Änderungen der Darmmotilität.

Es braucht kaum hervorgehoben zu werden, daß diese Einteilung schematisch ist; die Abläufe werden sich verschiedenartig kombinieren und überschneiden können.

Einen breiten Raum in allen ätiologischen Erwägungen nehmen immer noch die infektiös-toxischen Prozesse ein. Von neueren Untersuchern glaubt *Rosenthal* sogar, durch eingehende bakteriologische Untersuchungen könne man der noch immer ungelösten Frage der Ätiologie der Sprue näher kommen. Gegen diese Annahme sprechen viele Erfahrungen, doch glaube ich, daß infektiös-toxische Vorgänge bei der Entwicklung der Phase des gestörten Chemismus eine große Rolle spielen. Diese sind aber nicht einheitlicher Ätiologie. Für die tropische Sprue nimmt z. B. *Birt* an, daß es sich um eine sekundäre Erkrankung bei einer durchgemachten Darminfektion vorzugsweise

¹ Nach Abschluß dieser Zeilen hatte ich durch die Freundlichkeit von Herrn Prof. Dr. *Nauck*, Hamburg, Gelegenheit, Proben des Darms von einem an Sprue Verstorbenen zu untersuchen. Hier fanden sich ganz ähnliche, wenn auch nicht so hochgradige Veränderungen wie bei unserem Falle N., was mir ein Hinweis darauf zu sein scheint, daß es sich dabei um etwas für Sprue kennzeichnendes handelt. Die eingehende Veröffentlichung des Falles hat Herr Prof. *Nauck* in Aussicht gestellt.

Amöbenruhr, handele. Die auch in Fällen einheimischer Sprue gezüchteten grampositiven Keime [Schiürmann und Unger mann (zit. nach Rosenthal), Hegler, Rosenthal] haben sicher keine ätiologische Bedeutung; sie dürften dem azidotischen Milieu entsprechen (s. auch Rosenthal). Damit ist aber nicht gesagt, daß frühere Darminfektionen, deren Erreger in den späteren Stadien nicht mehr nachweisbar sind, nicht von großer Bedeutung seien. Sie gerade sind es, die eine dauernde Änderung des Darmchemismus, sei es unmittelbar, sei es über eine veränderte Funktion (Motilität) herbeiführen können. In einer bei Niederschrift dieser Zeilen in meine Hände gelangten Arbeit vertritt Markoff, gestützt auf Gedankengänge von Gutzeit, diese Ansicht so ausgesprochen, daß er die einheimische Sprue für nichts anderes als eine chronische Gastroenteritis hält, die „mit Unterernährung kombiniert ist und selbst zmn Bilde der Unterernährung führt, also eine Art endogen und exogen bedingte Kachexieform darstellt“.

Dieser Auffassung pflichte ich nach dem Gesagten insofern bei, als ich die zentrale Rolle primärer Störungen des Darmchemismus für die Entwicklung des Krankheitsbildes ebenfallsannehme. Dabei ist dann auch ein weiterer Entstehungsmechanismus zuzugeben, wie er von W. Fischer für die tropische Sprue ausgeführt worden ist. Exzesse in der Diät — und das gleiche gilt für eine besonders einseitige Ernährung — gestatten den gärungserregenden Keimen zu überwuchern, und diese beherrschten nunmehr den Chemismus des Darms. Schließlich ist es aber nur folgerichtig, wenn man alle Ursachen, die zur Änderung des Darmchemismus führen können, für die Entwicklung der Primärphase der Sprue für bedeutungsvoll hält. Hierher gehört also die große Gruppe der sog. „Dyspepsien“, sei es auf nervöser, infektiöser oder chemischer Grundlage (Gutzeit).

An dieser Stelle möchte ich auf das Vorkommen einer atrophischen Lebercirrhose bei meinen Fall Willi V. hinweisen. Frobose und Thoma schildern in ihrem Fall eine hypertrophische Fetteirrhose der Leber, die sie zweifellos richtig als die Folge chronischer Autointoxikationen seitens gestörter Magen-Darmfunktion auffassen. Diesem bisher vereinzelten Befund bei Sprue möchte ich den meinen an die Seite stellen, wobei ich mich der Auffassung von Frobose und Thoma anschließe. — Schwieriger zu beantworten ist die Frage, ob der Befund einer sog. Peliosis hepatis, wie ihn mein Fall Marie Sch. bot, etwas mit dem gestörten Darmchemismus zu tun hat. Bisher ist meines Wissens darüber im Schrifttum nichts bekannt; die Peliosis, d. h. multiple Angiectasien der Leber, wird als eine auf entwicklungsgeschichtlicher Basis entstandene, vorzugsweise bei Tuberkulosen sich entwickelnde Veränderung aufgefaßt (Geisler). Über ihre näheren Bedingungen ist recht wenig bekannt. Ich erwähne den Befund bei Sprue als kasuistische Besonderheit.

Stepp hält die Sprue für eine B-Avitaminose; die Magenatonie des B-Mangelkranken sei der Ausgangspunkt der Erkrankung. Diese Anschauung ist von Hansen bestritten worden, da die Zuführung von B-Vitamin die Krankheit nicht beeinflusste, Magenatonie nicht für Sprue

charakteristisch sei und eine B-Mangelernährung bei den Lübecker Spruekranken nicht in Frage komme. *Castle* und Mitarbeiter nehmen bei der tropischen Sprue eine Mangelernährung an, und zwar das Fehlen des extrinsic factors, die sekundäre Magen-Darmatrophie und als weitere Folge eine ungenügende Bildung des intrinsic factors hervorruft. Außerdem wird noch eine Zerstörung beider Faktoren im Darm angenommen, für die eine genügende Erklärung allerdings fehlt. Die Autoren gewinnen diese Vorstellung auf Grund der Erfolge der Lebertherapie bei tropischer Sprue. Ich muß *Hansen* und *v. Staa* darin beipflichten, daß bei der ungenügenden Trennung zwischen Pernicosa und Sprue, wie sie sich bei *Castle* und Mitarbeitern findet, die klinischen Grundlagen nicht klar genug sind, um diese Theorie für die Sprue zu rechtfertigen. -- Was also bisher an Theorien eines primären Vitaminmangels der Nahrung als Ursache der Sprue angegeben ist, ist noch umstritten.

Indessen drängt sich die Erwagung auf, ob die Phase des gestörten Darmchemismus nicht durch Änderungen der Darminmotilität eingeleitet werden kann. Diese müßten allerdings längere Zeit bestehen und müßten sich vor allem auch auf die Tätigkeit des Dünndarmes erstrecken. Häufig gehen nun „dyspeptische“ Zustände mit Änderung der Motilität einher, so daß hier verschiedene Faktoren beim Zustandekommen einer chemischen Milieuänderung zusammenwirken werden. Motilitätsstörungen kommen nun sicher auch bei chronisch-septischen Erkrankungen mit ihrer Neigung zu Meteorismen vor und es ist auffällig, daß gerade in den Krankheitsgeschichten Spruekranker die Angabe septischer Zustände keine Seltenheit ist. Diese werden allerdings fast stets als interkurrente Erkrankungen aufgefaßt. So gibt auch *Hansen* auf seinem Wiesbadener Vortrag von dem Fall Ernst N. an, daß die gesamten septischen Veränderungen frisch seien und faßt sie im Sinne einer Superinfektion auf. Er setzt sie in Parallele zu den Beobachtungen *Erdheims* bei Skorbut während der Wiener Hungerepidemie 1918, sowie zu experimentell an Meerschweinchen gewonnenen Befunden von *Taylor*, der bei skorbutisch gemachten Meerschweinchen häufig karditische Veränderungen fand. Abgesehen von den grundsätzlichen Schwierigkeiten solcher Vergleiche bin ich gerade bei diesem Fall anderer Meinung. Es lag zweifellos hier eine schwere alte chronisch-rezidivierende Endokarditis vor; sie hatte sich lediglich lange dem klinischen Nachweis entzogen. Es fanden sich in einer stauungsindurierten Milz vernarbende Infarkte, es fand sich ferner chronische Lungenstauung und Nephritis. Befunde also, die das Bild einer chronischen Sepsis abgaben und die uns bei dem schwer anämischen Manne sogar zunächst nur zur Diagnose einer Sepsis lenta führten. -- Bei dem Fall Marie Sch. lag ebenfalls eine chronisch-septische Erkrankung vor. Sie ließ sich nun auch klinisch über viele Jahre verfolgen und beherrschte die Krankheitsgeschichte völlig. Es handelte sich schließlich um eine Urosepsis mit Pyonephrose. Klinisch hatten die

zunehmende Anämie und Kachexie, das zeitweilige Auftreten von Fettstühlen, Schleimhautpigmentationen und sichere avitaminotische Erscheinungen die Diagnose Sprue veranlaßt. Es wird für den Pathologen immer schwierig sein, auf Grund des Leichenbefundes zu entscheiden, in welchem Verhältnis septische Erkrankung und Spruesymptome gestanden haben, zumal man — wenigstens in unseren Breiten — erst in den letzten Jahren gelernt hat, die Spruediagnose zu stellen, bei der ja soviel von der Bewertung des klinischen Gesamteindruckes abhängt. In dem vorliegenden Fall scheint es mir aber doch so zu sein, daß erst im Verlaufe einer Jahre währenden septischen Erkrankung sich Spruezichen bemerkbar machen. So möchte ich die beiden erwähnten Beobachtungen als einen Anlaß nehmen, in Zukunft auf Beziehungen zwischen Sprue bzw. Spruefragmenten und chronischer Sepsis auch unter dem Gesichtspunkte der Auslösung von Störungen des Darmchemismus durch die Sepsis zu achten.

Das voll ausgebildete Spruebild wird, wie schon gesagt, von der Phase der gestörten Darmresorption beherrscht. Aus ihr sind sowohl die Fettstühle wie die Mangelerscheinungen erklärbare. Es ist aber noch ungeklärt, an welcher Stelle des Resorptionsvorganges die Störung einsetzt. Nicht mehr zweifelhaft dürfte sein, daß der obere Dünndarm als Ort der Störung allein in Frage kommt. Einer Anmerkung *Hess Thaysens* ist zu entnehmen, daß 95% der Fette bereits resorbiert sind, bevor der Darminhalt den unteren Dünndarm erreicht. Fettstühle wären also bei einer in tieferen Darmabschnitten einsetzenden Resorptionsstörung nicht zu erwarten. Außerdem haben wir in der gastrokolischen Fistel ein der Sprue gleichendes Krankheitsbild, das mit der Deutlichkeit eines Experimentes die Folgen der Ausschaltung des Dünndarmes zeigt.

Eine beweisbare Störung der Resorption von Kohlehydraten und Eiweißstoffen wird sowohl von *Hess Thaysen* wie von *Hansen* und *r. Stau* angelehnt, doch behauptet *Verzár*, daß die Zuckerresorption ebenfalls gestört sei, was schon aus der flachen Blutzuckerkurve hervorgehe. Der Nachweis dieser Störung sei besonders dadurch erschwert, daß das Endprodukt der Stärkeverdauung, die Glucose, in den unteren Darmteilen zum großen Teil vergärt werde. Andererseits sei sie osmotisch wirksam, ziehe Wasser an und das erkläre, weswegen die Stühle groß, voluminos und gashaltig seien. Man könne nicht erwarten, in ihnen noch Zucker zu finden. Das mangelhaft resorbierende Vitamin B₂ braucht kein Fett zu seiner Lösung (*Verzár*). — Unbestritten ist jedenfalls die gestörte Fettresorption; sie bedingt ja auch das Hauptsymptom der Erkrankung, die Fettstühle. Auf die Erörterung anderer Möglichkeiten der Entstehung von Fettstühlen wie Pankreaserkrankungen oder gastrokolische Fistel gehe ich hier nicht ein; sie sind in den erwähnten Monographien eingehend berücksichtigt und geben uns keinen Hinweis auf den Mechanismus der Resorptionsstörungen bei der sog. echten Sprue. Über diesen bestehen überhaupt nur Vermutungen. *Hansen* nimmt an,

daß die Resynthese der Fette in der Epithelzelle gestört sei, wodurch auch eine sekundäre Störung der Fettsäureresorption zu erklären sei, da die zur Aufsaugung nötigen Gallensäuren nicht rasch genug frei würden. — Pathologisch-anatomische Befunde, aus denen sich eine Erklärung für die eigentümliche Resorptionsstörung der Sprue gewinnen ließe, sind meines Wissens nicht bekannt. Jedenfalls versetzen uns vorgefundene Geschwüre oder mehr oder weniger starke chronisch-entzündliche Infiltrate der Schleimhaut nicht in die Lage, die während des Lebens beobachtete schwere Störung mit ihren verhängnisvollen Folgen zu verstehen. Wahrscheinlich betreffen alle bisherigen Beobachtungen sehr späte Stadien des pathogenetischen Geschehens und wir können vermuten, daß zu früheren Zeiten der Schauplatz der Handlung ein bunteres und aufschlußreicheres Bild geboten hat. Vielleicht ist es aber auch so, daß an sich verschiedene Abläufe zu dem gleichen klinischen Ergebnis führen — ich verweise hier noch einmal auf die „symptomatische Sprue“ *Hansens*. In jedem Fall scheint mir jeder neuartige Befund gerade in der Blickrichtung der Resorptionsstörung einer besonderen Untersuchung wert.

Von meinen Fällen kann der Fall Ernst N. besondere Beachtung beanspruchen. Die Veränderungen der Schleimhaut des oberen Dünndarmes sind zweifellos besonderer Natur. Ihre Beurteilung ist schwierig und ich bin mir bewußt, daß alle Schlüsse, die man aus den Bildern zieht, nur Vermutungscharakter haben können. — Es liegen im wesentlichen zwei verschiedene Erscheinungen vor. Einmal die Entwicklung jenes eigentümlichen, an großen, wabigen Zellen reichen Granulationsgewebes an Stelle der normalen Schleimhaut und sodann die Bildung der weiten, lipoidgefüllten Räume, die als Lymphräume angesehen wurden. Beides scheint mir das Produkt eines Entzündungsvorganges zu sein, eines Vorganges, der allmählich im Verlaufe der Phase des gestörten Chemismus und unter einer oder mehrerer der aufgeführten Bedingungen ablief. Dabei wird die Stärke des Einflusses des geänderten chemischen Darmumilieus durch den Reichtum an großen Zellen beleuchtet, die *M. B. Schmidt* als auf die Azidose bezogen betrachtet. Was nun die erweiterten und lipoidgefüllten Lymphräume betrifft, so muß man zu ihrer Erklärung in erster Linie an eine Behinderung des Chylusabflusses denken. Wo die Behinderung gesessen hat, ist nicht ganz klar, doch spricht ja die zipfelförmige Ausziehung, die an manchen Räumen zu beobachten war, dafür, daß nur die Anfangsstücke erweitert sind und somit die Behinderung in der Schleimhaut selbst bestand. Sicher ist aber, daß der Lymphabfluß, wenigstens zeitweilig, nicht vollständig gehemmt war, denn die Gekröselymphknoten waren zur Zeit des Todes mit Fettstoffen überladen. Mir scheint es einleuchtend, daß das die Schleimhaut umbauende und ersetzende Gewebe schuld an der Behinderung des Lymphabflusses ist; seiner Massigkeit nach könnte man es sich gut als mechanisch behindernden Faktor vorstellen. Doch mögen

da auch noch andere Momente mitspielen, die man zur Zeit nicht übersehen kann. — *W. Fischer* erwähnt in seinem Handbuchartikel eine sehr erhebliche Chylusstauung des Dünndarmes bei 2 Fällen von Sprue, die *Jones* beschrieben hat. *Fischer* selbst hat etwas Derartiges bei seinen Fällen nicht gefunden und glaubt, daß die Chylusstauung nicht Ursache, sondern Folge der Affektion ist. Hierin ist ihm unbedingt zuzustimmen. Es ist auch daran zu denken, daß bei den in der Darmschleimhaut sich abspielenden Entzündungsvorgängen Störungen in zentraleren Abschnitten des Lymphabflusses dazukommen, doch kann ich hierzu nichts Sichereres aussagen. Im ganzen kann ich eine andere Deutung der geschilderten Bilder als die des behinderten Lymphabflusses nicht finden. Diese würde jedenfalls eine brauchbare Erklärung für die Entstehung der Fettstühle und sekundären Avitaminosen abgeben. Es ist dann weiter denkbar, daß eine zusätzliche schädigende Beeinflussung des Stoffwechsels der Epithelzelle hinzukommt, sowohl von der Darmlichtung her, wie als Folge der Veränderung des Zottengrundgerüstes. Aber auch hierfür fehlen noch die Beweise.

Von größtem Interesse ist die Frage, ob die Störung der Resorption durch ein übergeordnetes Organ veranlaßt wird oder werden kann. Gerade der letzterwähnte Befund spricht ja dagegen; er erscheint vielmehr als ein Momentbild aus einem rein örtlich bedingten Ablauf. Da wir aber vermuten müssen, daß das einheitlich erscheinende Krankheitsbild „Sprue“ das Ergebnis verschiedener, bis jetzt noch unbekannter ätiologischer und pathogenetischer Faktoren ist, muß auch nach Veränderungen der endokrinen Organe gefahndet werden. Das ist bisher ohne besonderen Erfolg geschehen, d. h. etwaige Veränderungen, besonders auch Atrophien der Nebennieren, wurden als sekundäre, kachektische Erscheinungen gewertet. In neueren Arbeiten kommen *Verzár* und Mitarbeiter vor allem auf Grund experimenteller Untersuchungen zu der Vorstellung, daß die sog. primären Resorptionsstörungen, also in erster Linie die Sprue, auf Hypofunktion der Nebennierenrinde beruhen. Die bei der Fettverdauung freiwerdenden Fettsäuren werden mangelhaft phosphoryliert, ein Effekt, der tierexperimentell durch Jodessigsäurevergiftung ebenso wie durch Nebennierenextirpation erzielt wurde, und der den Vorgang der Fettresorption störe. Für den Pathologen wird damit erneut die Frage nach Veränderungen der Nebenniere gestellt. Wir haben im Schrifttum vereinzelte einschlägige Beobachtungen. Ein Fall *Froboeses*, den dieser als eine Mischform von Sprue und Pellagra ansieht, zeigte Rindensklerose und Atrophie der Nebennieren auf dem Boden einer alten Zentralvenenthrombose. Bei dem der Sprue verwandten Krankheitsbild der Pellagra sind die Befunde *Aschoffs* (Atrophie der Glomerulosa) bekannt. Von meinen Fällen zeigen 2 (Bertha J. und Marie Sch.) Rindenadenombildungen der Nebenniere; bei Bertha J. bestand außerdem ein auffallend starker Lipoidgehalt der Rinde. Patho-

genetisch ist mit diesen Befunden nicht allzuviel anzufangen; da sie sich gerade bei den beiden Frauen fanden, ist eine Beziehung zu der vorhandenen Atrophie der Eierstöcke, also eine sekundäre Entwicklung, möglich. Bei dem wegen seiner Darmveränderungen besonders hervorstechenden Fall Ernst N. bestanden krankhafte Veränderungen der Nebenniere nicht. Ich selbst glaube auch nach dem Gesagten nicht, daß für die menschliche Sprue übergeordnete Störungen der Nebennierentätigkeit eine Rolle spielen.

Bei der Eigenart der Erkrankung wird manchmal der Entscheid schwierig sein, ob in der Tat eine echte Sprue vorliegt. Wir sind zur Zeit nicht in der Lage, eindeutige pathologisch-anatomische Kriterien anzugeben. Man kann im Zweifel sein, ob ein lange Jahre unter dem Bilde der Pernicosa verlaufender und als solcher leberbehandelter Fall wie Franz L., der bei der Sektion schwere Strangdegenerationen des Rückenmarkes aufwies, zum Spruekreis gehört; hier sind wir ganz auf den Eindruck der Klinik angewiesen. Ich will auch deshalb differential-diagnostische Erörterungen unterlassen; die Differentialdiagnosen der Sprue sind zudem in den mehrfach erwähnten Monographien eingehend ausgeführt.

Wenn der Symptomenkomplex „Sprue“ die Folge von anfänglichen Störungen ist, die zweifellos häufig auftreten, so wird man sich fragen müssen, warum — wenigstens in Europa — diese Krankheit so selten ist. Auch diese Frage können wir zweifellos zur Zeit nicht beantworten. Im übrigen scheint es so, als ob die Seltenheit überschätzt wird. Mitteilungen über europäische Sprue sind in den letzten Jahren wiederholt geschehen und die Zahl der Fälle würde sich, glaube ich, nicht unbeträchtlich erhöhen, wenn jeder derartige Krankheitsfall richtig erkannt würde. Wenn der Arzt hierauf eingestellt ist, entgeht ihm das charakteristische Krankheitsbild nicht und ich möchte zum Schluß erwähnen, daß ich wiederholt bis in die letzte Zeit Spruekranke auf der inneren Abteilung unseres Krankenhauses zu sehen Gelegenheit hatte.

Schrifttum.

- Aschoff:* Münch. med. Wschr. 1933 I, 296. — *Birt:* Dtsch. Arch. klin. Med. 120 (1916). — *Castle, Rhoads, Lawson and Payne:* Arch. int. Med. 1935, 56, 627. — *Ceelen:* Beitr. path. Anat. 87 (1931). — *Fischer, W.:* Stepp-Györgi, Avitaminosen. Berlin: Julius Springer 1927. — In Henke-Lubarschs Handbuch, Bd. IV/1, S. 321. — *Froboese u. Thoma:* Z. klin. Med. 124 (1933). — *Geister:* Virchows Arch. 280 (1931). — *Gutzzeit:* Über die Gastroenteritis. München 1933. — *Hansen:* 50. Kongreßverh. inn. Med. 1938. — *Hansen u. v. Staa:* Die einheimische Sprue. Leipzig: Georg Thieme 1936. — *Hegler:* Dtsch. med. Wschr. 1928 I, 15, 105. — *Hess-Thayen:* Nontropical Sprue 1932. — *Justi:* Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 1913, Beih. 10. — *Lucksch u. Sachs:* Virchows Arch. 299 (1937). — *Markoff:* Helvet. Med. Acta, Suppl. 3 (1938). — *Rosenthal:* Verh. dtsch. path. Ges. 1937. — Virchows Arch. 298 (1937). — *Verzár:* Schweiz. med. Wschr. 1935 I, 65, 1093; 1937 I, 35, 823.