

Autoradiographische und histochemische Untersuchungen zur Entstehung der sogenannten urämischen Enterocolitis

H. J. CASTRUP, U. LÖHRS und M. EDER

Pathologisches Institut der Universität Köln
(Direktor: Prof. Dr. M. Eder)

Eingegangen am 22. Januar 1970

Autoradiographic and Histochemical Studies on the Development of the Socalled Uremic Enterocolitis

Summary. To become acquainted with the pathomechanism of the so-called uremic enterocolitis the cell cycle and enzymatic activities of the epithelium of the small and large intestine of mice with experimental uremia were studied by autoradiographic and cytochemical methods. We found that the physiological regeneration of the epithelium was impeded: The generation time was prolonged from 10 to 13 hours in the small bowel and from 11 to 17 hours in the large intestine. The changes of generation time were caused by a prolongation of the S-phase from 6 to 8 hours in the duodenum and from 6 to 9 hours in the other parts of the intestine, and by a change of the G₁-phase especially in the large intestine with a prolongation from 2.5 to 5.5 hours.

In the small intestine the total number of cells from the bottom of crypts to the top of villi decreased by a reduction of the differentiated cells of the villi and of the crypt cells including the DNA-synthetizing cells. The same reduction of crypt cells was observed in the large intestine.

The histoenzymatic analysis of the epithelium of the small intestine showed a clear decrease of alkaline phosphatase in the brush border probably caused by a disturbed differentiation.

Zusammenfassung. Zur Klärung des Entstehungsmechanismus der sogenannten urämischen Enterocolitis wurden an der Darmschleimhaut von Mäusen mit experimenteller Urämie autoradiographische Untersuchungen der Epithelregeneration und fermenthistochemische Untersuchungen der Darmepithelzellen durchgeführt. Es fand sich in allen Darmabschnitten eine deutliche Hemmung der physiologischen Epithelregeneration: Die Generationszeit war im Dünndarm von 10 auf 13 Std und im Dickdarm von 11 auf 17 Std verlängert. Diese Veränderungen der Generationszeit beruhten auf einer Verlängerung der DNS-Synthese-Phase von 6 auf 8 Std im Duodenum und von 6 auf 9 Std in den übrigen Darmabschnitten. Auch die postmitotische Ruhephase war vorwiegend im Dickdarm verändert und zeigte hier eine Verlängerung von 2,5 auf 5,5 Std.

Im Dünndarm war die Gesamtzellzahl vom Cryptengrund bis zur Zottenspitze vermindert infolge einer Abnahme sowohl der differenzierten Zottenepithelzellen als auch der Cryptenzellen einschließlich der DNS-synthetisierenden Zellen. Eine gleichartige Reduktion der Cryptenzellzahl war auch am Dickdarm nachweisbar. Enzymhistochemisch konnte am Dünndarm eine ausgeprägte Aktivitätsminderung der alkalischen Phosphatase im Bürstensaum des Zottenepithels nachgewiesen werden, die auf eine Differenzierungsstörung zurückgeführt wurde.

Seit der Erstbeschreibung hämorrhagischer und ulcerierender Darmschleimhautveränderungen bei Urämie durch Bright (1827) sind zahlreiche Theorien aufgestellt worden, die die Entstehung dieser sogenannten urämischen Enterocolitis zu erklären versuchen. Während einzelne Autoren vasculäre Faktoren

wie Capillarthrombosen und Arteriolonekrosen in der Darmschleimhaut (Hlava u. Thomayer, 1881, Siegmund, 1929) sowie Schleimhautblutungen bei urämiebedingter Blutungsneigung (Mathieu u. Roux, 1902; Jaffe u. Laing, 1934) als ursächlich in den Vordergrund stellen, macht doch die Mehrzahl der Autoren eine toxische Schädigung des Darmepithels für die Entstehung der urämischen Darmschäden verantwortlich (Treitz, 1859; Leyrat, 1923; Würth, 1932; Sarre, Gessler u. Heinze, 1965). Dabei wird ein vorwiegend lokaler toxischer Effekt an der Darmschleimhaut durch vicariierend in den Verdauungskanal ausgeschiedene, harnpflichtige Substanzen angenommen. Der direkte Nachweis einer urämisches-toxischen Schädigung des Darmepithels ist jedoch bisher nicht erbracht worden. Lediglich einen Hinweis in diese Richtung ergaben Untersuchungen von Riecken u. Mitarb. (1969), die bei zwei Dünndarmbiopsien von urämischen Patienten histochemisch Fermentabschwächungen im Darmepithel beobachtet haben.

Sollte die Annahme einer urämisches-toxischen Schädigung des Darmepithels als Ursache der sogenannten urämischen Enterocolitis zutreffen, so sind grundsätzlich zwei verschiedene Schädigungsmechanismen denkbar. Es können von der urämischen Schädigung einerseits die im Rahmen der physiologischen Epithelregeneration proliferierenden Zellen und andererseits die differenzierten Epithelzellen betroffen sein. Den vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen bei Urämie lag daher die Frage zugrunde, ob sich autoradiographisch Veränderungen der Darmepithelregeneration oder histochemisch Zeichen einer Schädigung differenzierter Darmepithelzellen nachweisen lassen.

Material und Methoden

Die Untersuchungen erfolgten an insgesamt 70, zwei Monate alten, männlichen NMRI-Mäusen von 30—35 g Gewicht (Versuchstierzucht Wulf, Königslutter). Bei 50 Tieren wurden in Äthernarkose nach medianer Durchtrennung des Rückenfells und beidseitiger paravertebraler Spaltung der Rückenmuskulatur beide Nieren freigelegt. Die Nieren wurden decapsuliert und beide Ureteren nach caudal auf eine Länge von 4—5 mm vorsichtig präpariert. Der rechte Ureter wurde durch doppelte Ligatur verschlossen. An der linken Niere erfolgte nach Abheben des Collum ureteris durch stumpfe Präparation eine Ausschaltung von etwa zwei Drittel des Nierenparenchyms durch Abbinden des oberen und unteren Nierenpols. Hierbei war besonders auf sorgfältigste Schonung des linken Ureters zu achten. Die Rückenmuskulatur und das Rückenfell wurden durch fortlaufende Nähte verschlossen. In einer Kontrollserie wurden 20 Tiere scheinoperiert. Dazu wurden bei gleichem Zugang lediglich beide Nieren freigelegt und dann Muskulatur und Rückenfell wieder vernäht.

Alle Tiere bekamen feste Nahrung (Versuchstierzehrung Höveler) und Trinkwasser ad libitum, außerdem wurde sowohl den Versuchs- als auch den Kontrolltieren zweimal täglich 0,75 cm³ Sondennahrung (Brauns-Oral®, 1,5 kcal/cm³) durch Magensonde zugeführt. Das Körpergewicht von 11 unausgewählten Versuchstieren wurde bis zum 7. Tag p. op. täglich kontrolliert.

Bei allen Tieren erfolgte eine orientierende Harnstoffbestimmung im Serum mit der Azostix-Methode (E. Merck Ag., Darmstadt) 24 Std p. op. Von 3 unausgewählten Versuchstieren wurde 36 Std p. op. Blut durch Dekapitation in Äthernarkose zur enzymatischen Harnstoffbestimmung (Boehringer-Test) gewonnen. In gleicher Weise erfolgten Harnstoffbestimmungen bei 8 Versuchstieren am 7. Tag p. op., bei 3 scheinoperierten und bei 6 un behandelten Tieren. Die autoradiographischen und histochemischen Untersuchungen wurden am 7. Tag p. op. durchgeführt. Entnommen wurden bei jedem Versuchs- und Kontrolltier Duodenum (direkt postpylorisch), Jejunum (18 cm proximal des Coecum), Ileum

(2 cm proximal des Coecum), Colon ascendens (mittlerer Abschnitt) und Colon descendens (mittlerer Abschnitt).

Autoradiographische Methoden

Zur Kontrolle der Verfügbarkeitszeit der applizierten DNS-Vorläufersubstanz H^3 -Thymidin wurde nach einmaliger i.p. Injektion von 0,1 mCi H^3 -Thymidin/100 g Körpergewicht die mittlere Silberkornzahl über den markierten Darmepithelzellkernen in Beziehung zur Zeit bis 2 Std p.i. ausgezählt (K2-Emulsion; Ilford, London. Expositionzeit: 12 Tage) (Schultze, 1968).

Die Bestimmung der Generationszeit und die Analyse der Teilphasen des Generationszyklus erfolgten mit der %-markierte-Mitosen-Methode nach Quastler und Sherman (1959). Hierzu wurden nach einmaliger i.p. Gabe von 0,15 mCi H^3 -Thymidin/100 g Körpergewicht die markierten und unmarkierten Mitosen des Darmepithels als Funktion der Zeit bis 20 Std p.i. ausgezählt (K2-Emulsion; Ilford, London. Expositionzeit: 21 Tage) (Schultze, 1968).

Als Maß für die Proliferationsaktivität in den Krypten der Dünnd- und Dickdarmschleimhaut diente der Markierungsindex (H^3 -Index), d.h. die Zahl der 60 min nach i.p. Injektion von 0,15 mCi H^3 -Thymidin/100 g Körpergewicht markierten Zellen bezogen auf alle Kryptenzellen (Schultze, 1968).

Als Maß für die Krypten- und Zottlänge wurden Gesamtzellzählungen vom Kryptengrund bis zur Zottenspitze am Dünndarm bzw. vom Kryptengrund bis zur Schleimhautoberfläche am Dickdarm durchgeführt. Außerdem wurde die durchschnittliche Zahl der Kryptenzellen der einzelnen Darmabschnitte bei Urämie mit der mittleren Kryptenzellzahl in den Kontrollen verglichen.

Histochemische Methoden

Am Darmepithel wurden folgende enzymhistochemische Reaktionen durchgeführt:

- a) Alkalische Phosphatase nach Burstone (1958) nach Fixierung des Materials in 5%igem neutralem Formalin und Paraffineinbettung über Vakuumbrutschrank (Inkubationsdauer 35 min).
- b) Saure Phosphatase nach Barka (1963) nach Fixierung in Calcium-Formalin (12 bis 16 Std) (Inkubationsdauer 30 und 60 min).
- c) Leucin-Aminopeptidase nach Nachlas, Crawford und Seligman (1957) (Inkubationsdauer 15 und 30 min).
- d) Succinatdehydrogenase nach Nachlas (1957) (Inkubationsdauer 20 und 60 min).
- e) Unspezifische Esterase, Alpha-Naphthyl-Acetat-Methode nach Pearse (1960) nach Fixierung in 5%igem neutralem Formalin und Paraffineinbettung über Vakuumbrutschrank (Inkubationsdauer 20 min).

Ergebnisse

Von den 50 operierten Mäusen starben 10 Tiere in den ersten 24 Std nach dem Eingriff. Die übrigen 40 Tiere zeigten alle bereits 24 Std p. op. eine ausgeprägte Urämie. 36 Std p. op. betrug der mittlere Harnstoffwert 319 ± 65 mg%. Er sank in den folgenden Tagen ab und wies am 7. Tag p. op. einen Mittelwert von 162 ± 36 mg% auf (Normalwert: 59 ± 8 mg%).

Bei allen Tieren hatte die rechtsseitige Ureterligatur zu einer Harnstauungsniere mit hochgradiger Dilatation des Nierenbeckens, der Harnkanälchen, der distalen und teilweise auch der proximalen Tubulusabschnitte geführt. Die linke Niere zeigte eine totale Infarzierung der abgebundenen Parenchymbezirke mit unterschiedlich ausgeprägter leukocytärer Demarkation (Abb. 1). Das erhaltene Nierengewebe wies lediglich in einzelnen Abschnitten eine mäßiggradige Schwellung der Tubulusepithelien auf. Am Darm waren makroskopisch, von einem geringgradigen Schleimhautödem abgesehen, keine Veränderungen nachweisbar. Die Gewichtskontrollen der Versuchstiere ließ eine mittlere Gewichtsabnahme von 1,2 g während der ersten 48 Std p. op. erkennen. Danach blieb das Gewicht bis zum 7. Tag p. op. konstant. Von den Kontrolltieren starb ein Tier 36 Std p. op. Die Harnstoffbestimmungen in der Kontrollserie ergaben einen Mittelwert, der mit 57 ± 10 mg% im Bereich der Norm lag (Normalwert: 59 ± 8 mg%).

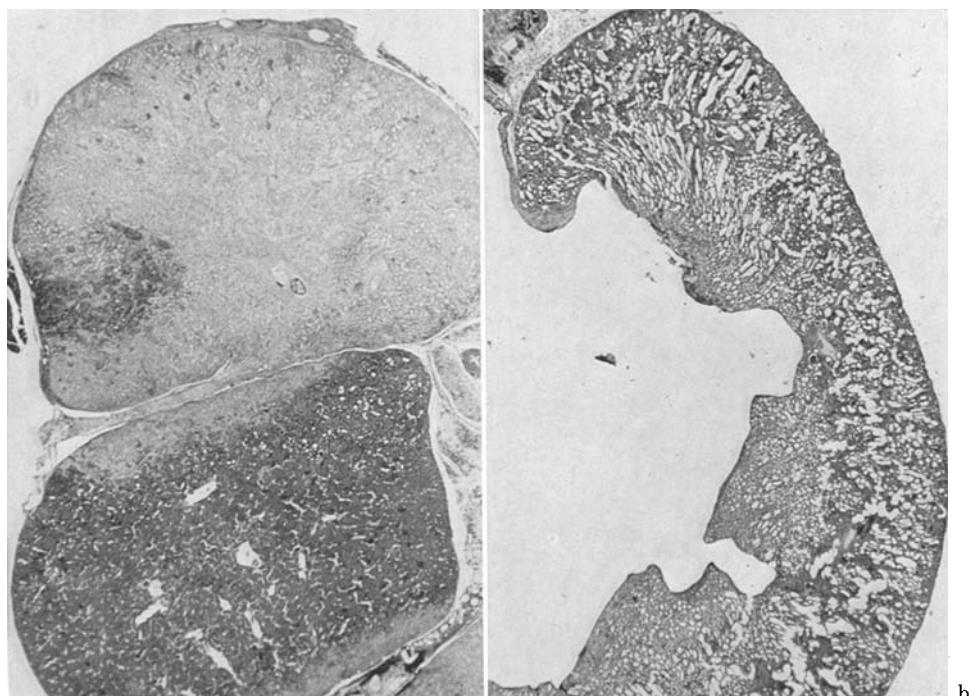


Abb. 1a u. b. Totale Infarzierung des linken oberen Nierenpols (a) und hochgradige Harnstauungsniere rechts (b) 7 Tage nach Abbinden beider Nierenpole bzw. nach Ureterligatur. (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr. etwa 12fach)

Autoradiographische Befunde

Die an urämischen Versuchstieren durchgeföhrte Untersuchung der Verfügbarkeitszeit von H^3 -Thymidin ergab, daß nach einmaliger i.p. Injektion die mittlere Silberkornzahl pro Zellkern in Abhängigkeit von der Zeit in typischer Weise zuerst anstieg und dann 40 min p.i. einen Sättigungswert erreichte (Abb. 2). Die durch die Zeitspanne zwischen H^3 -Thymidinalgabe und Erreichen des Sättigungswertes der Markierung bestimmte Verfügbarkeitszeit von 40 min stimmt mit den in der Literatur angegebenen Zeiten überein (Kisieleski, Baserga u. Lisco, 1961; Lennartz u. Maurer, 1964). Es konnte somit eine Änderung der Verfügbarkeitszeit von H^3 -Thymidin im hier verwandten Versuchsmo dell nicht festgestellt werden.

Abb. 3 gibt den Prozentsatz markierter Mitosen als Funktion der Versuchszeit nach einmaliger H^3 -Thymidinalgabe für die einzelnen Darmabschnitte wieder, wobei die bei Urämie gewonnenen Kurven den Kontrollkurven gegenübergestellt wurden. Die Versuchsdauer war so bemessen, daß der Durchgang der markierten Zellen nicht nur durch die erste, sondern auch durch die zweite Mitose sichtbar wurde. Die so gewonnenen Kurven zeigten für alle Darmabschnitte gleichartige, von den Kontrollen deutlich abweichende Verläufe. An Hand dieser Kurven wurden folgende Werte für die Generationszeit und die Dauer von Teilphasen des Generationencyclus ermittelt (Baserga, 1965).

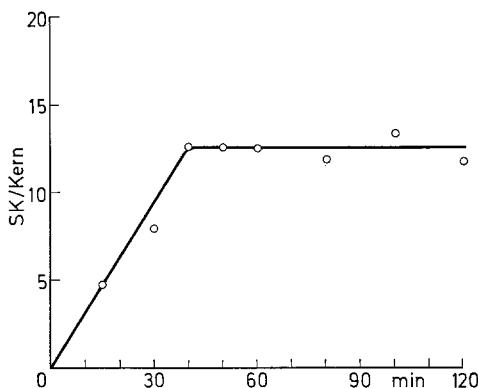


Abb. 2. Mittlere Silberkornzahl (SK) pro Interphasenkern des Dünndarmepithels der Maus bei Urämie als Funktion der Versuchszeit nach i.p. Gabe von H^3 -Thymidin

Die mittlere Generationszeit (T_c) betrug für das Epithel aller Dünndarmabschnitte, bestimmt durch den zeitlichen Abstand des ersten und zweiten Kurvengipfels, 13 Std bei Urämie und 10 Std in der Kontrolle. Die Generationszeit wurde am Dickdarm bei den Kontrollen durch den Abstand der Kurvenwellen und bei Urämie durch den Abstand der Kurvenwellen in Höhe der 50%-Markierung gemessen, dabei ergaben sich Werte von 17 Std bei Urämie gegenüber 11 Std in der Kontrolle. Die im Vergleich mit entsprechenden Literaturangaben (Schultze, 1968) relativ kurzen Zeiten sind außer durch methodische Faktoren in erster Linie dadurch bedingt, daß im vorliegenden Versuch noch nicht voll ausgewachsene Tiere verwandt wurden (Lesher, Fry u. Kohn, 1961).

Die Dauer der DNS-Synthesezeit (S-Phase), gemessen durch den Abstand von ansteigendem und absteigendem Schenkel des ersten Kurvengipfels in Höhe der 50%-Markierung, betrug bei Urämie für das Epithel des Duodenum 8 Std und für das Epithel der übrigen Darmabschnitte 9 Std gegenüber einem Kontrollwert von 6 Std für alle Darmabschnitte.

Das arithmetische Mittel aus der Zeitspanne von H^3 -Thymidinapplikation bis zum Auftreten der ersten markierten Mitosen und bis zum Erreichen von annähernd 100% markierte Mitosen bestimmt die mittlere Dauer von prämitotischer Ruhephase und Mitose (G_2+M)_m. Die hierfür bei Urämie gewonnenen Werte von etwa 1,5 Std am Dünndarm und von etwa 2,5 Std am Dickdarm zeigten keine Abweichung von den Kontrollen.

Die Bestimmung der Dauer der postmitotischen Ruhephase [$G_1 = T_c - T_s - (G_2+M)m$] zeigte bei einem Kontrollwert von 2,5 Std für alle Darmabschnitte am Dickdarmepithel eine deutliche Verlängerung auf 5,5 Std, während am Cryptenepithel des Dünndarms nur im Duodenum eine geringe Verlängerung um 1 Std nachweisbar war.

Die Ermittlung des Markierungs-Index (H^3 -Index) für das Kryptenepithel des Dün- und Dickdarms diente als Maß für die proliferative Aktivität des Darmepithels. Dabei betrug der H^3 -Index für das Duodenum 43%, für das Jejunum 35% und für das Ileum 41% gegenüber Kontrollwerten von 42%, 42% und 38%. Für das Colon ascendens und für das Colon descendens

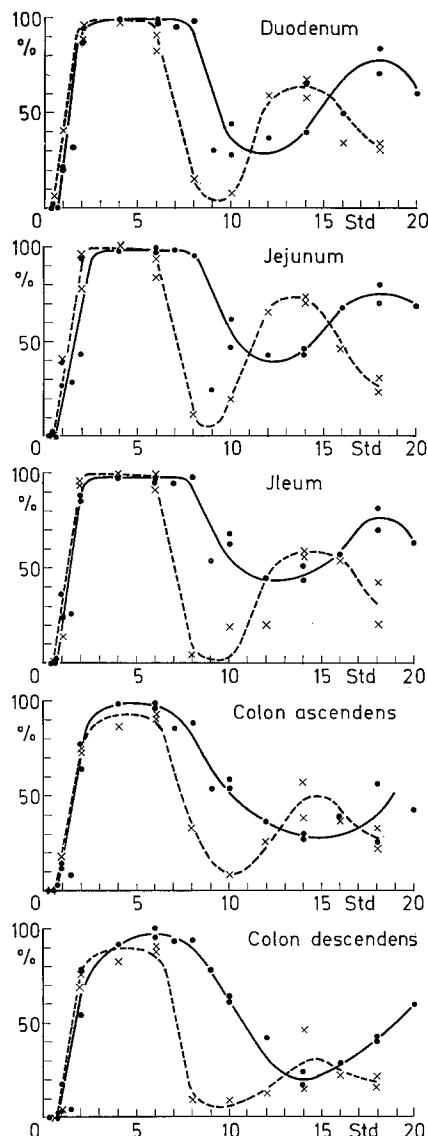


Abb. 3. Prozentsatz der markierten Mitosen als Funktion der Versuchszeit nach i.p. Gabe von H^3 -Thymidin für das Darmepithel der Maus bei Urämie (—) im Vergleich mit Kontrolltieren (----).

betrug der prozentuale Anteil der DNS-synthetisierenden Zellen an der gesamten Kryptenzellzahl bei Urämie 15% und 12% gegenüber 17% und 13% in den Kontrollen. Die einzelnen Werte zeigen nur eine geringgradige Abweichung von den Kontrollwerten, woraus ersichtlich wird, daß sich bei Urämie am Kryptenepithel des Darms der prozentuale Anteil der DNS-synthetisierenden Zellen nicht wesentlich verändert.

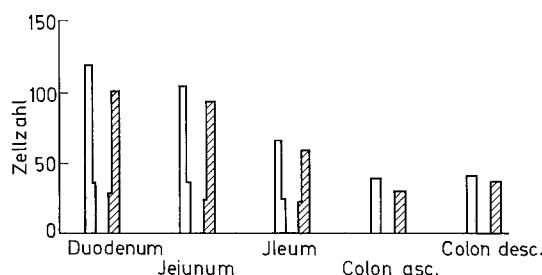


Abb. 4. Verkürzung der mittleren Zotten- und Kryptenlänge in den einzelnen Darmabschnitten der Maus nach siebentägiger Urämie (schraffierte Säulen) gegenüber Kontrolltieren (weiße Säulen)

Abb. 4 gibt die durch Zellzählung gemessenen Veränderungen an den Zotten und Krypten der Dünndarmschleimhaut und an den Krypten der Dickdarmschleimhaut wieder. In allen Darmabschnitten war es während der siebentägigen Urämiedauer zu einer deutlichen Reduktion der mittleren Gesamtzellzahl gekommen. Die Abnahme der Gesamtzellzahl vom Kryptengrund bis zur Zottenspitze betrug gegenüber Kontrollwerten im Duodenum 15%, im Jejunum und Ileum 11%. Von Bedeutung ist, daß diese Abnahme der Zellzahl in den einzelnen Dünndarmabschnitten nicht nur durch eine Reduktion der Zottenzellzahl, sondern auch durch eine Verminderung der Kryptenzellzahl bedingt war. Dabei betrug die Reduktion der mittleren Kryptenzellzahl im Duodenum 22%, im Jejunum 36% und im Ileum 8%. An der Schleimhaut des Colon ascendens war eine Kryptenzellverminderung um 21% und an der Schleimhaut des Colon descendens um 10% nachweisbar. Der Markierungsindex war dagegen, wie oben angegeben, nicht wesentlich verändert. Auf Grund der gemessenen S-Phasenverlängerung muß daher angenommen werden, daß die Zahl der proliferierenden Zellen in den Krypten aller untersuchten Dünnd- und Dickdarmabschnitte stärker abgenommen hat als die gesamte Kryptenzellzahl.

Tabelle. Intensität von Fermentreaktionen im Darmepithel der Maus bei Urämie im Vergleich zu Kontrolltieren

+++ = keine Aktivitätsänderung, ++ = mäßiggradige Aktivitätsabnahme, + = starke Aktivitätsabnahme.

	Alkalische Phosphatase	Saure Phosphatase	Leucin-Amino-Peptidase	Succinat-Dehydrogenase	Unspezifische Esterase
Duodenum	+	+++	++(++)	+++	+++
Jejunum	+	+++	++(++)	+++	+++
Ileum	+	+++	++(++)	+++	+++
Colon ascendens				+++	+++
Colon descendens				+++	+++

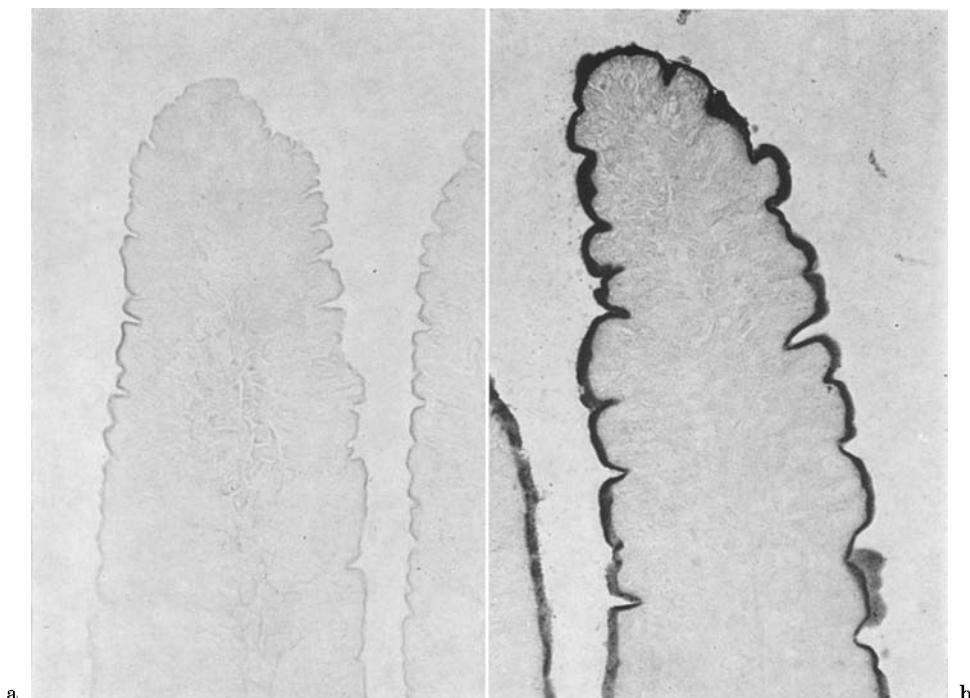


Abb. 5a u. b. Abnahme der alkalischen Phosphataseaktivität im Zottenepithel des Dünndarms der Maus bei Urämie; a Urämie, b Kontrolle. (Duodenum, Vergr. etwa 320fach)

Histochemische Befunde

Eine zusammenfassende Darstellung der fermenthistochemischen Befunde, die am Darmepithel der Maus nach siebentägiger Urämie erhoben wurden, gibt die Tabelle.

Auffallend war eine stärkergradige Aktivitätsabnahme der alkalischen Phosphatase. Dieses in den Kontrollschnitten vom Zottenhals bis zur Zottenspitze als sehr intensiv nachweisbare Enzym wies bei Urämie in allen Dünndarmabschnitten einen über die ganze Zotte gleichmäßig verteilten, ausgeprägten Aktivitätsverlust auf (Abb. 5).

Demgegenüber zeigte die saure Phosphatase keine Veränderungen. Sie war sowohl in den Kontrollen als auch bei Urämie in gleicher Stärke teils grob-granulär, teils diffus dicht unterhalb des Bürstensaums der Dünndarmepithelzellen nachweisbar. Die membrangebundene Leucin-Aminopeptidase ließ eine angedeutete, aber nicht sichere Aktivitätsminderung im Zottenepithel der einzelnen Dünndarmabschnitte erkennen.

Eine Änderung der Fermentaktivität der in den Epithelzellen apikal stärker als basal nachweisbaren mitochondrialen Succinatdehydrogenase war weder am Dünndarm noch am Dickdarm festzustellen. In gleicher Weise verhielt sich die Reaktionsintensität der unspezifischen Esterase, die ebenfalls im apikalen Zellabschnitt am deutlichsten sowohl am Zottenepithel des Dünndarms als auch

am Epithel der oberen Kryptenabschnitte des Dickdarms bei Urämie in unveränderter Aktivität nachweisbar war.

Diskussion

Bei tierexperimentellen Untersuchungen zur Entstehung urämiebedingter Darmveränderungen ergibt sich grundsätzlich das Problem eines brauchbaren Versuchsmodells. Da mit experimentellen Nierenentzündungen kaum ein ausreichend standardisiertes Versuchsmaterial gewonnen werden kann, erscheint uns zur Erzeugung einer urämischen Stoffwechselleage die operative Reduktion des Nierenparenchyms auf 15—20% der Norm nach der oben angegebenen Methode am geeignetsten.

Wichtige Voraussetzung für die Analyse des Entstehungsmechanismus urämischer Darmschleimhautveränderungen ist die sichere Ausschaltung zusätzlicher, nicht urämischer Faktoren, die zu Veränderungen am Darmepithel führen können. Stevens Hooper u. Mitarb. haben 1958 eine deutliche Verminderung der Zellregeneration des Darmepithels beim Hunger beobachtet. Diese Befunde konnten von Wiebecke u. Mitarb. (1969) autoradiographisch verifiziert werden. Da urämische Mäuse häufig weniger Nahrung zu sich nehmen als gesunde Tiere, wurde unseren Versuchstieren zur sicheren Vermeidung eines Hungereffekts neben dem üblichen Futterangebot zusätzlich Sondennahrung zugeführt.

Wie die vorliegenden autoradiographischen Untersuchungen, für deren Anwendung die gegenüber der Norm bei Urämie nicht veränderte Verfügbarkeitszeit von H^3 -Thymidin Grundvoraussetzung ist, gezeigt haben, kommt es bei Urämie zu einer deutlichen Hemmung der physiologischen Epithelregeneration der Darmschleimhaut. Diese Regenerationshemmung beruht auf folgenden proliferationskinetischen Störungen: Einerseits besteht eine erhebliche Verlängerung der Generationszeit der proliferierenden Epithelzellen, die durch eine verlängerte DNS-Synthesezeit und außerdem durch eine besonders am Dickdarm nachweisbare Verlängerung der postmitotischen Ruhephase bedingt ist, andererseits konnte an allen untersuchten Darmabschnitten auf eine Reduktion der Proliferationspopulation geschlossen werden.

Folge der verringerten Zellneubildung des Darmepithels bei Urämie ist eine Zotten- und Cryptenverkürzung, wie sie zumindest am Dünndarm in Einzelfällen auch beim Menschen beobachtet worden ist (Riecken, Lange, Menge u. Bloch, 1969). Erklärt wird hierdurch aber auch das Auftreten von Schleimhauterosionen und -ulcerationen im prolongierten Verlauf einer sogenannten urämischen Enterocolitis.

Die angewandten histochemischen Untersuchungen zur Frage der Schädigung differenzierter Darmepithelzellen bei Urämie haben gezeigt, daß im vorliegenden Versuchsmodell nur die alkalische Bürstensaumphosphatase der Dünndarmschleimhaut eine sichere Aktivitätsabschwächung aufweist. Dieses Enzym ist bestimmt für die histochemische Abgrenzung differenzierter Dünndarmepithelzellen von nicht differenzierten (Pearse u. Riecken, 1967). Im Hinblick auf unsere histochemischen Befunde läßt sich daraus unserer Ansicht nach schließen, daß bei Urämie zumindest am Dünndarmepithel eine Differenzierungsstörung besteht, während dagegen ein Anhalt für eine direkte Schädigung differenzierter Darmepithelzellen sich nicht ergibt.

Vergleicht man die Veränderungen der Zellneubildung der Darmschleimhaut, die der sogenannten urämischen Enterocolitis zugrunde liegen, mit Störungen der Darmepithelproliferation aus anderer Ursache, so zeigt sich, daß ganz entsprechende Veränderungen beim Hunger bestehen, wie Wiebecke u. Mitarb. (1969) nachweisen konnten. Ebenfalls eine Hemmung der Epithelproliferation der Darmschleimhaut konnte bei der Einwirkung von Cytostatica und Mitosegiften nachgewiesen werden (Eder, 1965; Eder, 1966; Eder u. Löhrs, 1965; Eder, Rostock u. Vogel, 1966). Es zeigt sich somit, daß eine Hemmung der physiologischen Epithelregeneration der Darmschleimhaut Folge recht unterschiedlicher, darmschädigender Agentien ist, wobei neben der Cytostatikawirkung der Urämie eine besondere praktische Bedeutung zukommt.

Literatur

- Barka, T., Anderson, P. J.: Histochemistry, theory, practice and bibliography, p. 245. New York: Harper & Row 1963.
- Baserga, R.: The relationship of the cell cycle to tumor growth and control of cell division: A review. *Cancer Res.* **25**, 581 (1965).
- Burstone, M. S.: Histochemical comparison of naphthol-AS-phosphates for the demonstration of phosphatases. *J. nat. Cancer Inst.* **20**, 601 (1958).
- Bright: Zit. nach Fischer, J.
- Eder, M.: Experimentelle Untersuchungen über Schädigungen der Darmschleimhaut. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **49**, 330 (1965).
- Zellerneuerung im Magen-Darm-Trakt. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **50**, 75 (1966).
- Löhrs, U.: Experimentelle Regenerationsstörungen der Darmschleimhaut. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **210**, 202 (1965).
- Rostock, H., Vogel, G.: Die Wirkung von Folsäureantagonisten (Methotrexat) auf die Regeneration der Darmschleimhaut. *Virchows Arch. path. Anat.* **341**, 164 (1966).
- Fischer, J.: Zur Kenntnis der Darmaffektionen bei Nephritis und Urämie. *Virchows Arch. path. Anat.* **134**, 380 (1893).
- Hlava, Thomayer: Zit. nach Fischer, J.
- Jaffe, R. H., Laing, D. R.: Changes of the digestive tract in uremia. *Arch. intern. Med.* **53**, 851 (1934).
- Kisielewski, W. E., Baserga, R., Lisco, H.: Tritiated thymidine and the study of tumors. *Atompraxis* **7**, 81 (1961).
- Lennartz, K. J., Maurer, W.: Autoradiographische Bestimmung der Dauer der DNS-Verdoppelung und der Generationszeit beim Ehrlich-Ascitestumor der Maus durch Doppel-Markierung mit C^{14} und H^3 -Thymidin. *Z. Zellforsch.* **63**, 478 (1964).
- Lesher, S., Fry, R. J. M., Kohn, H. I.: Age and generation time of the mouse duodenal epithelial cell. *Exp. Cell Res.* **24**, 334 (1961).
- Leyrat, L.: Zit. nach Mason, E. E.
- Mason, E. E.: Gastrointestinal lesions occurring in uremia. *Ann. intern. Med.* **37**, 96 (1952).
- Mathieu, A., Roux, J.: Sur un cas d'ulcérations urémiques de l'estomac et de l'intestin grêle. *Arch. gén. Méd.* **7**, 14 (1902).
- Nachlas, M. M., Crawford, D. T., Seligman, A. M.: The histochemical demonstration of leucine aminopeptidase. *J. Histochem. Cytochem.* **5**, 264 (1957).
- Tsou, K. C., Souza, E. de, Chang, C. S., Seligman, A. M.: Cytochemical demonstration of succinic dehydrogenase by the use of a new p-nitrophenyl substituted ditetrazole. *J. Histochem. Cytochem.* **5**, 420 (1957).
- Pearse, A. G. E.: Histochemistry, theoretical and applied, p. 886. London: J. & A. Churchill, Ltd. 1960.
- Riecken, E. O.: Histology and cytochemistry of the cells of the small intestine, in relation to absorption. *Brit. med. Bull.* **23**, 217 (1967).
- Quastler, H., Sherman, F. G.: Cell population kinetics in the intestinal epithelium of the mouse. *Exp. Cell Res.* **17**, 420 (1959).

- Riecken, E. O., Lange, H., Menge, H., Bloch, R.: Dünndarmschleimhautveränderungen bei terminaler chronischer Niereninsuffizienz. 75. Tagg der Dtsch. Ges. Inn. Med., Wiesbaden, 1969.
- Sarre, H., Gessler, U., Heinze, V.: Die Urämie. Internist (Berl.) **6**, 446 (1965).
- Schultze, B.: Die Orthologie und Pathologie des Nucleinsäure- und Eiweißstoffwechsels der Zelle im Autoradiogramm. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II/5, S. 466. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.
- Siegmund, H. H.: Einfache Entzündungen des Darmrohres. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 4, S. 261. Berlin: Springer 1929.
- Stevens Hooper, C., Blair, M.: The effect of starvation on epithelial renewal in the rat duodenum. *Exp. Cell Res.* **14**, 175 (1958).
- Treitz: Über urämische Darmaffectionen. *Vjschr. prakt. Heilk.* **64**, 143 (1859).
- Wiebecke, B., Heybowitz, R., Löhrs, U., Eder, M.: Der Einfluß des Hungers auf die Proliferationskinetik der Dünnd- und Dickdarmschleimhaut der Maus. *Virchows Arch. Abt. B Zellpath.* **4**, 164 (1969).
- Würth, W.: Über die Bedeutung der Arteriolensklerose für die Entstehung urämischer Nekrosen. *Virchows Arch. path. Anat.* **284**, 175 (1932).

Dr. H. J. Castrup
Dr. U. Löhrs
Prof. Dr. M. Eder
Pathologisches Institut der Universität Köln
D-5000 Köln-Lindenthal
Josef-Stelzmann-Straße