

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Bern [Direktor: Prof. Dr. C. Wegelin].)

Die Hämosiderosis bei den Ernährungsstörungen der Säuglinge.

Von

Dr. M. Dubois,
gew. 1. Assistenten.

(Eingegangen am 29. Oktober 1921.)

In den Veröffentlichungen der letzten Jahre, die über Pigmentablagerung handeln, ist es auffallend, wie wenig auf die Hämosiderosis hingewiesen worden ist, die bei Kindern mit Ernährungsstörungen in der ersten Lebensperiode angetroffen wird. Die dabei beobachteten Pigmentierungen sind in einzelnen Organen, z. B. in der Milz, viel auffälliger als bei der perniziösen Anämie. Sträter, der in einer Untersuchungsreihe aus Lubarsch' Institut über Hämochromatose diese Verhältnisse verfolgt hat, ist einer der wenigen Autoren, der nebenbei auf die Verhältnisse beim Säugling mit Ernährungsstörung aufmerksam macht, worauf in allerneuester Zeit Lubarsch selber zurückkommt. In einem kurzen Sitzungsberichte (1914) hat ferner Wegelin auf diese Tatsache hingewiesen. Ebenso erwähnt Kleinschmidt Hämosiderosis bei alimentären Kinderanämien.

Da wir über den ganzen Mechanismus der Eisenbindung und über den intermediären Stoffwechsel des Eisens sehr wenig orientiert sind, schien es geboten, auch am kranken Säugling, wo die Verhältnisse sehr konstant sind, genauere Untersuchungen anzustellen.

Glanzmann ist seinerzeit von klinischen Gesichtspunkten aus an die Frage der alimentären Anämien des frühen Kindesalters herangetreten. Er versuchte sich dabei über den Blutumsatz ein Bild zu machen, indem er den Urobilinogengehalt der Faeces untersuchte. Aus dem Urobilinogenwert im Stuhl schloß er, natürlich unter Berücksichtigung des Resorptionsverhältnisses auf die Menge des ausgeschiedenen Gallenfarbstoffes und somit auf die Menge des zerstörten Hämoglobins.

Schon früher hatte Czerny darauf hingewiesen, daß ein Defekt in der Nahrung der Säuglinge zu einer aktiven Schädigung des Blutes führt. Die Annahme eines Minus von Eisen in der zugeführten Nahrung ist abzulehnen, denn es gelingt nicht durch Mehrzufuhr, derartige

Anämien zu beheben. Daß aber ätiologisch Kinderanämien von alimentären Faktoren abhängen, war schon vorher bekannt. Die Urobilinogenbestimmungen Glanzmanns, die durchweg vermehrte Werte zeigten, bildeten einen klinischen Beweis für die Annahme einer vermehrten Hämolyse.

Nun findet man pathologisch-anatomisch bei Krankheiten, die mit einem erhöhten Blutzerfall einhergehen (z. B. Einwirkung von Blutgiften, perniziöse Anämie), Eisenablagerungen vor allem in der Leber, in der Milz und oft auch in den Nieren. Im Gegensatz dazu steht das anatomische Bild der Hämochromatose, bei welcher Eisenpigment in den verschiedensten Organen angetroffen wird. Im ersten Falle findet also eine Eisenablagerung in Organen statt, die sicher mit dem Hämoglobin- und Eisenstoffwechsel oder mit der Eisenausscheidung in enger Beziehung stehen, im zweiten dagegen auch in Organen, die a priori an dieser Funktion nicht beteiligt sind.

Bevor ich nun näher auf die Frage der Hämosiderosis und ihrer Bedeutung eingehe, lasse ich zunächst meine eigenen Beobachtungen folgen, die an 18 im Laufe der letzten Jahre im Kinderspital Bern sezierten Säuglingen gemacht wurden. Es handelte sich durchweg um Atrophiker mit akuten oder subakuten gastrointestinalen Störungen, zusammengestellt ohne besondere Auswahl, so daß die regelmäßige wiederkehrenden Befunde als ganz typisch bezeichnet werden können. Die Krankengeschichten und Befunde sind möglichst gekürzt.

Es handelte sich vorwiegend um in Spiritus fixiertes und in Celloidin eingebettetes Material. Neben der gewöhnlichen Hämalaun-Eosinfärbung wurde immer die Berlinerblaureaktion, sowie die Turnbullblaureaktion mit Schwefelammonium ausgeführt. Gelegentlich wurde an frischem Material die Hämoglobinreaktion nach Lepehne sowie die Darstellung von Erythrocyten durch die Weigertsche Färbung vorgenommen. Wesentlich andere Resultate als mit den oben erwähnten drei Methoden traten dabei nicht zutage.

Fall 1. X. ♂, 5 Wochen alt. 6. I. 1910.

Künstliche Ernährung, schlechte Stühle, Pädatrophie. Leber normal groß, Oberfläche glatt, Schnittfläche braunrot, Zeichnung undeutlich, Konsistenz gut, Brüchigkeit normal. Milz normal groß. Pulpa dunkelbraunrot. Follikel klein. Trabekel deutlich, Brüchigkeit normal.

Gastroenteritis catarrhalis.

Mikroskopisch: Leber: Normale Struktur. Leberzellen auffallend atrophisch. Gefäße ziemlich stark bluthaltig. Im Parenchym, vorwiegend an der Peripherie der Acini ziemlich reichlich feinkörniges braunes Pigment, um die Kerne der Leberzellen herum gelagert. Das gleiche Pigment findet sich auch in zahlreichen Kupfferschen Sternzellen, hier auch in Form größerer Kugeln oder Schollen, welche aber meistens nicht die Größe von roten Blutkörperchen erreichen. Sie liegen oft zu mehreren und in sehr verschiedener Größe in derselben Zelle. Dabei ist bei dieser Art Pigmentablagerung im Gegensatz zum Parenchym die Peripherie der Leberläppchen nicht bevorzugt. Phagocytose roter Blutkörperchen ist nicht zu beobachten. Pigmentführende Zellen liegen hier und da auch frei im

Capillarlumen. In den Glissonschen Scheiden sind hier und da braune Pigmentschollen extracellulär sichtbar.

Das Pigment gibt überall die Berlinerblaureaktion. Dabei erscheinen auch einige Endothelien der Zentralvenen eisenhaltig, die z. T. frei im Lumen liegen. Mit Turnbullblau treten eine Reihe von weiteren Eisenkörnern auf, die vorher nicht sichtbar waren, besonders im Leberparenchym.

Milz von normaler Struktur. Follikel klein, ziemlich starke Braunpigmentierung der Pulpa. In Form von Körnern, Schollen, Scheiben liegt das Pigment besonders in den Pulpazellen, sowie vielfach auch extracellulär, besonders am Rande der Trabekel. Das Pigment gibt die Berlinerblaureaktion. Mit Turnbull gefärbt, ist der Eisengehalt des Organs viel auffallender. Neben den schon erwähnten Pigmentierungen erscheinen die Reticulumzellen fast durchweg diffus blau gefärbt. In den venösen Sinus, sowie in den größeren Venen treten eisenhaltige Zellen zutage. Die Eisenreaktion fehlt dagegen in den Endothelien der venösen Sinus. Die Follikel haben sich eisenfrei, mit Ausnahme einiger Reticulumzellen der Randzone, von ihrer Umgebung ab.

In der Darmwand fehlt mikrochemisch nachweisbares Eisen vollkommen.

Fall 2. M. B. ♀, 6 Wochen alt. 13. I. 1911. Keine Muttermilch. Dekomposition, schlechte Stühle. Starke Blässe.

Leber normal groß. Oberfläche glatt. Schnittfläche dunkelrot, hier und da leicht bräunlich, ohne deutliche Acini. Transparenz gut.

Milz normal groß. Konsistenz gut. Schnittfläche dunkelbraunrot. Follikel sehr klein. Trabekel spärlich.

Enteritis catarrhalis, lobuläre Pneumonie.

Mikroskopisch: Leber: Normale Struktur. Gefäße ziemlich stark gefüllt. Kupffersche Sternzellen meist klein, enthalten nur ganz vereinzelt braune Pigmentkörner. Parenchym dagegen ziemlich stark pigmentiert, mit durchwegs feinen Körnern, an der Peripherie der Acini stärker als im Zentrum. Eisenreaktion positiv. Mit Turnbull hier und da auch in den Gefäßadventitien der Portalvenen Eisen sichtbar.

Milz von normaler Struktur. Kleine Follikel. Starke Pigmentierung der Pulpazellen, in Form von Kugeln und Schollen. Letztere vielfach auch extracellulär, besonders in der Nähe der Trabekel. In den kleinen Reticulumzellen der Pulpa ist das Pigment feinkörniger als in den großen Pulpazellen. Mit Turnbull zeigt sich ein ganz auffallender Eisengehalt, indem außer den Sinusendothelien und den Lymphfollikeln kaum eine Zelle frei von Eisen erscheint. In den Gefäßen wenige eisenführende Zellen.

Fall 3. A. J. ♂, 2 Monate alt. 23. II. 1911.

Acht Tage Brustmilch, dann Kuhmilch und Hafermehl. Grüne stinkende Stühle. Blasse Hautfarbe.

Leber normal groß, Oberfläche glatt, Schnittfläche braunrot, transparent.

Milz normal groß. Gute Konsistenz. Follikel ziemlich groß. Pulpa braunrot.

Enteritis catarrhalis. Lobuläre Pneumonie.

Mikroskopisch: Leber: Normale Struktur. Capillaren mäßig weit. Kupffersche Zellen eher klein. Nur selten Pigment in Form brauner Körper, in größeren Klumpen nicht zu beobachten. Im Leberparenchym dagegen ziemlich reichlich feinkörniges Pigment, um die Kerne der Leberzellen herum gelagert. Das Pigment gibt die Berlinerblaureaktion.

Mit Turnbull erscheinen einige Kupffersche Sternzellen diffus bläulich gefärbt, ebenso rundliche Schatten in den Blutgefäßen, Erythrocyten entsprechend, sowie auch pigmentierte intravasale Zellen. Endothelzellen ebenfalls hier und da bläulich.

Milz: Normale Struktur, Follikel ziemlich groß. Mäßig starke Pigmentierung der Pula, meist an die Pulpazellen gebunden, seltener freies Pigment. Vielfach erscheint das Pigment in Form großer Klumpen. In den Sinusendothelen fehlt es. Erythrophagie ist nicht zu beobachten.

Mit Turnbull ist die Pigmentierung reichlicher, besonders die der Pulpazellen. Sinusendothelen frei von Eisen, ebenso die Follikel. In den Blutgefäßen hier und da Zellen mit blauen Körnern.

Nieren: Epithelien frei von Eisen, dagegen im Interstitium, in der Grenzschicht zwischen Rinde und Mark große spindelige Zellen mit braunem Pigment, das die Eisenreaktion gibt. Ebenso findet sich im Zwischengewebe der Hoden ganz vereinzelt intracelluläres Hämosiderin.

In den mesenterialen Lymphdrüsen fehlt Eisenpigment vollständig.

Fall 4. X., ♂, 6 Wochen alt. 27. IV. 1911.

Künstliche Ernährung. Klinische Diagnose; Dekomposition.

Leber normal groß, Oberfläche glatt. Konsistenz gut. Schnittfläche braunrot. Acini nicht deutlich.

Milz normal groß. Oberfläche glatt. Pula dunkelbraunrot. Follikel klein. Trabekel deutlich. Konsistenz normal.

Enteritis catarrhalis. Lobuläre Pneumonie.

Mikroskopisch: Leber: Normale Struktur. Zentralvenen mit Blut prall gefüllt. Capillaren mäßig weit. Kupffersche Sternzellen vielfach mit kleinen, brauen Pigmentkörnern beladen. Erythrophagie nicht sichtbar. Im Leberparenchym sehr reichlich feinkörniges Pigment, besonders an der Peripherie der Acini. Berlinerblaureaktion positiv.

Mit Turnbull erscheinen die Leberzellen ganz durchsetzt von feinen blauen Körnern. Die Kupfferschen Zellen sind groß und enthalten reichlich Eisen. In Form von Körnern liegt auch viel Eisenpigment im Bindegewebe der sonst nicht veränderten Glissionschen Scheiden sowie in der Adventitia der Zentralvenen. Vereinzelte eisenhaltige Zellen im Lumen der Blutgefäße.

Milz: Normale Struktur. Follikel klein. In den Pulpazellen reichlich große Pigmentklumpen, seltener kleine Körner. Pigment auch extracellulär. Erythrophagie nicht sichtbar.

Mit Turnbull erscheint die Pigmentierung außerordentlich stark. Während in den großen Pulpazellen und extracellulär, besonders in der Umgebung der Trabekel die großen Pigmentklumpen liegen, ist außer den Lymphocyten der Follikel sowie den Sinusendothelen keine Zelle frei von Eisen, sei es in Form von Körnern, sei es in Form diffuser Imbibition. Auch die Umgebung der Zentralarterien ist eisenhaltig.

In den Nieren, im Bereich des Bindegewebes der Grenzschicht etwas Eisenpigment. Epithelien dagegen pigmentfrei. In den Hoden geben ganz vereinzelte Zellen des Interstitiums die Eisenreaktion. In den Mesenterialdrüsen und im Thymus ist auch mit Turnbull kein Eisen nachweisbar.

Fall 5. W. St. ♂, 3. XI. 1911. 5 Wochen alt.

Dekomposition, Atrophie.

Leber klein, Oberfläche glatt. Konsistenz gut. Schnittfläche bräunlich. Acini undeutlich.

Milz: klein, Konsistenz gut. Follikel und Trabekel undeutlich. Pula leicht braunrot.

Enteritis catarrhalis.

Mikroskopisch: Leber: Normale Struktur. Im Parenchym, besonders peripher ziemlich reichlich feinkörniges Pigment, um die Kerne herum gelagert.

In den Kupfferschen Sternzellen keine Erythrophagie. In vielen dagegen kleine Pigmentkörner. Größere Schollen fehlen.

Mit Turnbull hier und da auch diffuse Blaufärbung der Kupfferschen Zellen. In den Gefäßen ziemlich häufig eisenhaltige Zellen.

Milz: Normale Struktur. Follikel mäßig groß. In den Pulpazellen ziemlich reichlich braune Pigmentklumpen verschiedener Größe. Vielfach auch extracelluläres Hämösiderin. Berlinerblaureaktion positiv. Mit Turnbull erscheinen hier und da in den Pulpazellen und auch außerhalb derselben hellblaue Scheiben von der Größe eines Erythrocyten. In den übrigen Zellen, außer den Follikeln und den Sinusendothelien teils blaue Körner, teils diffuse Eisenreaktion.

Im Darm ziemlich starke Infiltration der Tunica propria durch Lymphocyten und Plasmazellen. Hier wie auch in den übrigen Wandschichten fehlt Eisenpigment.

In den Lungen kein mikrochemisch nachweisbares Eisen.

Fall 6. L. E. ♀. 20. V. 1912. 3 Monate alt.

Während 2 Monaten künstliche Ernährung, schlechte Stühle. Pneumonie, Empyem.

Leber normal groß, von braunroter Schnittfläche.

Milz normal groß. Follikel klein. Pulpae braunrot.

Enteritis catarrhalis. Pneumonie, Empyem.

Mikroskopisch: Leber: Normale Struktur. Im Parenchym, besonders peripher in den Läppchen ziemlich reichliche feinkörnige Pigmentierung. Nur vereinzelte Kupffersche Sternzellen enthalten kleine braune Pigmentklumpen. Keine Erythrophagie, dagegen hier und da kleine eosinrot gefärbte Einschlüsse in den Sternzellen.

Mit Turnbull erscheint der Eisengehalt gegenüber der Berlinerblaureaktion nur wenig vermehrt. Wenig siderofere Zellen in den Gefäßen.

Milz: Normale Struktur. Keine Erythrophagie. Braunpigmentierung in der Pulpae mäßig stark. Sinusendothelien und Follikel frei von Pigment. In den Gefäßen vereinzelte Zellen mit Eisenkörnern.

Im Pankreas ist auch durch Turnbullfärbung kein Eisen nachweisbar.

Fall 7. W. B. ♂, 12. VI. 1912. 5 Wochen alt. Vier Wochen Brust, dann Milch und Schleim. Schlechte Stühle. Enteritis.

Leber normal groß. Schnittfläche braunrot. Konsistenz normal.

Milz normal groß. Schnittfläche mit braunroter Pulpae. Kleine Follikel.

Enteritis catarrhalis ulcerosa.

Mikroskopisch: Leber: Normale Struktur. Peripher in den Läppchen spärliches feinkörniges Pigment im Parenchym. Wenige Kupffersche Sternzellen mit größeren Pigmentschollen. Keine sichere Erythrophagie. Gelegentlich feinkörniges Pigment in den Gefäßadventitien der Glissionschen Scheiden. Berlinerblaureaktion positiv.

Mit Turnbull hier und da hellblaue Scheiben in den Gefäßen mitten unter normalen Erythrocyten. Ebenso hier und da in den Kupfferschen Zellen.

Milz: Normale Struktur. Keine sichere Erythrophagie in der Pulpae. Ver einzelt eosinrote kleine Einschlüsse. Braunes Pigment eher spärlich, in den Pulpazellen, sowie extracellulär in der Umgebung der Trabekel. In den Gefäßen ziemlich reichlich eisenhaltige Zellen.

Im Darm, Thymus und Nebennieren ist auch mit Turnbullfärbung kein Eisen nachweisbar.

Fall 8. A. N. ♂, 17. VIII. 1912.

Klinische Diagnose: Dekomposition.

Leber: Normal groß. Oberfläche glatt. Konsistenz gut. Schnittfläche dunkelrot, transparent. Acini undeutlich. Brüchigkeit normal.

Milz: Normal groß. Konsistenz gut. Pulpa braunrot. Follikel mäßig groß. Trabekel deutlich.

Enteritis catarrhalis. Lobuläre Pneumonie.

Mikroskopisch: Leber: Normale Struktur. Capillaren mäßig weit. Im Parenchym ziemlich reichliche, feinkörnige braune Pigmentierung. Kupffersche Sternzellen nur sehr selten pigmentiert. Keine Erythrophagie. In den Gefäßen ziemlich häufig pigmentierte Zellen.

Turnbull: Starke körnige Parenchympigmentierung. Im Bindegewebe der Glissionschen Scheiden selten Pigment. In den Kupfferschen Sternzellen hier und da hellblaue runde Einschlüsse. In anderen spärliche dunkle Schollen.

Milz: Normale Struktur. In der Pulpa keine sichere Erythrophagie. In den Pulpazellen und extracellulär grobscholliges braunes Pigment, in ersteren hier und da hellblaue Körner.

Mit Turnbull sehr reichliche Pigmentierung fast aller Zellen mit Ausnahme der Lymphfollikel und Sinusendothelien.

In den Nieren ist nur vereinzelt im Interstitium der Grenzschicht Eisenpigment nachweisbar.

Fall 9. J. B. ♂. 11. I. 1913. 7 Wochen alt.

Dekomposition und Pneumonie.

Leber klein. Konsistenz gut. Oberfläche glatt. Schnittfläche glatt, braunrot, ohne deutliche acinöse Zeichnung. Brüchigkeit normal.

Gastroenteritis catarrhalis. Lobuläre Pneumonie.

Mikroskopisch: Leber: Normale Struktur. Im Parenchym sehr reichliche feinkörnige Braunpigmentierung um die Kerne herum. Daneben sind viele Kupffersche Sternzellen mit Schollen von Pigment beladen und springen aus diesem Grunde weit ins Capillarlumen vor. Erythrophagie nicht sichtbar, dagegen hier und da eosinrote kleine Zelleinschlüsse.

Mit Turnbull sind die Kupfferschen Zellen sehr stark blau gefärbt, hier und da enthalten sie auch hellblaue Scheiben. In den Gefäßlumina ziemlich häufig Zellen mit Eisenkörnern.

Milz: Normale Struktur. Ganz vereinzelte Erythrophagen. Dagegen reichliche Braunpigmentierung der Pulpazellen in den verschiedensten Formen. Größere Schollen liegen vielfach extracellulär. Nach Turnbull behandelt zeigen die Schnitte außer den Follikeln und den Sinusendothelien kaum eine Zelle frei von Eisen. Dieses durchsetzt die Zellen z. T. ganz diffus.

In den Nieren findet sich nur in der Grenzschicht etwas Eisenpigment. Im interstitiellen Gewebe der Hoden ist vereinzelt etwas Hämosiderin sichtbar, das zum großen Teil aber erst nach Turnbull sichtbar wird.

Fall 10. E. R. ♂. 31. I. 1913. 6 Wochen alt.

Kuhmilchernährung, schlechte Stühle. Dekomposition.

Leber normal groß. Schnittfläche braunrot. Konsistenz gut.

Milz normal groß. Pulpa dunkelrot. Konsistenz gut.

Gastroenteritis catarrhalis. Lobuläre Pneumonie.

Mikroskopisch: Leber: Normale Struktur. Im Parenchym reichlich feinkörniges, braunes Pigment. Sehr zahlreiche pigmentierte Kupffersche Sternzellen, teils große Schollen, teils kleinere Scheiben. Neben braunen Pigmentkörnern hier und da hellrote Gebilde, wie zerfallende Erythrocyten aussehend. In den Glissonischen Scheiden wenig Pigment.

Nach Turnbull in den Kupfferschen Zellen sowie in den Capillaren gelegentlich hellblaue Scheiben. Mäßig reichlich eisenhaltige Zellen in den Gefäßen.

Milz: Normale Struktur. Pulpa und venöse Sinus im allgemeinen wenig bluthaltig. Keine Erythrophagie, dagegen hier und da hellrote Einschlüsse in den großen Pulpazellen. Häufig auch große Pigmentschollen, zum Teil extracellulär. In den kleinen Zellen des Reticulums Pigment feinkörniger. In den Sinus und größeren Venen häufig Pigmentzellen. Sinusendothelien und Follikel frei von Hämösiderin.

Nach Turnbull ergibt sich ein sehr reichlicher Eisengehalt. Hier und da hellblaue Einschlüsse von Erythrocytengröße in den großen Pulpazellen.

In den Nieren ist auch im Interstitium kein Eisen nachweisbar.

Fall 11. M. A. ♀, 1. II. 1913.

Klinische Diagnose: Dekomposition.

Leber klein, Schnittfläche dunkelbraunrot, Brüchigkeit normal, Transparenz gut. Follikel klein.

Milz: Normal groß. Pulpa dunkelbraunrot.

Gastroenteritis catarrhalis.

Mikroskopisch: Leber: Struktur normal. Leberzellen atrophisch. Ziemlich reichlich feinkörnige Pigmentierung im Parenchym. Keine Erythrophagie. In den Kupfferschen Sternzellen sehr wenig, meist auch feinkörniges Pigment. Mit Turnbull lässt sich kaum ein stärkerer Eisengehalt feststellen.

Milz: Struktur normal. Wenig Pulpazellen mit Pigment, hier und da enthalten sie blaßeosinrote bis blaßbräunliche Schollen. Auch nach Turnbull ist der Eisengehalt dieser Milz nur ein relativ geringer. Follikel und Sinusendothelien sind frei von Eisen.

In den Nieren und im Dünndarm ist kein Eisenpigment nachweisbar.

Fall 12. H. Sch. ♂, 6 Wochen alt. 7. II. 1913.

Klinische Diagnose: Dekomposition.

Leber normal groß. Schnittfläche dunkelbraunrot. Konsistenz normal.

Milz: Normal groß. Schnittfläche dunkelrot. Follikel klein, Konsistenz gut.

Gastroenteritis acuta, Pädatrophie.

Mikroskopisch: Leber: Normale Struktur. Leberzellen eher atrophisch. Keine Erythrophagie. Wenig Pigment in den Kupfferschen Zellen, vorwiegend feinkörnig. Braunes Pigment auch in den Glissonschen Scheiden. Parenchym sehr stark pigmentiert, immer in Form feiner Körner, um die Kerne herum gelagert. Eisenhaltige Zellen in den Gefäßen kaum sichtbar. Nach Turnbull ergibt sich ein sehr starker Eisengehalt, besonders des Parenchyms.

Milz: Struktur normal. In einzelnen Zellen innerhalb der Sinus Erythrophagie. Häufig Körner, Kugeln und Schollen von braunem Pigment in den Pulpazellen. Ebenso Pigmentschollen extracellulär. Follikel und Sinusendothelien nicht pigmentiert. In den Gefäßen spärliche eisenhaltige Zellen. Mit Turnbull ergibt sich ein sehr reichlicher Eisengehalt, wobei einzelne Zellen ganz diffus durch blauen Farbstoff imbibiert sind.

In den Nieren und im Pankreas ist auch nach Turnbull kein Eisen nachzuweisen.

Fall 13. M. S. ♀, 2 Monate alt. 19. II. 1913.

Klinische Diagnose: Dekomposition.

Leber: Normal groß, Schnittfläche leicht bräunlich, Konsistenz normal.

Milz normal groß. Follikel klein. Pulpa dunkelbraunrot. Konsistenz normal.

Gastroenteritis catarrhalis. Lobuläre Pneumonie. Pädatrophie.

Mikroskopisch: Leber: Normale Struktur, ganz vereinzelt in den Kupfferschen Sternzellen eosinrote Einschlüsse, die als Erythrocytenträümmer aufgefaßt werden können. Selten ist in den Sternzellen Hämösiderin zu sehen. Auch das Parenchym ist nur geringgradig und feinkörnig pigmentiert, an der Peripherie der

Acini. Mit Turnbull lassen sich hier und da hellblaue Scheiben, sowohl in den Capillaren als auch in den Kupfferschen Sternzellen darstellen.

Milz: Normale Struktur. Pulpa blutreich. Keine sichere Erythrophagie. Dagegen auch hier gelegentlich eosinrote Einschlüsse. Viele Pulpazellen enthalten braunes, scholliges oder körniges Pigment. Mit Turnbull ergibt sich ein sehr reichlicher Eisengehalt fast aller Zellen, mit Ausnahme der Lymphocyten der Follikel und der Sinusendothelien. Gelegentlich hellblaue Zelleinschlüsse, die veränderten Erythrocyten entsprechen könnten.

In den periportalen Lymphdrüsen und im Pankreas fehlt Eisen.

Fall 14. K. M. ♀, 3 Wochen alt. 22. II. 1913.

Frühgeburt. Künstliche Ernährung. Pädiatrie. Enteritis.

Leber: Eher klein. Schnittfläche bräunlich, transparent. Konsistenz normal.

Milz: Normal groß. Follikel klein, Pulpa dunkelbraunrot. Konsistenz normal.

Gastroenteritis catarrhalis. Follikuläre Geschwüre im Dickdarm. Lobuläre Pneumonie.

Mikroskopisch: Struktur der Leber normal. Leberzellen atrophisch. Hier und da Kupffersche Sternzellen mit Körnern, die sich eosinrot gefärbt haben. Keine Phagocytose ganzer Erythrocyten. Wenig braunes Pigment. Pigmenthaltige Zellen z. T. frei in den Capillaren. Auch nach Turnbull fehlt in den Leberzellen Eisen fast vollständig. Dagegen hier und da hellblaue Scheiben in den Kupfferschen Zellen sowie in den Gefäßen. Ebenso sind hier siderofere Zellen häufig. Das Bindegewebe der Glissionschen Scheiden erscheint zuweilen blau imbibiert.

Milz: Struktur normal. Ganz vereinzelt ist Erythrophagie sichtbar. Gelegentlich in derselben Zelle braunes Pigment in feinkörniger Form. Die Pigmentierung der Pulpazellen ist reichlich, in den großen unter ihnen grobkörnig oder schollig, in den kleinen feinkörnig. Nach Turnbull ist außer den Lymphfollikeln und den Sinusendothelien fast keine Zelle frei von Eisen.

In Nieren, Darm, Lymphdrüsen und Schilddrüse fehlt Eisen vollständig.

Im Diaphysenmark des Femur zwischen den Blutbildungszellen ziemlich häufig Zellen mit braunen Pigmentschollen, welche Eisenreaktion geben.

Fall 15. A. St. ♀, 8 Wochen alt. 20. III. 1913.

Künstliche Ernährung. Pneumonie. Gastroenteritis

Leber: Normal groß. Oberfläche glatt. Konsistenz gut. Schnittfläche mit deutlichen Acini. Zentrum dunkelrot. Peripherie braunrot. Transparenz etwas herabgesetzt.

Milz: Normal groß. Konsistenz gut. Pulpa braunrot. Follikel klein. Trabekel deutlich.

Gastroenteritis catarrhalis. Lobuläre Pneumonie.

Mikroskopisch: Leber: Normale Struktur. Keine sichere Erythrophagie. Selten braune Pigmentschollen in den Sternzellen. Parenchym leicht verfettet, kaum pigmentiert. Nach Turnbull erscheinen hier und da hellblaue Scheiben in den Sternzellen. In Leberzellen hier und da etwas feinkörniges Eisenpigment. Bindegewebe vielfach diffus blau gefärbt. Eisenhaltige Zellen in den Gefäßen kaum zu beobachten.

Milz: Normale Struktur. Follikel klein. Blutreiche Pulpa. Keine Erythrophagen. Häufig pigmentführende Pulpazellen. Die Pigmentschollen liegen vielfach auch extrazellulär. Nach Turnbull ergibt sich ein sehr reichlicher Eisengehalt, mit Ausnahme der Lymphocyten der Follikel und der Sinusendothelien. Auch in den Pulpazellen hier und da hellblaue Scheiben. In den Sinus sowie in den größeren Venen gelegentlich eisenführende Zellen.

Fall 16. E. Fl. ♂, 9 Wochen alt. 20. III. 1913.

Zuerst Brustmilch, dann Kuhmilch und Mehl. Diagnose: alimentäre Intoxikation.

Leber: Normal groß. Konsistenz gut. Oberfläche glatt. Schnittfläche blaß, bräunlich. Zeichnung deutlich. Brüchigkeit normal.

Milz: Normal groß. Konsistenz gut. Oberfläche glatt. Schnittfläche rot-bräunlich. Zeichnung deutlich. Follikel klein.

Gastroenteritis acuta. Lobuläre Pneumonie.

Mikroskopisch: Leber: Normale Struktur. Vereinzelte Blutbildungsherde. Häufig braun pigmentierte Kupffersche Sternzellen. Parenchym der Läppchenperipherie spärlich, feinkörnig braun pigmentiert. Mit Turnbull ergibt sich ein großer Unterschied gegenüber der Berlinerblaureaktion, indem viel mehr Körner sichtbar werden. So findet sich Eisen vielfach auch in den Glissionschen Scheiden. In den Gefäßen kommen hier und da hellblaue Scheiben vor, sowie eisenhaltige Zellen.

Milz: Normale Struktur. Follikel klein. Pula stark bluthaltig. Zahlreiche pigmenthaltige Zellen in der Pula. Häufig auch extracelluläre Hämosiderinschollen. Mit Turnbull erscheinen fast alle Zellen, außer den Lymphfollikeln und den Sinusendothelien eisenhaltig. Das Pigment erscheint teils schollig, teils ist diffuse Blaufärbung vorhanden.

Im Knochenmark der Femurdiaphyse hier und da braun pigmentierte Zellen zwischen den Blutbildungszellen, besonders in der Nähe der Corticalis. Nach Turnbull scheint die Zahl der Pigmentzellen noch reichlicher zu sein.

Fall 17. A. G. ♀, 6 Monate alt. 30. V. 1913.

Mehlnährschaden. Kopfphlegmone.

Leber: Eher groß. Oberfläche glatt. Konsistenz gut. Schnittfläche leicht bräunlich. Acini undeutlich, Brüchigkeit leicht erhöht. Transparenz etwas herabgesetzt.

Gastroenteritis catarrhalis chronica. Lobuläre Pneumonie.

Phlegmone der Galea aponeurotica.

Mikroskopisch: Leber: Normale Struktur. Keine Erythrophagie. In den Sternzellen gelegentlich braune Pigmentschollen. Im Parenchym wenig feinkörniges braunes Pigment an der Peripherie der Acini. Ziemlich starke feintropfige Verfettung, besonders peripher in den Läppchen.

Braune Pigmentkörner hier und da auch in den Glissionschen Scheiden. Nach Turnbull zeigen sich viel mehr blaue Körner, als braune im gewöhnlichen Präparat, besonders im Parenchym.

Milz: Normale Struktur. Follikel klein. Pula ziemlich blutreich. Häufig braun pigmentierte Pulpazellen. Reichlich Pigment auch extracellulär. Nach Turnbull viel Eisen. Follikel und Sinusendothelien frei.

Im Knochenmark der Femurdiaphyse gelegentlich eisenhaltige Zellen unter den Blutbildungselementen.

Fall 18. M. Z. ♀. 25 Tage alt. 25. III. 1911.

Frühgeburt im 8. Monat. Nach kurzer künstlicher Ernährung dünne Stühle. Große Milz. Hämoglobin 25/70. Erythrocyten 1,920,000. Leukocyten 34,000.

Klinische Diagnose: Anaemia splenica.

Leber vergrößert. Schnittfläche auffallend braunrot. Transparenz gut, keine deutlichen Acini.

Milz: Ziemlich stark vergrößert. Konsistenz etwas vermindert. Pula dunkelbraunrot. Follikel klein.

Mikroskopisch: Leber: Struktur verwischt. Zwischen den Leberzellbalken allenthalben herdförmige Zellansammlungen, bestehend aus Leukocyten und

Myelocyten. Daneben auch Erythrocyten, manchmal Normoblasten. Keine sichere Erythrophagie. Vielfach in den Kupfferschen Sternzellen braunes Pigment, in Form von Schollen und Plättchen. In den Leberzellen fast durchwegs reichlich feinkörniges Pigment um die Kerne herum. Das Pigment gibt überall die Berlinerblaureaktion.

Nach Turnbull erscheinen die Kupfferschen Sternzellen manchmal ganz diffus blau. Daneben hier und da auch hellblaue Kugeln. Letztere auch in den Capillaren. In den Gefäßen reichlich eisenhaltige Zellen.

Milz: Kleine, weit auseinander liegende Follikel. Starke Vermehrung der Pulpaelemente. Neben Leukocyten und Myelocyten in den Sinus reichlich große Pulpazellen. Diese enthalten reichlich braunes Pigment, in Form großer Klumpen, zuweilen auch wie in den Kupfferschen Zellen der Leber als Kugeln oder Plättchen. Häufig liegen große Pigmentmassen extracellulär, besonders am Rande der Trabekel. Berlinerblaureaktion überall positiv.

Mit Turnbull erscheinen fast alle Zellen eisenhaltig, z. T. auch diffus. Vielfach in den Pulpazellen eingeschlossen hellblaue Scheiben, in ihrer Größe Erythrocyten entsprechend. Reichlich pigmentierte Zellen frei in den Sinus, sowie in den größeren Venen. Auch hier heben sich die Milzfollikel eisenfrei von ihrer Umgebung ab. Die Sinusendothelien enthalten ebenfalls kein Pigment.

In den Nieren finden sich einzig an einzelnen Stellen des Interstitiums der Grenzschicht einige Eisenkörner.

Im roten Knochenmark der Femurdiaphyse sehr zahlreiche weiße Blutzellen, sowohl Myelocyten wie Leukocyten, darunter viele Eosinophile. Daneben auch reichlich Erythrocyten und Erythroblasten. Braunes Pigment fehlt fast völlig und selbst nach Turnbull sind nur ganz vereinzelte eisenführende Zellen darzustellen.

Der Dünndarm, besonders aber der Dickdarm weisen eine durch Lymphocyten und Plasmazellen infiltrierte Mucosa und Submucosa auf. Starke Epithel-desquamation, häufig schleimiger Belag. Während im Dünndarm Eisen fehlt, findet sich bei Berlinerblaureaktion Eisen in feinkörniger oder homogener Form in einigen Drüsenumamina des Dickdarmes, jedoch nirgends in Zellen.

In Mesenterialdrüsen, Pankreas und Schilddrüse ist auch nach Turnbull kein Eisen nachweisbar.

Was die klinischen Erscheinungen der vorstehenden Fälle anbetrifft, so gehört ihre genauere Besprechung nicht hierher, um so mehr, als die mir zur Verfügung stehenden Krankengeschichten z. T. nur sehr lückenhafte anamnestische Angaben enthalten. Zudem geht ja die moderne Einteilung der Ernährungsstörungen nicht von pathologisch-anatomischen, sondern vielmehr von rein klinischen Gesichtspunkten aus. Die pathologische Anatomie ist heute noch weit davon entfernt, bestimmte Substrate für die verschiedenen, klinisch bekannten Gruppen geben zu können.

Im allgemeinen sind, wie neuerdings wieder Lubarsch hervorhebt, der pathologischen Anatomie in der Hauptsache zwei Gruppen von Ernährungsstörungen bekannt, die erste einhergehend mit starker Verfettung der Leber, die zweite, verbunden mit ausgesprochenem Fettschwund und mit Braunfärbung der Leber. Letztere ist vor allem typisch für die atrophischen Zustände. Die Mehlnährschäden sind von

den atrophischen Zuständen zu trennen, da sie nach Huebschmann eher zu Lebverfettung führen und somit zur ersten Gruppe gehören. In unsrern Fällen handelte es sich ganz vorwiegend um Atrophiker im Alter von 3 Wochen bis zu 6 Monaten, mit einer Krankheitsdauer von 1—8 Wochen, bei denen durchwegs in den Protokollen die auffallende Blässe und der hochgradige Fettschwund vermerkt ist. Nur in einem Falle (17) lautete die klinische Diagnose auf Mehlnährschaden, wobei sich dann auch anatomisch eine mäßig starke Verfettung der Leber ergab.

Hervorzuheben ist noch, daß Ikterus nie beobachtet wurde.

Die von uns speziell berücksichtigten Organe zeigen mit Ausnahme des letzten Falles, bei welchem es sich um eine *Anaemia splenica* handelte, einen konstant gleichmäßigen Befund:

Leber eher klein oder von normaler Größe. Schnittfläche mehr oder weniger ausgesprochen braun gefärbt, Konsistenz normal. Milz ebenfalls nicht vergrößert, von normaler Konsistenz. Pulpa dunkel- bis braunrot verfärbt. Perisplenitische Veränderungen sind nirgends vermerkt. Die gelegentlich makroskopisch an beiden Organen angestellte Eisenreaktion mit Schwefelammonium war immer positiv.

Regelmäßig wurde ein Darmkatarrh, oft verbunden mit einer *Gastritis catarrhalis* angetroffen, ersterer charakterisiert durch eine sammetartige Schwellung der Schleimhaut und durch eine mehr oder weniger ausgesprochene Hyperämie. Damit einhergehend waren kleine Blutungen häufig, gelegentlich sogar kleine follikuläre Geschwüre. Hier und da fand sich eine Schwellung der mesenterialen Lymphdrüsen.

Die Gallenblase enthielt durchwegs wenig dunkle Galle.

Von weiteren anatomischen Befunden sei nur noch die gelegentlich beobachtete lobuläre Pneumonie erwähnt.

Leider finden sich nur wenige Angaben über die klinischen Blutbefunde. Ich habe in der letzten Zeit einige Fälle speziell daraufhin untersucht und dabei terminal normale oder wenig herabgesetzte Hämoglobinwerte gefunden, die aber in Anbetracht der allgemeinen Gewebsreduktion und des starken Flüssigkeitsverlustes der Atrophiker, doch wohl als Ausdruck eines Schwundes der Blutelemente aufgefaßt werden können. Zudem ist zu erwähnen, daß Schlesinger bei schwerer Pädatrophie und Gastroenteritiden im akuten Stadium einen Abfall der Erythrocytenzahl und des Hämoglobin gehaltens fand.

Die histologischen Befunde — Leber und Milz wurden in allen Fällen untersucht — sind ziemlich einheitlich.

In der Leber ein vermehrter Eisengehalt, schon ausgesprochen im gewöhnlichen Hämalaun-Eosinpräparat durch feinkörnige Braunpigmentierung des Parenchyms, daneben durch Ablagerung von braunen Körnern, Scheiben oder Schollen in den Kupfferschen Sternzellen,

sowie gelegentlich im Bindegewebe der Glissonschen Scheiden. Dabei war die Verteilung des Pigmentes auf das Parenchym einerseits und die Kupferschen Zellen andererseits, eine wechselnde. Erythrophagie ganzer Blutkörperchen konnte nie mit Sicherheit beobachtet werden. Gelegentlich fanden sich in den Kupferschen Zellen mit Eosin rötlich gefärbte, schollige oder körnige Einschlüsse, die als zerfallene Erythrocyten aufgefaßt werden können. Zu erwähnen ist ferner noch der Befund von pigmentführenden Zellen in den Blutgefäßen, vorab in kleinen Ästen der Lebervene. Verfettung des Parenchyms, mit Ausnahme von Fall 17, war nie stark ausgesprochen. Gallenpigment wurde nie beobachtet.

Das Pigment gab durchwegs die Berlinerblaureaktion und mit der Turnbullschen mikrochemischen Eisenreaktion ließ sich vielfach ein noch bedeutend stärkerer Eisengehalt nachweisen.

Zu erwähnen sind endlich die gelegentlich mit dieser Reaktion erhobenen Befunde von hellblauen Scheiben innerhalb der Kupferschen Zellen sowie von gleichen Scheiben in den Gefäßen, mitten unter normalen Erythrocyten. Es spricht diese letztere Tatsache für eine intravasculäre Erythrocytenschädigung. Daß es sich dabei nicht um sekundäre Imbibition mit Eisen handelt, geht daraus hervor, daß diese Scheiben sich vereinzelt unter normalen Erythrocyten vorkanden.

In der Milz war die Hämosiderinablagerung besonders sinnfällig, indem die Pulpa vielfach kaum eine Zelle ohne Pigment aufwies. Auch die peripher gelegenen Reticulumzellen der Follikel enthielten hier und da Hämosiderin. Regelmäßig pigmentfrei waren einzig die Lymphocyten der Follikel, sowie die Endothelien der venösen Sinus, während innerhalb der letzteren pigmenthaltige Zellen oft angetroffen wurden. Die Braunfärbung zeigte sich im allgemeinen in den großen Pulpazellen in Form von Körnern, Scheiben oder Schollen, während die kleinen Pulpazellen eine mehr feinkörnige Pigmentierung aufwiesen, ebenso die adventitiellen Zellen der Gefäße. Zudem lagen Pigmentschollen reichlich auch extracellulär, besonders in der Umgebung der Trabekel. Erythrophagie wurde nur in ganz vereinzelten Fällen beobachtet, gelegentlich fanden sich ferner Pulpazellen mit kleinen eosinroten Scheibchen und Körnern.

Auch hier war die Berlinerblaureaktion des Pigmentes durchwegs positiv und in manchen Fällen zeigte sich der Eisengehalt durch die Turnbullreaktion noch viel ausgesprochener, teils indem manche Zellen ganz diffus blau erschienen, teils indem blaue Körner zum Vorschein kamen, die im Hämalaun-Eosinpräparat nicht braun zu sehen waren. Wie in der Leber fanden sich, sowohl intracellulär wie auch intravasculär, hellblaue Scheiben, in ihrer Größe Erythrocyten ent-

sprechend. Ferner fanden sich regelmäßig pigmentierte Zellen in den venösen Sinus und größeren Venen.

Von den übrigen untersuchten Organen wies das Knochenmark der Femurdiaphyse, das in vier Fällen untersucht werden konnte, regelmäßig einige hämosiderinhaltige Zellen zwischen den Blutbildungselementen auf. Diese lagen hauptsächlich in der Nähe des Endostes der Corticalis.

In den Nieren (9 mal untersucht) fehlte Eisen im Parenchym vollkommen, häufig fand es sich in spärlichen Mengen in Bindegewebszellen der Grenzschicht zwischen Rinde und Mark.

Ebenso konnte es in kleinen spindelförmigen Zellen im Interstitium der Hoden (3 mal untersucht) nachgewiesen werden, während es im Thymus, soweit dieser untersucht wurde, fehlte.

Im Darm (6 mal untersucht), in den mesenterialen Lymphdrüsen (5 mal untersucht) und im Pankreas (4 mal untersucht) konnte Eisenpigment nie nachgewiesen werden.

Wie sind nun diese Befunde zu deuten?

Man findet, wie schon eingangs erwähnt, pathologisch-anatomisch bei Krankheiten, die mit einem erhöhten Blutzerfall einhergehen, Eisenablagerung in der Leber, sowohl im Parenchym, wie in den Kupfferschen Sternzellen und dann in der Milz. Erwähnt seien Intoxikationen mit Blutgiften, perniziöse Anämie, Zerstörung roter Blutkörperchen bei Infektionskrankheiten. Im Gegensatz dazu steht die Hämosiderosis bei chronisch-kachektischen Zuständen, wo Anhaltspunkte für eine stark vermehrte Hämolyse nicht vorhanden sind, bei denen man also eher eine mangelhafte Verwertung des abgebauten Materials annehmen kann.

Außerhalb dieser Zustände steht das pathologisch-anatomische Bild der Hämochromatose, wo Eisenpigment in den verschiedensten Organen angetroffen wird. Vorwiegend affiziert sind die Epithelien der Drüsen, weniger die Milz. Neben Hämosiderin findet sich dabei ein anderes Pigment, das Hämoluscin. Auf alle Theorien, die über die Entstehung dieser Krankheit aufgestellt worden sind, einzutreten, würde zu weit führen. Nach Lubarsch-Sträter muß es sich um einen sehr schleichen Blutzerfall handeln, bei welchem die Zellen das Vermögen der Eisenausscheidung verloren haben. Dabei spielen ätiologisch Störungen der Magendarmtätigkeit eine Rolle. Nach Eppinger handelt es sich um eine Systemerkrankung, bei welcher die endothelialen Elemente die Fähigkeit verloren haben, freiwerdendes Eisen dem Organismus so verfügbar zu machen, wie es unter physiologischen Bedingungen der Fall ist. Auch nach Rössle kommt eine Störung im Ernährungsapparat in Frage. Jedenfalls ist die Hämochromatose nicht der einfache Ausdruck eines vermehrten Blutuntergangs oder eines erhöhten Eisenexportes.

Übereinstimmend wird in der Literatur das Hämosiderin vom Blutfarbstoff abgeleitet, indem bekannt ist, daß aus letzterem zwei Pigmente hervorgehen können, das eisenfreie Hämatoidin einerseits, das eisenhaltige Hämosiderin andererseits. Letzteres ist zuerst von Perls beschrieben worden. Es ist ein braunes Pigment, dessen nähere chemische Konstitution nach Perls unbekannt ist.

Nun machte schon Quincke darauf aufmerksam, und die Tatsache geht auch aus unsrern Untersuchungen und Befunden bei Turnbullfärbung hervor, daß bei Schwefelammoniumbehandlung viel mehr Körner auf Eisen reagieren, als im ungefärbten Schnitt an gelblichen oder bräunlichen Körnern zu sehen ist. Quincke spricht in diesem Falle von farblosen Eisenalbuminaten.

Experimentell läßt sich durch Injektion von kolloidalem Eisenoxydhydrat ein der Hämosiderose täuschend ähnliches Bild hervorrufen. Man findet dabei nach Hueck braune Schollen, diffuse Imbibition von Bindegewebsfasern, sowie auch Zellen mit ungefärbten Granulis, welche aber deutlich die Eisenreaktion geben.

Nun versteht man nach der Hueckschen Definition unter Hämosiderin einen Körper, der löslich ist in Säuren, resistent gegen Alkalien, Fettlösungs- und Bleichungsmittel und der die Eisenreaktion gibt. Nicht nötig ist, daß dieser Körper gefärbt erscheine. Möglicherweise handelt es sich, wie Kunkel behauptet, um ein kolloidales Eisenoxyd, das an Fett oder Eiweißsubstanzen gebunden ist. Ein sicherer Beweis dafür ist jedoch noch nicht erbracht.

Das Eisen kommt im Organismus verschieden gebunden vor. Einmal in fester Form wie im Hämoglobin, wo es erst durch Aufspaltung des Moleküls nachweisbar wird und dann in lockerer Form, wo es ohne vorherige Aufspaltung durch Schwefelammonium erkennbar ist.

Das Fehlen der Eisenreaktion bedeutet nun nicht ohne weiteres, daß kein locker gebundenes Eisen vorhanden ist, sondern es kann in so geringen Mengen da sein, daß es nicht sichtbar wird. So können wir nicht sagen, ob unter normalen Bedingungen beim Säugling, wo in Leber und Milz häufig mikroskopisch kein Eisen angetroffen wird (Lubarsch), solches überhaupt fehlt. Auf alle Fälle kommt das mikroskopisch nachweisbare Eisen bei verschiedenen krankhaften Störungen nicht selten vor, wie aus den ausgedehnten Untersuchungen von Lubarsch hervorgeht, so daß die Vermutung naheliegt, es handle sich einfach um graduelle Unterschiede. Von mir durchgeführte Kontrolluntersuchungen an Säuglingen, die verschiedenen Affektionen erlegen waren, konnten die Lubarschschen Befunde bestätigen. Dabei fanden sich allerdings keine größeren Hämosiderinmengen in Leber und Milz, wenn nicht sowohl schon klinisch, als auch pathologisch-anatomisch Zeichen von Darmstörungen vorlagen, die ja in

jenem Alter so häufig mit andern Krankheitszuständen vergesellschaftet sind.

Da nun die Hämösiderosis in unsren Fällen nicht auf exogener Eisenzufluhr beruhen kann — therapeutisch wurde nie Eisen verabreicht —, ist die Pigmentierung vom Blutfarbstoff abzuleiten. Es wird ja übrigens auch nach M. B. Schmidt in der Milz kein exogenes Eisen abgelagert, sondern findet sich erst dort durch endogene Verarbeitung.

Die genaue histologische Untersuchung der in Betracht kommenden Organe unserer Fälle gibt nun keinen oder wenigstens nur einen ungenügenden direkten morphologischen Ausdruck einer hämolytischen Funktion durch Phagocytose, denn eine deutliche Erythrophagie durch Milzpulpa zellen wurde nur ausnahmsweise angetroffen und in den Sternzellen der Leber überhaupt nicht sicher beobachtet. So entsteht also die Frage, wie man sich hier den Blutabbau vorzustellen habe. Es sind ja verschiedene Zustände bekannt, z. B. hämolytischer Ikterus, Typhus, Weilsche Krankheit, wo der Untergang roter Blutkörperchen in der Milz und z. T. auch in der Leber direkt mikroskopisch verfolgt werden kann, indem hier zahlreiche Erythrophagen beobachtet werden. Eine gesteigerte Erythrophagie führt aber zur Entstehung eines spodogenen Milztumors. Daß eine solche hier nicht in Frage kommt, geht, abgesehen von den negativen histologischen Befunden, aus der Tatsache hervor, daß ein Milztumor in den Sektionsprotokollen nirgends vermerkt ist (ausgenommen bei Fall 18, einer *Anaemia splenica*).

Nun hat schon Hunter zwei verschiedene Mechanismen bei der Hämolyse unterschieden, einen aktiven und einen passiven. Von aktiver Hämolyse spricht er, wenn der Zerfall des Hämoglobins innerhalb der Gefäße stattfindet, während bei der passiven Hämolyse Erythrocyten durch besondere Zellen phagocytiert werden. Auch Dürck unterscheidet zwei Arten von Hämösiderinbildung, eine durch Verdichtung des in gelöster Form aufgenommenen Hämoglobins und eine durch Aufnahme von Blutkörperchen und Umwandlung derselben. Daß die Hämösiderinbildung an vitale celluläre Vorgänge gebunden ist, wurde schon erwähnt. Da in unsren Fällen nichts von einer stärkeren, Erythrocyten verdauenden Tätigkeit zu sehen ist, muß angenommen werden, daß der Blutfarbstoff oder besser gesagt die Erythrocyten schon vorher gewisse Veränderungen erfahren. Der Befund von intravasculären Scheiben, die sich durch Vorbehandlung mit Schwefelammonium als eisenhaltig erwiesen, scheint diese Ansicht besonders zu stützen, wie übrigens die später angeführten klinischen Blutbefunde, die von anderer Seite erhoben wurden, ebenfalls.

Auch sprechen hierfür die Experimente von Oberndorfer, wonach Erythrocyten oder deren Trümmer, sowie auch gelöstes Hämoglobin

in den Bereich großer mononucleärer Phagocyten gebracht, die in der Leber den Kupfferschen Sternzellen, in der Milz den großen Pulpazellen entsprechen, durch diese eine Umwandlung in Hämosiderin erfahren.

Daß in unsrern Fällen nie Hämoglobinurie zu beobachten war, und daß ferner bei der mikroskopischen Untersuchung der Nieren in den sezernierenden Epithelien nie Eisen gefunden wurde, ist nicht verwunderbar, da nach den Versuchen von Muir und M'Nee Hämoglobinurie nur bei rascher und intensiver Hämolyse eintritt. Barrat und York zeigten, daß auch bei großen Hämoglobininjektionen nur ein Bruchteil zur Ausscheidung gelangt, während der Rest von den Geweben zurückbehalten wird. Schurig wies nach, daß bei allmählicher Resorption eine große Menge von Hämoglobin einverlebt werden kann, ohne daß Hämoglobinurie eintritt.

Übrigens besteht bei passiver Hämolyse, wie Biondi zeigte, keineswegs ein Parallelismus zwischen dem Vorkommen globuliferer Zellen und dem Grade der Hämosiderose, so daß selbst in diesen Fällen die Hämosiderose der Milz z. B. nicht als Ausdruck einer lokalen Hämolyse aufgefaßt werden darf. Letztere kann z. B. durch lokale Eingriffe verstärkt werden, ohne daß eine bedeutende Hämosiderose entsteht. So erzielte Foà experimentell durch mäßigen Druck auf die Milzvene eine Stase der Milz und damit eine Vermehrung der globuliferen Zellen. Dann hat Wicklein in Fortsetzung dieser Versuche nachgewiesen, daß durch diese Stase die Menge des eisenhaltigen Pigmentes nicht vermehrt wird. Nach Neumann wäre die Hämosiderinbildung überhaupt unabhängig von globuliferen Zellen, so daß man eine celluläre Aufnahme des gelösten Blutfarbstoffes und eine Verdichtung zu Hämosiderinpigment annehmen muß. Demgegenüber steht allerdings die Meinung von Meinertz, welcher einen Parallelismus zwischen Menge der durch Phagocytose zerstörten Erythrocyten und dem Eisenreichtum der Organe annimmt.

Unsere Befunde stimmen übrigens genau mit denjenigen der Kachexie-hämosiderosis überein, bei welcher die Erythrophagie vermißt wird.

Eine weitere Frage ist nun diejenige der Lokalisation des Eisenpigmentes. In erster Linie kommen hier mesenchymale Elemente in Betracht. Nach den Untersuchungen von de Filippi kommt die Fähigkeit, Eisen zu speichern, einer großen Zahl von Zellen zu. Während die Epithelien es nur vorübergehend behalten, kann man es in Endothelien und fixen Bindegewebzellen längere Zeit antreffen. Nach Schilling vermögen die Kupfferschen Sternzellen der Leber und die Pulpazellen der Milz mit großer Schnelligkeit verschiedene Stoffe, sowohl corpusculäre wie gelöste oder in kolloidalem Zustand befindliche, aufzunehmen, auch Eisen. In neuerer Zeit werden diese

Funktionen in Leber und Milz mit mehr oder weniger Recht einem besondern reticulo-endothelialen Apparat (Aschoff - Landau) zugeschrieben.

Chevallier spricht direkt von Siderocyten und versteht darunter die Pulpazellen der Milz, die Kupfferschen Zellen der Leber sowie die adventitiellen Zellen des Bindegewebes. Die weitere Verarbeitung geschieht nun unter aktiver Beteiligung der Strukturelemente der Zellen.

Nach Arnold dienen die Zellgranula der Umsetzung, Assimilation und Synthese verschiedener Stoffe, auch des Eisens. So wurde Eisen in gelöster und unlöslicher Form in den Froschlymphsack und das Knochenmark von Kaninchen eingeführt und dann siderofere Granula in den verschiedensten Zellformen beobachtet. Für endogenes Eisen liegen die Verhältnisse ähnlich, indem Arnold die Beobachtung machte, daß die Plasmosomen das aus den Blutkörperchen oder Blutkörperchentrümmern freiwerdende Hämoglobin direkt aufnehmen oder daß zuerst eine diffuse Imbibition des Cytoplasmas eintritt. Auch wir sahen ja mit Eisenpigment diffus imbibierte Zellen, besonders durch Vorbehandlung mit Schwefelammonium, beides im Gegensatz zur Ferrocyanreaktion eine Imbibition durch Berlinerblau nicht als Fehlerquelle in Betracht fällt. So wären bei der hämatogenen Pigmentierung nach Arnold die in den Zellen auftretenden Pigmentkörner zum großen Teil umgewandelte Granula, welche Hämoglobin aufgenommen haben. Diese Ansicht wird durch Gambaroff bestätigt. Ebenso ist Chevallier der Meinung, daß aus dem Gefäßblut in den oben erwähnten Siderocyten Hämosiderin verdichtet wird, vor allem in der Milz, möglicherweise auch in der Leber, obwohl hier ein Transport von der Milz her möglich wäre. Letzteres ist allerdings nicht wahrscheinlich, da ja auch in unseren Fällen andere Zellen des Mesenchyms (Hoden, Nieren) da und dort Eisenpigment aufweisen und hier ein direkter Transport von der Milz her ausgeschlossen erscheint. Daß übrigens in der Leber auch selbständig Eisenpigment gebildet werden kann, geht daraus hervor, daß, wie Tedeschi angibt, nach Milzexstirpation die Leber mehr mikroskopisch nachweisbares Eisen enthält.

Nach Chevallier nehmen die Siderocyten Eisen auf und wandeln es um. Sie haben assimilatorische Funktionen, indem sie wenigstens einen Teil des endogenen Eisens wieder dem Körper verwertbar machen. Chevallier konnte in diesen Zellen einen allmählichen Schwund des Hämosiderins in fortlaufenden Tierexperimenten nach Milzexstirpation oder nach Injektion von Blutgiften, beobachten.

Wie unsere Befunde von extracellulären Hämosiderinschollen in der Milz zu deuten sind, ist nicht einwandfrei zu bestimmen. Möglicherweise handelt es sich um überschüssiges Material, das vom Or-

ganismus nicht mehr verwertet werden kann, oder es könnte sich um Hämosiderin handeln, das durch Zerfall von Zellen frei geworden ist. Auf alle Fälle zeigen unsere Befunde von Hämosiderinablagerung in mesenchymalen Zellen, daß zwar in erster Linie die Pulpazellen der Milz und die Kupfferschen Sternzellen der Leber der Hämosiderinbildung dienen, daß aber noch weitere Zellen, im Mesenchym der Niere, der Hoden, des Knochenmarkes, dieselbe Funktion ausüben können. Die Fähigkeit der Hämosiderinbildung ist also, wie das besonders Lubarsch betont hat, durchaus nicht auf den reticulo-endothelialen Apparat von Aschoff - Landau beschränkt.

Interessant wäre in dieser Hinsicht die Untersuchung des Zentralnervensystems bei Säuglingen mit Ernährungsstörungen, seitdem die Untersuchungen von Guizetti, Lubarsch und Spatz bekannt geworden sind. Danach finden sich, bei verschiedenen Zuständen, besonders allerdings mit zunehmendem Alter, Eisenpigmentablagerungen an bestimmten Stellen des Gehirns. Leider war aus äußeren Gründen die Autopsie des Schädels in unseren Fällen meistens nicht möglich, auch wurde das Material schon vor den genannten Veröffentlichungen gesammelt.

Anders zu bewerten sind die Pigmentkörper, die in allen Fällen im Leberparenchym zu beobachten waren. Quincke meint, nach seinen Untersuchungen bei perniziöser Anämie, es handle sich dabei um Ausscheidungseisen. Auf jeden Fall wird aber dieses Eisen nicht etwa mit der Galle ausgeschieden, da durch wiederholte Untersuchungen, u. a. von Kober, bewiesen ist, daß injiziertes Eisen nicht mit der Galle ausgeschieden wird. Ferner zeigte Young, daß in der Galle nur der siebente Teil der Eisenmenge ausgeschieden werde, die der Zahl der zerstörten Erythrocyten entsprechen würde und Eppinger findet das Verhältnis noch ungünstiger.

So darf z. B. auch nicht angenommen werden, daß das von den Siderocyten etwa den Leberzellen zugeführte Eisen, mit der Galle ausgeschieden werde.

Biondi meint, daß die Leberzelle zwar ihr Eisen aus dem Protoplasmaleib ausstoße, wie sie das Bilirubin absondert, es aber den Leukozyten abgibt. In der Tat fanden wir auch häufig eisenhaltige Zellen in den Lebervenen, während sie in den Pfortaderästen weit seltener sind. Da diese Zellen runde Kerne und ziemlich viel Protoplasma besitzen, handelt es sich vielleicht um desquamierte Endothelien oder Sternzellen. Einen sicheren Beweis für einen Übergang des Eisens in Leukocyten bieten die Befunde nicht und auf jeden Fall ist es nicht gesagt, daß der Vorgang schon unter physiologischen Bedingungen stattfinde.

Was nun die Hämosiderinablagerung in den Leberzellen betrifft, so fand Eppinger, daß injiziertes kolloidales Eisenoxyd sich normalerweise nur in den Kupfferschen Sternzellen der Leber ablagere. Ins-

Parenchym tritt es erst, wenn dieses besonders (durch Alkohol z. B.) geschädigt wird. So könnte man auch in unseren Fällen eine Veränderung der Leber im Sinne einer Zellschädigung annehmen. Übrigens ließe sich für einen Teil des Milzhämosiderins in gleicher Weise argumentieren, denn auch hier findet sicher eine vitale Beeinflussung des Organs statt, indem der Grad der Hämosiderinablagerung keineswegs mit der Blutzerstörung parallel geht.

Es muß überhaupt betont werden, daß die Ablagerung von Hämosiderin nicht als Maßstab für den Blatabbau dienen kann.

Schon Quincke, dessen Transfusions- und Vergiftungsversuche für das Studium der Hämosiderosis grundlegend waren, drückt sich in dieser Hinsicht sehr vorsichtig aus. Nach ihm kann die Hämosiderosis auf zweierlei Weise entstehen, entweder durch vermehrte Zerstörung roter Blutkörperchen oder aber durch Abnahme der Bildung neuer Erythrocyten aus dem alten Material. So bedeutet das Vorhandensein von Eisenpigment in Leber, Milz oder Knochenmark eine Umbildung von Hämoglobin. Nach Lubarschs Ausdruck ist die Ablagerung von Hämosiderin das Anzeichen einer Störung des Hämoglobin- und Eisenstoffwechsels.

So findet sich bei der Toluylendiaminvergiftung mit intensiver Hämolyse nur geringe Milzhämosiderose, während diese bei einer chronischen Tuberkulose, wo die Hämolyse viel weniger sinnfällig ist, stark ausgesprochen sein kann.

In der Leber scheint für das Parenchymeisen unserer Fälle die oben erwähnte Ansicht Eppingers durchaus nicht unmöglich, denn eine Leberschädigung, erzeugt durch die Ernährungsstörung erscheint sehr wohl denkbar. Tatsächlich fanden wir auch die Leberzellen z. T. stark atrophisch. Der Vorgang wäre vergleichbar gewissen Formen von Leberverfettung, bei welcher Zellschädigung und vermehrtes Angebot von Fettsubstanzen ebenfalls zusammenwirken können. Dabei würde der periportale Sitz des Hämosiderins auf eine Eisenspeicherung durch vermehrte Zufuhr deuten. Es spielen also zwei quantitativ nicht genau bestimmbar Faktoren eine Rolle, die Eisenzufuhr einerseits und der Grad der Schädigung der Zellen verschiedener Leberabschnitte andererseits. Der Vorgang wäre z. B. auch an Stauungslebern zu untersuchen, um für die Rolle der beiden mitwirkenden Faktoren weitere Anhaltspunkte zu gewinnen.

Auch für einen Teil des Milzhämosiderins könnte dieser Gedanken-gang in Betracht gezogen werden, obschon eine funktionelle Differenzierung der einzelnen Milzelemente gegenwärtig noch unmöglich ist.

Ganz kurz wären nun noch die Beziehungen des Eisenpigmentes zum Gallenfarbstoff zu besprechen. Es wird allgemein angenommen, daß beim Blatabbau einerseits Hämosiderin entstehe, anderer-

seits aber auch ein eisenfreier Körper, der mit dem Bilirubin identisch ist. Die Entstehung des letzteren Stoffes ginge unter Austritt von Eisen nach der folgenden Formel (Nencki und Sieber) vor sich:

$$\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{Fe} + 2\text{H}_2\text{O} = \text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6 + \text{Fe}.$$

Perls stellte nun die Hypothese auf, das Hämosiderin sei ein Anfangsstadium des Hämatoidins, eine Ansicht, die, wie wir gleich sehen werden, kaum haltbar ist. In normalen Lebern findet man das Hämosiderin überhaupt nicht oder nur spurenweise (Zaleski, Linde mann). Und doch wäre nicht einzusehen, warum nicht schon beim gewöhnlichen Blutzerfall regelmäßig in den betreffenden Organen Hämosiderin angetroffen wird. So muß man unbedingt verschiedene Vorgänge für die Hämosiderinbildung einerseits und die Bilirubinbildung andererseits annehmen. Naunyn und Minkowski haben gezeigt, daß durch Vergiftung von Gänsen mit Arsenwasserstoff in der Leber sowohl Eisenpigment als Gallenpigment auftritt. Dagegen finden sie in Milz und Knochenmark nur Hämosiderin. Schon das spricht dafür, daß die beiden Pigmente keine direkten Beziehungen besitzen. Zudem zeigen die Erfahrungen der Histologie, daß Hämosiderin und Hämatoidin nicht in gleicher Weise entstehen und bei ihrer Bildung aus Blutergüssen z. B. auch verschieden lokalisiert sind. Nach Brown bleibt nach der Entfernung des Bilirubins aus dem Hämoglobin nicht etwa Hämosiderin, sondern ein farbloses Proteid zurück. Schon Hunter meint, daß das in Freiheit gesetzte Hämoglobin in der Leber vorwiegend zu Gallenfarbstoff umgewandelt werde, während es zum kleineren Teil von den Makrophagen zu Hämosiderin verarbeitet werde. Auch Lepehne ist der Ansicht, daß wenigstens gewisse Formen des Hämosiderins mit der Bilirubinbildung nichts zu tun haben.

Hymans van den Bergh unterscheidet ebenfalls zwei Arten des Blatabbaues: 1. in Bilirubin und Eisen, letzteres maskiert und durch Ferrocyanalkalisalzsäure nicht nachweisbar.

2. Abbau in einen eisenfreien unbekannten Bestandteil und in nicht maskiertes Eisen.

Was allerdings mit dem im ersten Falle in Freiheit gesetzten Eisen geschieht, entzieht sich unserer Beobachtung. Auch bei unseren Fällen fanden wir, z. B. in den Nieren, nie Ausscheidungseisen.

Nun ist von Neumann, Biondi und Lubarsch für den hämolytischen Ikterus die Ansicht vertreten worden, daß ein gewisser Gegensatz zwischen Eisenablagerung und Ikterus bestehe, und doch wäre nach der chemischen Zusammensetzung des Hämoglobins und Bilirubins das Umgekehrte zu erwarten. Nimmt man aber zwei verschiedene Arten des Blutfarbstoffabbaues an, so wird dieses scheinbar paradoxe Verhalten dem Verständnis nähergerückt. Da wir in unseren Fällen nie Ikterus beobachtet haben, müssen wir zum mindesten an-

nehmen, daß die Bildung und Ausscheidung des Gallenfarbstoffes in normaler Weise vor sich geht. Die Untersuchungen von Glanzmann scheinen dafür zu sprechen, daß auch die Bildung von Bilirubin gesteigert ist, da die Urobilinogenwerte der Stühle erhöht sind. Einen morphologischen Ausdruck dafür konnten wir aber nicht finden, offenbar deshalb, weil die Leberzellen der Ausscheidung des Gallenfarbstoffes vollkommen genügen. Denn daß letztere bei der Genese des Ikterus eine sehr wichtige, wenn nicht notwendige Rolle spielen, wurde ja neuerdings u. a. von Lubarsch betont.

Wenn wir nun noch zum Schlusse ganz kurz auf die Ätiologie unserer Befunde zu sprechen kommen, so ist zu sagen, daß von jeher gastro-intestinalen Prozessen bei Störungen des Hämoglobin- und Eisenstoffwechsels eine bedeutende Rolle zugeschrieben worden ist. Wir müssen, da wir auch nach den klinischen Blutbefunden [Blutkörperchenschatten, hämoglobinämische Innenkörper, Poikilocytose (s. Glanzmann)] einen vermehrten Blutzerfall vorfinden, abnorme hämolytische Faktoren annehmen. Die hämolytischen Substanzen stehen in enger Beziehung zu den Lipoiden. Die Erythrocyten werden von Lipoidhüllen oder wenigstens werden nach moderner kolloidchemischer Ansicht die einzelnen Tröpfchen der Hämoglobinemulsion im Erythrocyten von dünnen Lipoidhüttchen umgeben (Bechhold). Werden diese aufgelöst, so tritt der Blutfarbstoff aus. In diesem Sinne ist bei unseren Fällen in erster Linie an eine Störung des Fettstoffwechsels infolge der Darmkrankung zu denken. Es handelt sich ja auch durchwegs um Kinder, die frühzeitig künstlich ernährt wurden. Nach Tallquist kommen schon im normalen Darm hämolytische Substanzen von Seifencharakter vor. Bei Erkrankung des Darmkanals ist eine abnorme Resorption sehr wohl möglich. Durch abnorme Fettzufuhr gelang es z. B. Weltmann bei Tieren Anämien zu erzeugen. Bei der Sektion fand sich eine Atrophie der pärchenchymatösen Organe, vorab der Leber und Milz. Daneben bestand auch eine Hämosiderosis. Diese Befunde wären also ganz mit den unserigen in Parallele zu setzen.

Ob auch eine Herabsetzung der Resistenz der roten Blutkörperchen bei Pädiatrophie besteht, wäre erst noch zu untersuchen.

Unser Fall 18, eine Anaemia splenica vom Jaksch-Hayem'schen Typus, wäre in ähnlicher Weise aufzufassen, wie die übrigen, nur daß hier eine offenbar konstitutionell bedingte abnorme Reaktion des myeloischen Systems hinzukommt. Von jeher ist bei solchen Fällen der hereditären Lues eine wichtige Rolle zugeschrieben worden. Ob dies hier auch zutrifft, wurde nicht untersucht.

Zusammenfassung.

Bei Säuglingen mit Ernährungsstörungen, speziell bei Atrophikern, findet sich mit großer Regelmäßigkeit eine Störung des Hämoglobin-

und Eisenstoffwechsels, welche sich in einer hochgradigen Hämosiderinpigmentierung, vorab der Leber und Milz, äußert. In der Leber sind einerseits die Kupfferschen Sternzellen mit eisenhaltigen Körnern und Schollen beladen, andererseits sind die Leberzellen, und zwar besonders die peripher gelegenen, feinkörnig pigmentiert. In der Milz findet sich das Pigment in den Zellen der Pulpa, Geringe Pigmentierungen können auch in Reticulumzellen des Knochenmarks und in Bindegewebzellen der Nieren und der Hoden auftreten. Morphologisch ist ein vermehrter Untergang von Erythrocyten durch Phagocytose in den Milzpulpa-zellen nur selten und in geringem Umfange zu beobachten. Vielmehr muß in der Hauptsache eine intravasculäre Hämolyse angenommen werden — dafür sprechen histochemische Veränderungen an Erythrocyten —, mit nachfolgender Aufnahme des Blutfarbstoffes und Umwandlung desselben in Eisenpigment durch die mesenchymalen Elemente vorzugsweise der Leber und Milz, in geringerem Grade der Nieren, des Knochenmarks und der Hoden. Neben einem vermehrten Untergang der Erythrocyten kommt für die Erklärung der Befunde auch noch eine Schädigung der Zellfunktionen in Frage, die namentlich für die Hämosiderosis der Leberzellen und wohl auch für die starke Pigmentierung der Milzpulpa mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist. Der Gallenfarbstoff, der mit der Hämosiderinpigmentierung in keiner direkten Beziehung steht, wird dabei in normaler Weise gebildet und ausgeschieden.

Literaturverzeichnis.

- 1) Arnold, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., **161**. — 2) Barrat and Yorke, Ann. of Tropic. med. a. Parasitol. 1909. — 3) Bechhold, Kolloide i. Biol. u. Med. 1919. — 4) Biondi, Zieglers Beitr. **18**. — 5) Brown, Journ. of exp. med. **12**. — 6) Chevallier, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., **217**. — 7) Czerny, Congr. de pédiatr., Paris 1912. — 8) Dürck, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., **130**. — 9) Eppinger, Hepato-lienale Erkrankungen. — 10) de Filippi, Zieglers Beitr. **16**. — 11) Foà, Zieglers Beitr. **6**. — 12) Gambaroff, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., **188**. — 13) Glanzmann, Jahrb. f. Kinderheilk., **84**. 1916. — 14) Guizzetti, Rivista di patolog. nervosa e mentale **20**. 1915. — 15) Huebschmann, Verh. d. d. path. Ges. **18**. 1921. — 16) Hueck, Zieglers Beitr. **54**. — 17) Hunter, Lancet 1892. — 18) Hymans vanden Bergh, Gallenfarbst. i. Blut 1918. — 19) Kleinschmidt, Jahrb. f. Kinderheilk. **83**, 1916. — 20) Kobert, Arb. a. d. pharm. Inst. Dorpat '1871. — 21) Kunkel, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., **81**. — 22) Lepehne, Zieglers Beitr. **64** u. **65**. — 23) Lindemann, Zentralbl. f. Pathol. 1897. — 24) Lubarsch, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Verh. d. dtsc. pathol. Ges. 1921. — 25) Meinertz, Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap. 1908. — 26) Muir u. M'Nee, Journ. of Pathol. a. Bakt. 1911—12. — 27) Naunyn u. Minkowski, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **19** u. **21**. — 28) Neumann, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., **177**. — 29) Oberndorfer, Erg. d. Pathol., **12**. 1908. — 30) Perls, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., **39**. — 31) Quincke, Dtsch. Arch. f.

klin. Med., **20**, **25**, **27**, **32**. — ³²⁾ Rössle, Zieglers Beitr. **41**. — ³³⁾ Schilling, Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., **196**. — ³⁴⁾ Schlesinger, Arch. f. Kinderheilk., **37**. 1903. — ³⁵⁾ Schmidt, M. B., Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., **115**. — ³⁶⁾ Schurig, Arch. f. exp. Pathol., **48**. 1898. — ³⁷⁾ Spatz, Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr., **25**. 1921. — ³⁸⁾ Sträter, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., **218**. — ³⁹⁾ Tallquist, Helsingfors 1900. — ⁴⁰⁾ Tedeschi, zit. n. Chevallier, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., **217**. — ⁴¹⁾ Wegelin, Schweiz. Korrespondbl., **26**. 1914. — ⁴²⁾ Wicklein, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., **124**. — ⁴³⁾ Weltmann, Wien. klin. Wochenschr. 1914. — ⁴⁴⁾ Young, Journ. of Anat. a. Physiol., **151**. 1871. — ⁴⁵⁾ Zaleski, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., **104**.
