

(Aus der Prosektur des Jausa-Hospitals in Moskau.
Prosektor: Dr. I. Dawydowskie.)

Über Hämochromatose.
(Mit besonderer Berücksichtigung des Fe-Pigments im Gehirn.)
Von
Dr. Helene Herzenberg,
Assistentin.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. November 1925.)

Die Hämochromatose ist ein verhältnismäßig seltener Sektionsbefund. Trotzdem ist ihr Wesen, das pathogenetische Nacheinander der bekannten Symptomatrias — Pigmentablagerung, Lebercirrhose und Diabetes —, das Pigment u. a. m. schon öfters von sachkundiger Seite studiert und erörtert worden*). Und wenn ich heute an Hand von drei Fällen, die ich im Laufe des vorigen Jahres in unserer Prosektur zu sezieren Gelegenheit hatte, wieder das Thema ergreife, so ist es nur, weil das sich uns gebotene Material einige Besonderheiten aufweist und es mir angemessen erscheint, alles was evtl. zur Klärung dieses, wirklich „dunkeln“ Leidens führen kann, zu veröffentlichen.

Es handelt sich um drei Männer, die allem Anschein nach bei Lebzeiten nichts von ihrem Leiden wußten. Sie wurden in schwerem Zustande ins Krankenhaus gebracht (Apoplexie, Peritonitis, Dysenterie), wo sie nach 1—4 täglichen Aufenthalt zugrunde gingen. Die Hämochromatose bildete einen Zufallsbefund bei der Leichenöffnung. Leider konnte bei dem kurzen Verbleib auf der Station das Material nicht klinisch verwertet werden; um so mehr, als keiner an Hämochromatose dachte, denn die Hautdecken waren sämtlich weiß und blaß, und die Patienten gaben nichts von Zucker im Harn an. So müssen wir uns denn im weiteren mit spärlicher Anamnese und dem Sektionsmaterial begnügen. Ich lasse also im Auszuge die Sektionsprotokolle folgen:

Fall 1 (131/23). H., Kaufmann, 49 Jahre, am 20. VIII. bewußtlos ins Krankenhaus eingeliefert, am 21. VIII., ohne zum Bewußtsein gelangt zu sein, gestorben. Die Diagnose wird laut klinischer Untersuchung auf Apoplexia cerebri gestellt.

Die *Leichenöffnung* ergab folgendes:

Leiche gut gebauten Mannes, von genügendem Ernährungszustand. Hautdecken weiß und blaß. Die *Hirnhäute* gespannt, Gehirnwindingen abgeflacht. Die Gefäße, besonders Art. basilaris, starrwändig, mit vielen gelblichweißen Ein-

*) Beztiglich Literatur verweise ich auf *Rössle* und *Sträter*.

lagerungen. Die ganze vordere Hälfte der rechten Hemisphäre ist durch eine mächtige Blutung zerstört. In den Ventrikeln flüssiges Blut. Herz um das doppelte vergrößert; die Wand des linken Ventrikels mißt $2\frac{1}{2}$ cm. Die Kranzarterien verdickt, klaffen beim Durchschneiden, in der Intima viele gelblichweiße Plaques. Der absteigende Ast der linken Kranzarterie und sämtliche kleine Ästchen rosenkranzmäßig verdickt. Aorta uneben, stellenweise verfettet. Die Herzmuskulatur schlaff, von rostbrauner Farbe. Lungen ohne besonderen Befund. Magen-Darmkanal o. B. Milz von gewöhnlicher Größe, dunkelrot, Saft nicht abstreifbar. Bauchspeicheldrüse von schokoladebrauner Farbe, sehr derb, von geringem Fettgewebe durchsetzt, mit deutlicher Läppchenzeichnung. Leber von stark vermehrter Konsistenz, grobhöckeriger Oberfläche, mahagonibrauner Farbe, knirscht beim Durchschneiden. Nieren cyanotisch, sämtliche Gefäße klaffend, Kapsel schwer abziehbar, Oberfläche fein granuliert. Art. renalis stark sklerosiert.

Anatomische Diagnose: Allgemeine Arteriosklerose, Kardiosklerose, arteriolosklerotische Nephrocirrhose, Herzhypertrophie, Gehirnblutung. Stauungsmilz. Hämochromatose, hypertrophische Lebercirrhose.

Es wurde in diesem Fall nicht auf den Zuckergehalt des Harns an der Leiche geachtet. Übrigens wissen wir ja, daß derselbe selbst bei bestehendem Diabetes nicht nur an der Leiche fehlen, sondern auch einige Tage vor dem Tode aus dem Harn schwinden kann. Leider wurden in dem Falle nur Herz, Leber, Bauchspeicheldrüse und Lymphknoten zur mikroskopischen Untersuchung eingelegt. Dieselbe ergab nun folgendes für Hämochromatose typisches Bild:

Leber: Durch breite Bindegewebszüge werden teils große, teils kleine Leberläppchen abgeteilt. In denselben ist der Balkenbau nur teilweise erhalten, teilweise liegen die Leberzellen zusammengeworfen, wie Pflastersteine aneinandergefügt; an der Peripherie des Läppchens ist die Struktur der Leberzellen unerkennbar, der Kern nicht mehr färbar. Zarte Bindegewebsfasern, nach Unna-Tänzer deutlich Elasticafärbung annehmend, dringen von der Peripherie des Läppchens ein und umspannen die einzelnen Leberbalkchen und Zellen. Überall zerstreut liegen verschieden große Regenerationsinseln von gutem Trabekelbau mit besonders großem Kern. Die Leberzellen sind mäßig verfettet, aber sämtlich von feinkörnigem gelbem Pigment überladen. Dasselbe ist auch in den Kupferschen Zellen anzutreffen und auch in dem Bindegewebe, sowohl in seinen Zellen als auch frei im Zwischengewebe. Auch in den Regenerationsinseln finden wir das Pigment in mäßiger Menge und sehr feinkörnig, axial in den Leberzellen gelegen. Das erwähnte Pigment gibt eine prompte Eisenreaktion; es färbt sich nach Hueck*) in 10 Min. sämtlich in ein schönes Kobaltblau. Besonders deutlich heben sich dabei in den mit Alauncarmin nachgefärbten Schnitten die rosa Regenerationsinseln von dem blauen Grunde des übrigen Parenchyms ab. Außer diesem, die Eisenreaktion gebenden, findet sich noch ein 2. Pigment, das die Eisenreaktion nicht gibt. Es ist feinkörnig, hellgelb-grünlich, stark glänzend und ist in den Media- und Adventitiazellen der Gefäße gelagert. Auch ist es in dem Bindegewebe, um die großen Gallengänge herum, anzutreffen. Scharlachrot verleiht ihm eine schmutzig-orange Farbe.

Bauchspeicheldrüse: Das interlobulare Bindegewebe ist beträchtlich vermehrt. Feinere und gröbere Bindegewebsfasern dringen auch hier ins Parenchym und

*) 2 proz. wässrige Lösung von Ferrocyanalkali und 1 proz. wässrige Lösung von Salzsäure werden ex tempore im Verhältnis 1 : 2 gemischt. Färben in dem Gemisch 10–15 Min.

umspinnen die einzelnen Drüsenschläuche und Zellkomplexe. Zwischen den Läppchen findet sich mäßig Fettgewebe. Der Bau der Acini ist stark verändert, auch hier sind die Drüsenzellen wie zusammengeworfen, schlecht färbar, besonders die Kerne. Die Langerhansschen Inseln sind in den Läppchen nicht zu finden, um so größer und zahlreicher sind sie aber in den breiten Strängen des Bindegewebes, das an Stelle des atrophischen Drüsengewächs getreten ist, anzutreffen. In den Drüsenzellen findet sich reichlich feinkörniges, in dem Bindegewebe meist grobscholliges braungelbes Pigment. Es gibt sämtlich Eisenreaktion. Das in mäßiger Menge in der Gefäßwand auffindbare, hellgelbe, feinkörnige Pigment läßt dieselbe dagegen vermissen.

Peritoneale Lymphknoten sind dermaßen von groben Schollen und feinen Körnern gelbbraunen Pigments überladen, daß nur wenig lymphadenoides Gewebe übriggeblieben ist. Dasselbe ist von mehr oder weniger breiten Strängen kernarmen Gewebes durchzogen, welches von der Kapsel aus seinen Anfang nimmt. Die Lymphocytenkerne überall gut färbar. Sämtliches Pigment gibt schöne Eisenreaktion. Sowohl vom hyalinen Bindegewebe umgeben, als auch frei zwischen den Pigmentschollen, ist eine große Menge feiner Bälkchen anzutreffen, die denen von Schuppisser jüngst beschriebenen nach jeder Richtung hin gleichen: glasig, hellgelb-grünlich ungefärbt, färben sie sich dunkelblau mit Hämalaun, besonders bei der van Gieson-Nachfärbung. Am schönsten lassen sie sich aber durch die Eisenreaktion nach Hueck darstellen, wo sie entweder grell kornblumenblau oder hellblau-grünlich, glasig erscheinen. Im übrigen verweise ich auf die Arbeit von Schuppisser, die sich äußerst ausführlich mit ihrer Beschreibung befaßt. Nur fiel die Kalkfärbung nach Kossa bei uns negativ aus. Wird aber auch von Schuppisser als nicht ständig angegeben. Herz-Querstreifung gut erhalten; Muskelfasern hypertrophiert, Kerne stark vergrößert, sehr gut färbar. In den Fasern fleckweise angeordnet, sowohl in Längs- als auch in Querreihen, körniges braungelbes Pigment, das, bis auf vereinzelte, verschwindend kleine Ausnahmen, die Eisenreaktion gibt.

Zusammenfassend läßt sich also vom 1. Fall sagen: keine Bronzefärbung der Haut, kein eisenfreies Pigment im Herzen. Typische Hämochromatose der beschriebenen Organe. Hypertrophische Lebercirrhose. Cirrhose und Nekrobiose (wohl postmortale) der Bauchspeicheldrüse. Keine Angaben über bestandenen Diabetes; das anatomische Bild des Pankreas läßt aber einen solchen nicht unwahrscheinlich erscheinen.

Fall 2 (180/23). Pat. K., Schneider, 36 Jahre, wird am 26. XI. in schwerem Zustand mit aufgetriebenem Leib und allen Anzeichen einer Bauchfellentzündung auf die Station gebracht. Gibt an, am Tage zuvor zweifelhafte Wurst gegessen zu haben. Sonst immer gesund gewesen. Kein Trinker. Unter Spinalanästhesie und Äthernarkose wird die Laparotomie ausgeführt. Nach 2 Tagen, unter fortschreitendem Schlechterwerden, Tod.

Sektionsbefund: Leiche gut gebauten Mannes. Guter Ernährungszustand. Hautdecken weiß und blaß. Operativer Bauchschnitt von 20 cm. Länge reicht bis zum Schambein. Därme aufgetrieben, Bauchfell stark hyperämisch, mit feinem, fibrinösem Belag bedeckt. Im Abdomen kein flüssiger Inhalt. Luftgehalt der Lungen gut, Gewebe stark bluthaltig. Herz von gewöhnlicher Größe, gut kontrahiert. Myokard braunrot. Herzklappen o. B. Speicheldrüsen beiderseits mit hellbraun gefärbten Läppchen, Schilddrüse braun gefärbt. Magen und Zwölffingerdarm stark erweitert, mit dickbreigem blutgefärbtem Inhalt. Die Schleimhaut des Magens ist bis auf den Fundus schiefrig verfärbt, von Blasen verschiedener Größe (bis erbsengroß) emporgehoben. Die Schleimhaut des Zwölffingerdarms

blutunterlaufen, mit oberflächlichen Geschwüren und ebensolchen zahlreichen Blasen, die sich auch in einiger Ausdehnung in den Dünndarm verfolgen lassen. Der übrige Darmschlauch läßt nichts von der Norm Abweichendes erkennen. Bauchspeekeldrüse hellbraun, derb. Leber vergrößert, wiegt 1870 g. Fühlt sich derber an als normal. Oberfläche glatt. Läppchenzeichnung gut erhalten, von rostbrauner Farbe. Gallenblase gut gefüllt. Sämtliche Lymphknoten des Portalrings von weicher Konsistenz und ebenfalls rostbrauner Farbe; die retroperitonealen Knoten dagegen sind bloß von rostbraunen Streifen durchzogen, und die Gekröseknoten weisen nichts von Rostfarbe auf, sind graurot, klein. Milz von gewöhnlicher Größe, schlaffer Konsistenz und dunkelroter Farbe. Nebennieren o. B. Nieren blaß, geschwollen. Harnblase o. B., im Harn kein Zucker. Vorsteherdrüse, Samenbläschen bräunlich gefärbt. Die weichen Hirnhäute blutreich; in der Pars frontalis des rechten Putamen findet sich ein gelber Erweichungsherd von Erbsengröße.

Anatomische Diagnose: Akute hämorrhagische Gastro-duodeno-enteritis und fibrinöse Peritonitis. Allgemeine Hämochromatose. Gehirnerweichung.

Aus dem Leichenblute wurde der Bac. emphysematosus gezüchtet.

Die mikroskopische Untersuchung ergab folgendes:

Leber: Kapsel fein und zart. Deutliche Leberläppchen mit gutem Trabekelbau; bloß um vereinzelte zentrale Venen geringer scholliger Zerfall der Leberzellen, die hier augenscheinlich unter der Last des sie überladenden Pigments zugrunde gegangen sind. Hier und da kleine Regenerationsinseln. *Keine Vermehrung des intra- und interlobulären Bindegewebes.* Nur eine mäßige rundzellige Infiltration des letzteren. Sämtliche Leberzellen stark verfettet. Die Glykogenreaktion negativ. Anders dagegen die Eisenreaktion. Dieselbe, nach Hueck ausgeführt, läßt die Schnitte schon makroskopisch kornblumenblau erscheinen. Sämtliche Zellen des Leberparenchyms — auch die der Regenerationsinseln — und die Retikuloendothelen erweisen sich dabei von einem feinen und grobkörnigen Pigment, das die Eisenreaktion gibt, angefüllt. Dasselbe lagert sich im Zentrum der Zelle, der Längsachse der Trabekel entlang. Besonders reichlich ist es um die zentralen Venen gelegen und an der Peripherie des Läppchens, wo es sich als dunkelblauer Saum von dem periportalen Gewebe abhebt. Dasselbe Pigment, bloß grobscholliger, ist auch im Bindegewebe anzutreffen, wo es meist intracellulär gelegen ist. Kein Pigment in den Epithelien der Gallengänge.

In der Media und Adventitia der großen Venen und in langgezogenen Bindegewebszellen in der Umgebung der Gallengänge ist wieder das zweite helle, goldgelbe, stark glänzende Pigment anzutreffen, das weder die Eisenreaktion gibt, noch sich durch Fettfarbstoffe darstellen läßt.

Pankreas: ergibt eine leichte gleichmäßige Vermehrung des Bindegewebes, aber keine ausgesprochene Cirrhose. Die Zahl der Ausführungsgänge nicht vermehrt. Mäßige Fettdurchwachsung. Die Struktur der Läppchen überall gut erhalten, die Kerne lassen sich gut darstellen. Keine Verfettung der Drüsenepithelien; negative Glykogenreaktion. Die Zahl der Langerhansschen Inseln nicht vermindert, dieselben sind auffallend groß, ihre Gefäße erweitert. Das Pigment ist hauptsächlich und recht unregelmäßig über Drüsenzellen und Inselepithelien verteilt; das in dem Bindegewebe liegende ist nicht reichlich. All dieses Pigment ist von goldbrauner Farbe, feinkörnig und gibt eine schöne Eisenreaktion, bis auf ganz vereinzelte Körnchen, die grüngelb oder auch ganz gelb bleiben.

In den Gefäßwänden und in dem Bindegewebe, um die Gallengänge herum, ist wieder das eigentümliche tröpfchenartige goldgelbe Pigment in mäßiger Menge vorhanden, das die Eisenreaktion nicht gibt.

Milz blutreich. Follikel im allgemeinen klein. Pulpazellen unverändert. Keine Vermehrung des Bindegewebes. Die Menge des vorhandenen Pigments ist auffallend

gering. Nur vereinzelte Pulpa- und Reticulumzellen geben positive Eisenreaktion. Die elastischen Fasern der Trabekel scheinen aber äußerst eisengierig zu sein. Beim Anstellen der Eisenreaktion sind sie nämlich zu erkennen als stark blaue Fasern, teils gerade verlaufend, teils verfilzt, teils zu kompakten Strängen zusammengedrängt. Wir hatten Gelegenheit, dasselbe Bild auch bei manchen anderen Krankheiten zu beobachten, z. B. beim Morbus Banti; auch wird von anderer Seite auf die Eisengierigkeit der elastischen Fasern aufmerksam gemacht (*Schuppisser u. a.*). Was aber ganz überraschend wirkt und unseres Wissens nach noch von keinem Beobachter bei Hämochromatose vermerkt ist, das ist die „Verrostung“ der Gitterfasern: Ein Teil derselben gibt nämlich positive Eisenreaktion, und kornblumenblau gefärbt, läßt sich ihre Richtung als zierliches, bizarres, verästeltes Maschenwerk verfolgen, ganz ähnlich dem schon im I. Falle bei den Lymphdrüsen beschriebenen Bilde. (Siehe *Schuppisser*, Milz bei Lymphogranulom.)

Herz: Fasern segmentiert, Querstreifung gut erhalten. Kerne groß, gut färbbar. Keine Verfettung der Muskulatur. In sämtlichen Fasern findet sich feinkörniges braungelbes Pigment, das teils den Kernen anliegt, meist aber diffus über die ganze Faser verteilt ist, der Quer- und Längsstreifung folgend. Die Eisenreaktion ist so voll ausgeprägt, daß auch kein einziges Körnchen ungefärbt blau bleibt.

Lymphknoten: Sowohl die Gekröse wie auch die Leistendrüsen ohne besonderen Befund. Die Bronchialdrüsen antraktisch, lassen in vielen Sinusendotheliien grobscholliges und feinkörniges braungelbes Pigment erkennen. Ein anderes Bild bieten dagegen die Drüsen des Portalringes. Hier sind sämtliche Sinusendotheliien mit Pigment beladen, gleichsam die Richtung der Sinus scharf andeutend. Die meisten Sinus sind leer, andere aber von Zellen mit intracellulärem Pigment (wohl abgestoßene Endothelien) dicht ausgefüllt. Ein Teil der Follikel ist, besonders gegen die Kapsel hin, von einem mehr oder weniger breiten Saum pigmentbeladener Zellen oder freier Pigmentschollen umgrenzt. Alles Pigment gibt positive Eisenreaktion. Das lymphadenoidre Gewebe ist gut erhalten, Lymphocytenkerne normal färbbar. Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß sich auch hier wieder die „Verrostung“ der Reticulumfasern hat finden lassen: Schwarzblau gefärbt — bei Hämaufärbung — und gruellblau, beim Anstellen der Eisenreaktion, verlaufen sie als zierliche Bälkchen zwischen dem lymphadenoiden Gewebe.

Lungen: Die erweiterten Capillaren, von Blut strotzend, springen ins Lumen vor. In den Alveolen mäßig Ödemflüssigkeit und einzelne abgestoßene Alveolar-epitheliien mit anthrakotischem Pigment.

Schilddrüse: Folikel von unregelmäßiger Größe, leer. Die Epitheliien teils abgeplattet, teils kubisch, enthalten vereinzelte Körnchen eisenhaltigen Pigments. In den Septen ebenfalls wenig Pigment.

Nebennieren: Ohne besonderen Befund, bis auf ganz vereinzelte Eisenreaktion gebende Körner in den Epitheliien der Zona glomerulosa.

Nieren: Epitheliien der gewundenen Kanälchen gequollen, Kerne indessen gut färbbar. Keine Verfettung; kein Glykogen und *kein Eisen*. Auch nicht ein einziges Körnchen! Im Kapselraum der Glomeruli mäßig Albumen.

Magen: Schleimhautstruktur gänzlich verändert: Die Haupt- und Belegzellen lassen nur angedeutet die Anordnung zu Schläuchen erkennen, im übrigen locker und wirr aneinander gereiht. Kerne lassen sich schlecht, dazwischen überhaupt nicht färben, mitunter liegen ganze Zellhaufen als Zerfall inmitten noch gut erhaltenen Drüsenzellen. Der Saum der Schleimhaut ist durchweg nekrotisiert. Die Schleimhaut selbst von leeren großen Blasen durchsetzt, desgleichen auch die Submucosa (siehe Sektionsbefund). Nirgends Pigment, weder eisenhaltiges in den Drüsenzellen, noch *eisenfreies* in der glatten Muskulatur. Dasselbe fehlt auch gänzlich im ganzen Darmkanal.

Die Schleimhaut des *Zwölffingerdarms* und des oberen Dünndarms ist ebenso schwer geschädigt, stellenweise bis an die *Muscularis mucosae* nekrotisiert. Der übrige Dünn- und Dickdarm o. B.

Knochenmark: Stellt das Bild des aktiven Knochenmarks im Bestande aller ihm eigenen Elemente dar. *Keine Pigmentablagerung!*

Hypophyse: Mäßig eisenhaltiges Pigment in dem drüsigen Anteil des Hirnanhangs.

Gehirn: Im Gebiet der Erweichung mehrere Cysten, durch schmale, sich schlecht färbende Septen voneinander getrennt. An ihrer Peripherie vereinzelt große runde hämosiderinbeladene Zellen. In dem Boden des 4. Ventrikels und tiefer, in der Gehirnsubstanz selbst sind vereinzelte kleine Blutaustritte zu beobachten. Weder in ihrer Umgebung, noch sonstwo ist eisenhaltiges Pigment zu verzeichnen. Im übrigen Ganglien- und Gliazellen ohne besonderen Befund. Keine Vermehrung des physiologischen Eisens nach Spatz. In den Epithelen des Plexus chorioideus eine mäßige Menge gelbbrauner Pigmentkörper, die positive Eisenreaktion geben.

Zusammenfassend also: keine Bronzefärbung der Haut. Kein eisenfreies Pigment in der glatten Magendarmmuskulatur und im Herzen. Dasselbe findet sich nur in den Gefäßwänden und im anliegenden Bindegewebe. Ausgedehnte Ablagerung eines eisenhaltigen Pigments in sämtlichen Organen und im Plexus chorioideus. *Keine Leber- und Pankreascirrhose.* Kein Pigment in der Milzpulpa, im Knochenmark und in der Niere. Gehirnerweichungsherd im Putamen.

Mit anderen Worten, ein ganz frischer Fall von Hämochromatose mit Pigmentüberschwemmung des ganzen Organismus, jedoch ohne Lebercirrhose und Diabetes. Nur die Pigmentanhäufung im periportalen Gewebe, gleichzeitig die rundzellige Infiltration desselben deuten auf die beginnende Reaktion — die zukünftige Cirrhose. Auch die Bauchspeicheldrüse ist noch nicht in Mitleidenschaft gezogen: obgleich wir keine anamnestischen Angaben über Diabetes besitzen, glauben wir uns doch berechtigt, auf Grund des histologischen Bildes der Bauchspeicheldrüse und Niere den Diabetes mit Bestimmtheit ausschließen zu können.

Fall 3 (310/24). Pat. K., Kaufmann, 52 Jahre, wird mit starken Leibscherzen und allgemeiner Schwäche ins Hospital eingeliefert. Der Kranke antwortet kaum auf die an ihn gerichteten Fragen. Der Leib aufgetrieben. Es besteht Ascites und eine Parese der rechten Extremitäten. (Im Jahre 1921 soll eine Gehirnblutung und eine rechtsseitige Hemiplegie stattgefunden haben.) Sehr häufiger Stuhl, zuweilen mit Blut. Klinische Diagnose: Dysenterie. Nach 4tätigem Aufenthalt gestorben.

Sektionsbefund: Leiche eines unterernährten gut gebauten Mannes. Blasse Hautdecken. Die basalen Hirngefäße mit atherosklerotischen Plaques. Im rechten Putamen findet sich ein erbsengroßer gelber Erweichungsherd; in dem Mittelhirn und der Brücke mehrere bis stecknadelkopfgroße rostbraune verstreute Herde. Der Plexus chorioideus zeigt rostbraune Färbung.

Bauchfell glatt und spiegelnd; im Abdomen 300 g klarer gelber Flüssigkeit. Die Leber ragt um 1 Handbreit unter dem Rippenbogen hervor. Die Papillae circumvallatae sind leicht vergrößert, auf dem Durchschnitt von einem rostfarbenen Ring umsäumt. Speicheldrüsen und Schilddrüse ausgesprochen rostbraun. Lungen von gutem Luftgehalt, blutreich, ödematos. Es besteht Randemphysem. Herz beträchtlich vergrößert; der Rand des Mitralsegels sklerosiert. Die anderen

Herzklappen o. B. Die Muskulatur des linken Ventrikels hypertrophiert (1,9 mm), von rostbrauner Farbe. Es besteht eine Atherosklerose der Aorta. Die Nieren vergrößert; ihre Corticalis verbreitert, von roten Streifen und Punkten durchzogen. Oberfläche bunt, fein granuliert. In der Harnblase 500 g Harn, spez. Gew. — 1013, Eiweiß — 0,1%, kein Zucker. Im Sediment zahlreiche Erythrocyten, einzelne Leukozyten und Nierenepithelien). Nebennieren mit zentraler Erweichung. Milz um das doppelte vergrößert, ihre Konsistenz derb; Kapsel unregelmäßig verdickt. Die Schnittfläche glatt, von roter Farbe mit rostigem Anstrich. Von der Oberfläche läßt sich mäßig Saft abstreichen. Auf der Speiseröhren- und Magenschleimhaut vereinzelte punktförmige Blutungen. Die Muscularis mucosae der Magenschleimhaut ist als ein rostbrauner geschlängelter Saum zu erkennen. Dünndarm o. B. Der Dickdarm in seiner ganzen Ausdehnung verdickt, schiefrigerot gefärbt, mit fest aufsitzendem schmierig-grünlichem Belag, stellenweise von tiefen Geschwüren unterminiert. Die Bauchspeicheldrüse reichlich von Fett durchsetzt, von tiefbrauner Farbe. Läppchenzeichnung gut erhalten. Leber wiegt 2140 g, von zäher Konsistenz und grobgekörnter Oberfläche, knirscht beim Durchschneiden. Die Schnittfläche ist tiefbraun. Die Gallengänge sind durchgängig, in der Gallenblase viel gelblichgrüne dünnflüssige Galle. Die retroperitonealen Lymphknoten und diejenigen des Portalrings vergrößert, von weicher Konsistenz, durchweg rostbraun, teilweise stark erweitert, in eine breiig flüssige Masse verwandelt. Die Bronchialdrüsen anthrakotisch, zum Teil ebenfalls „verrostet“. Vorsteherdrüse, Samenblasen, Hoden bräunlich gefärbt.

Anatomische Diagnose: Subakute Glomerulonephritis. Herzhypertrophie. Allgemeine Hämochromatose. Pigmentcirrhose der Leber. Sklerose der basalen Hirngefäß. Gehirnerweichung. Pseudomembranöse Kolitis. Ascites.

Die mikroskopische Untersuchung ergab folgendes:

Leber: Das Bild wird durch eine mächtige Bindegewebswucherung, die das ganze Leberparenchym in kleine und größere Inseln teilt, beherrscht. Das Bindegewebe ist kernarm und derbfibrillär, weist eine geringe kleinzellige Infiltration auf. In seinem Bündeln ist eine große Anzahl vermehrter Gallengänge vorhanden. Der Bau der Zellbalken ist nur in einem kleinen Teil der Inseln erhalten, die meisten bieten ein Konglomerat zusammengewürfelter Leberzellen dar, deren Kern schlecht, manchmal gar nicht färbbar ist. Die zentrale Vene ist nicht nachzuweisen. Die Leberzellen ungemein verfettet; auch findet sich in ihnen fleckweise angeordnet viel feinkörniges und tröpfchenartiges Glykogen. Ganz überraschend wirkt aber die Menge des Pigments. Es ist besonders großschollig und klumpig, in Haufen und Zügen in dem Bindegewebe, dabei schwer zu beurteilen, ob intra- oder extracellular gelegen. In den Leberzellen, Retikulendothelien und Gallengangsepithelien, findet sich meist feinkörniges Pigment. Alles Pigment ist braungelb, gibt sämtlich Eisenreaktion, indem es sich nach Hueck in ein schönes Kobaltblau färbt; nur die ganz groben Schollen im Bindegewebe werden dunkelgrünblau. Ungefärbt bleibt nur eine kleine Menge hellgelben tröpfchenartigen Pigments in dem Bindegewebe und den Gefäßwänden.

Gleich hier wollen wir die Aufmerksamkeit darauf lenken, daß in allen unseren 3 Fällen das ganze eisenhaltige Pigment, sowohl im Bindegewebe als auch in den Leberzellen, sich in ein schönes Berlinerblau färbte. Wir sahen nicht die Farbenunterschiede von grün, blaugrün bis blau, wie sie z. B. Hess und Zurhelle u. a. beschrieben. Wohl sahen wir die genannten Unterschiede, wenn wir die Schnitte nach Perls behandelten, sie fielen aber fort, wenn die Reaktion nach Hueck ange stellt wurde. Somit glauben wir, daß an dem Farbenunterschied des sich darstellenden Eisens weniger seine zeitliche Dauer, als die angewandte Methodik schuld sei. Zugleich sei betont, daß wir auch keine Farbenübergänge von dem eisen-

haltigen zu dem eisenfreien Pigment gesehnen haben. Besonders läßt sich in dieser Hinsicht der 2. Fall verwerten. Daselbst gab fast sämtliches eisenhaltiges Pigment reine Berlinerblaureaktion, wogegen im selben Schnitt das 2. Pigment stets hell goldgelb blieb. Dieses Verhalten spricht sehr gegen die Schmidtsche Auffassung von der Natur des eisenfreien Pigments*) und spricht zugunsten der Hueckschen Ansicht, daß die Entstehung des eisenfreien Pigments von derjenigen des eisenhaltigen auseinanderzuhalten ist.

Pankreas: Die Veränderungen der Bauchspeicheldrüse stehen denen der Leber zurück, sind aber trotzdem recht beträchtlich. Fibrilläre bindegewebige Stränge teilen die Drüse in unregelmäßige Abschnitte, und um die einzelnen Acini sind bei der van-Gieson-Färbung deutlich gewucherte rotgefärbte Bindegewebsfibrillen zu erkennen. Es besteht reichliche Fettdurchwachsung. Ferner: Eine beträchtliche Atrophie der Drüsensubstanz, bei gut erhaltener Kernfärbung. Die Gallengänge mäßig vermehrt. Die Zahl der Langerhansschen Inseln ist nicht vermindert. Im Gegenteil, es fällt ihr Reichtum auf. Derselbe muß indessen als ein relativer betrachtet werden, vorgetäuscht durch das Zusammendrängen der Inseln infolge von Drüsenschwund. Sie sind auffallend gut erhalten; wenn auch einige verkleinert, die anderen dagegen merkwürdig groß und zellreich. Die Drüsenzellen enthalten nur einzelne Fetttropfen, auch kein Glykogen. Um so mehr aber Pigment, wobei es reichlicher und grobscholliger im Bindegewebe und feinkörnig in den Drüsenzellen und Inselepithelien gelegen ist; die Ausführungsgänge sind fast frei von Pigment. Auch hier gibt es meistens die Eisenreaktion. Das eisenfreie Pigment ist nur in den Gefäßwänden und langgezogenen spindeligen Bindegewebszellen zu vermerken.

Milz: Kapsel verdickt. Es läßt sich eine fibröse Umwandlung der Pulpaa nachweisen. Follikel klein, die Zellen unverändert. Mäßig positive Eisenreaktion gebendes Pigment findet sich sowohl in den Sinusendothelien, als auch in den Pulpazellen. In der Kapsel und in den Trabekeln ist wieder die schon oben beschriebene Blaufärbung der elastischen Fasern zu verzeichnen.

Herz: Muskelfasern verdickt, Kerne groß, gut gefärbt. Stellenweise kernarme bindegewebige Schwien. Das Pigment ist fleckweise angeordnet, liegt meist den Kernpolen an und gibt in seiner Masse die Eisenreaktion, nur wenig behält seine ursprüngliche braungelbe Farbe. Die Fettfärbung bringt eine diffuse feintröpfige Verfettung des Herzmuskels zutage.

Skelettmuskel (Pectoralis, Psos und Rectus abdominis) zeigt vereinzelte kolbenartig aufgetriebene Fasern, sonst keinen pathologischen Befund: Querstreifung gut erhalten, Sarkolemmkerne nicht vermehrt; kein Pigment.

Lunge blutreich, in den Alveolen Ödemflüssigkeit und viele abgestoßene, mit Kohlepigment beladene Alveolarepithelien. Die Lungencapillaren erweitert, ins Lumen vorspringend, an vielen Stellen mit gelbbraunem Pigment gleichsam vollgefüllt. Dasselbe ist auch stellenweise in den Capillarendothelien vorhanden und gibt positive Eisenreaktion.

Die portalen und retroperitonealen *Lymphknoten*, welche schon makroskopisch als erweichte rostfarbene Massen imponierten, weisen im mikroskopischen Bilde eine solche Anhäufung von Pigment auf, daß von irgendeiner Struktur des Lymphknotens gar nicht gesprochen werden kann. Keine Follikel, keine Markstränge, nichts als pigmentbeladene Zellhaufen, dazwischen freiliegendes grobscholliges Pigment, von mehr oder weniger breiten Bindegewebssträngen durchzogen. Bei der Bielschowsky-Färbung kann man sich indessen überzeugen, daß das ganze Reticulumnetz unversehrt ist, und bei gleichzeitigem Anstellen der Eisenreaktion

*) Schmidt nimmt an, daß das „eisenfreie“ Pigment aus dem eisenhaltigen entsteht, indem das letztere die Fähigkeit verliert, die Eisenreaktion zu geben.

nach Hueck sieht man die positiv reagierenden pigmentüberladenen Zellen und Eisenmassen zwischen den Gitterfasern liegen. Ein kleiner Teil derselben erscheint dabei balkenartig verdickt, glasig und färbt sich in die blaue Farbe mit. Die weniger befallenen Lymphknoten, z. B. die bronchialen, geben das schon bekannte oben beschriebene Bild ab. Die mesenterialen sind ganz frei von Pigment.

Die Follikel der *Schilddrüse* sind von unregelmäßiger Größe. Ihre Epithelien abgeflacht. Kolloid ist reichlich vorhanden. Das feinkörnige Pigment in den Drüsenzellen und das grobschollige in dem Bindegewebe geben positive Eisenreaktion.

In den tätigen serösen *Drüsenzellen* des *Zungenrückens* ist beim Anstellen der Eisenreaktion eine diffuse Blaufärbung des Sekrets zu beobachten, sowie auch eine Menge feinkörnigen eisenhaltigen Pigments in dem basalen Teil der Zelle. Das Pigment der Gianuzziischen Halbmonde lässt dagegen die Eisenreaktion vermissen (ebenso Hess und Zurbelle, Buss).

Der *Magen* zeigt ebenfalls 2 Arten von Pigment. Das eisenhaltige ist in den Epithelien der Drüsenschläuche anzutreffen, und zwar hauptsächlich in ihrer Tiefe; das eisenfreie nur in der *Muscularis mucosae*. Die eigentliche Magennuskulatur ist frei davon. Die Schleimhaut, als solche, ist stellenweise in ihrem Bau erhalten, stellenweise ist aber die Anordnung zu Drüsenschläuchen verwischt, und die Zellen liegen in wirren Haufen nebeneinander. Ganz frei von Pigment, sowohl eisenhaltigem, als auch eisenfreiem, ist in diesem Falle wieder die ganze Darmmuskulatur. Die Veränderungen der Dickdarmschleimhaut entsprechen dem Bilde der verschorffenden Entzündung.

In den *Nebennieren* ist eisenhaltiges Pigment reichlich vorhanden. Am meisten ist es in den Schlingen der *Zona glomerulosa* gelegen, wo es die Zellen zum Teil prall ausfüllt, aber es ist auch in der *Zona fasciculata*, *reticularis* und in den *Capillarendothelien* anzutreffen.

In den *Nieren* fallen die Glomeruli durch eine Vermehrung der Endothelkerne auf. In den Baumannschen Kapseln ist viel Albumen zu verzeichnen, so daß manche Glomeruli zu kleinen Klümppchen zusammengedrängt sind. Auch in dem Lumen der Kanälchen ist viel seröse Flüssigkeit vorhanden. Die Epithelien verfettet. Kein Glykogen. Was das Pigment betrifft, so ist dasselbe in einzelnen Tubuli contorti I und in den Capillarendothelien der Glomeruli zu finden. Es ist äußerst feinkörnig und gibt positive Eisenreaktion.

Die *Hoden* bieten ihr gewöhnliches Bild. Es ist reichlich eisenfreies hellbraunes Pigment in den Zwischenzellen vorhanden. Das eisenhaltige ist ausschließlich an die Gefäßendothelien gebunden. Die *Nebenhoden* von gewöhnlicher Struktur, das eisenhaltige Pigment ist ebenfalls in den Gefäßendothelien lokalisiert. In der *Prostata* ist es nicht nachzuweisen; in den Drüsenepithelien findet sich nur braunes Pigment, das die Eisenreaktion nicht gibt. In den Drüsenumina liegen zahlreiche *Corpora amylacea*, durch deren Druck das Drüsenepithel vielfach atrophisch geworden ist.

Haut von normaler Beschaffenheit. Keine Vermehrung des eisenfreien Pigments, nur ganz vereinzelte Körnchen des eisenhaltigen liegen in der *Membrana propria* der Schweißdrüsen.

Im *Knochenmark* ist analog dem vorhergehenden Fall kein Körnchen Pigment zu finden. Im übrigen bietet es das unveränderte Bild eines aktiven Knochenmarks dar. Sehr wenig eisenhaltiges Pigment ist nur in den Capillarendothelien des Periosts zu verzeichnen.

In dem drüsigen Teil und der Pars intermedia der *Hypophyse* lässt sich eine starke Eisenreaktion gebende Pigmentierung der Epithelien nachweisen. Ferner: mäßig eisenhaltiges Pigment in den Gefäßendothelien und eisenfreies in der Adven-

titia der Gefäße. Viel Lipofuscin in ihrem nervösen Anteil. Die Zellelemente der Hypophyse im übrigen unverändert. Die cervicalen Ganglien ohne besonderen Befund.

Die Epithelien des *Plexus chorioideus* sind von fein- und grobkörnigem Pigment geradezu überladen, nur vereinzelte Zellen sind frei davon. Die kubische Form der Epithelien und der Kern sind indessen gut erhalten. Im Stroma des Plexus und seinen Gefäßendothelen ist kein Pigment vorhanden; bis auf vereinzelte Körnchen, die braun bleiben, gibt sämtliches Pigment positive Eisenreaktion. Der Hirnsand erscheint dabei glasig, hellblau-grünlich (bei Hämatoxylinfärbung tief dunkelblau), d. h. verhält sich so, wie es Kraus und Schuppisser für Konkremente aus Eisenphosphat beschrieben haben.

Das Ependymepithel ist frei von Pigment.

Das Bild des *Plexus chorioideus* läßt keinen Zweifel an der sekretorischen Funktion seiner Epithelien aufkommen (*Ernst, Hess und Zurchelle, Goldmann, Rauber, Kaufmann*), wenn man die nachstehenden Gehirnveränderungen berücksichtigt. Denn, wie wir weiter unten sehen werden, lassen sich dieselben zwanglos nur durch die genannte Annahme von der sekretorischen Funktion des Aderhautgeflechts erklären.

Gehirn: Die Ganglien- und Gliazellen der Rinde lassen keine Abweichung von der Norm erkennen. In den Capillarendothelen dagegen ist eine zahlreiche Menge eisenhaltiger Pigmentkörner nachzuweisen. Dabei ist von Interesse, daß die Ablagerung des Eisens fast streng den Capillaren der grauen Substanz und der angrenzenden Zone der weißen folgt. Dadurch wird die *Schwartzsche* Ansicht von einer selbständigen Gefäßversorgung der einzelnen Gehirnabschnitte gleichsam bestätigt.

Das Bild einer schweren Schädigung bietet das Mittelhirn und die Brücke. Hier sind beim Anstellen der Eisenreaktion im Schnitt schon mit unbewaffnetem Auge blaue stecknadelkopfgroße Punkte bemerkbar, die sich als mächtige Eisenablagerungen um größere und kleinere Gefäße dokumentieren. Die Eisenmassen sind in den pialen Ausläufern gelegen, den perivasculären Raum gleichsam ausfüllend (Abb. 1). Die Intima der Gefäße ist dabei frei von Pigment, und es ist stellenweise — bei der Elasticafärbung ganz besonders deutlich — zu sehen, wie die Elastica der Gefäßwand, noch unversehrt, dem Druck der Eisenmassen standhält, sich aber schon teilweise gegen das Gefäßlumen zu buchten beginnt, um schließlich, dem Druck nachgebend, auseinanderzuweichen. Die Gefäßwand als solche ist dann größtenteils strukturlos, in eine verdickte, homogenisierte zerfaserte Masse verwandelt, in der sich bei der *Unna-Tänzer*-Färbung noch Reste der Elastica finden lassen. Oft ist das Gefäßlumen von homogenen zerfaserten Massen, seltener von groben Eisenschollen, angefüllt. Die intime Glia zum Teil gewuchert, zum Teil schlecht färbbar; feine Eisenkörner dringen zerstreut in sie ein, um schließlich als ein breiter Saum das befallene Gefäß zu umgrenzen (Abb. 2). Vereinzelt ist an solchen Stellen schon eine beginnende Gehirnerweichung zu

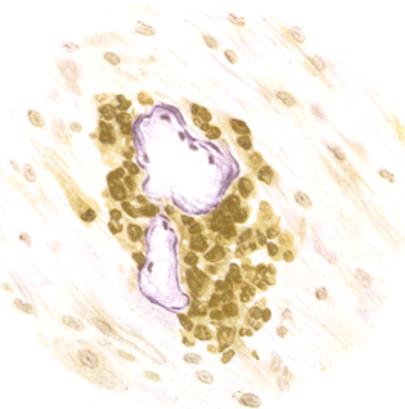


Abb. 1. Perivasculäre Eisenablagerung im Mittelhirn. Gefäßwand noch gut erhalten, in dem Endothel kein Pigment. Elastikafärbung nach Unna-Tänzer. Ok. Komp. 8. Obj. 4 mm, Apochr.

vermerken. Meistens sieht man aber im weiteren, sowohl in der nächsten Nachbarschaft, als auch in einiger Ausdehnung vom befallenen Gefäß, eisenhaltiges Pigment in die eigentliche Gehirnsubstanz eindringen, teils als freiliegende Körnchen und Klümpchen, teils, was seltener ist, von Gliazellen aufgenommen.

Nun finden sich aber auch solche Gefäße, die perivaskulär keine Eisenablagerung und dennoch eine Verdickung und Homogenisierung der Gefäßwand, zum Teil frische verstopfende Thrombose, aufweisen. Und dann wieder solche, deren Gefäßwand augenscheinlich ganz unversehrt ist, die aber von einem zirkulären Blutaustritt umgeben sind, welcher manchmal nur den Lymphraum ausfüllt, manchmal aber auch in die Gehirnsubstanz eindringt. Solche Extravasate sind hauptsächlich in dem Boden des 4. Ventrikels lokalisiert (wie in Fall 2), aber auch sonst in der Brücke verstreut.

Die Ganglienzellen sind frei von Pigment. Bei der Tioninfärbung erkennt man,

daß sie auch sonst keine Anzeichen von Degeneration aufweisen. Die Fettfärbung fällt negativ aus.

Die beschriebenen Eisenablagerungen und Veränderungen halten sich streng ans Mittelhirn und Brücke, ohne indessen eine besondere regelmäßige Lokalisation in ihnen aufzuweisen, und verschwinden gegen das verlängerte Mark hin. Auch sind solche Herde weder in den Hemisphären, noch in den basalen Ganglien zu verzeichen; auch nicht im Nucleus dentatus. Mit anderen Worten, die

Lokalisation der Veränderungen scheint keineswegs an die Zentren gebunden zu sein, in denen *Guizzetti**, *Lubarsch* und *Spatz* die Anwesenheit physiologischen Eisens beschreiben. Wir wollen weiter unten noch darauf zurückkommen, gleich hier wollen wir noch daran erinnern, daß auch daselbst, wie im vorigen Fall, ein erbsengroßer Erweichungsherd im

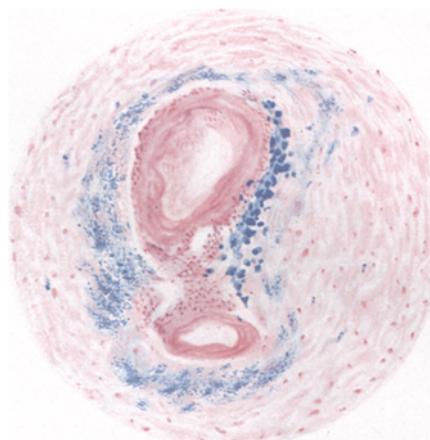


Abb. 2. Perivaskuläre Eisenablagerung im Gehirn. Gefäßwand strukturlos, in eine homogenisierte, zerfaserte Masse verwandelt. Feine Eisenkörper dringen in die intime Glia ein. Eisenreaktion nach Hueck. Nachfärbung mit Alauncarmin. Ok. comp. 8, Obj. 16 mm. Apochr.

Putamen vorhanden ist, welcher mikroskopisch das Bild einer allbekannten gelben Erweichungscyste darbietet.

Zusammenfassend können wir also von diesem Fall sagen: keine Bronzefärbung der Haut. Kein eisenfreies Pigment in der eigentlichen Magen- und der ganzen Darmmuskulatur. Dasselbe findet sich nur in den Gefäßwänden und im anliegenden Bindegewebe. Ausgedehnte Ablagerung eines Fe-Pigments in sämtlichen Organen und im Plexus chorioideus. Perivaskuläre Eisenablagerungen und Arterioneukrose im Gehirn. Ausgesprochene Leber- und Pankreascirrhose. Fibrose Umwandlung der Milz. Wenig eisenhaltiges Pigment in den Nieren, der Milz, den Kupfferschen Sternzellen und den Capillarendothelien verschiedener Organe. Kein Pigment im Knochenmark. Erweichungs-

*) Zit. nach *Spatz*.

herd im Putamen. Über Diabetes fehlen auch hier jegliche anamnestische Angaben. In den Nieren vermissen wir die Glykogeninfiltration. Das Bild der Bauchspeicheldrüse ist aber ein solches, daß ein evtl. bestandener Diabetes nicht ganz von der Hand zu weisen ist.

In diesem ausgesprochenen Fall von Hämochromatose fallen die Eisenbefunde im Gehirn auf. Um nicht noch einmal darauf zurückzukommen, wollen wir gleich hier versuchen, dieselben zu deuten. Sonderbarerweise fehlt in der Literatur die Gehirnuntersuchung bei Hämochromatose häufig, und selbst in Fällen, wo klinische Anzeichen auf eine Gehirnaffektion hindeuten (*Ungeheuer, Hess und Zurbelle, Fall 1*). Und dort, wo überhaupt von einer Untersuchung des Gehirns die Rede ist, fehlen jegliche Erwähnungen von Eisen in demselben.

Wohlwill wird wohl im Recht sein, wenn er diesen Umstand auf eine wenig eingehende Untersuchung zurückführt. Denn das, was wir gesehen haben, oder was *Wohlwill* beschreibt, kann andernfalls doch schwer übersehen werden. Nun können wir uns aber durchaus nicht der *Wohlwillschen* Erklärung der Eisenbefunde im Gehirn — daß es sich um eine Vermehrung des *physiologischen* Eisens handelt — anschließen. Bei der Beurteilung dieser Befunde glauben wir an der Meinungsverschiedenheit zwischen *Lubarsch* und *Spatz* von der Genese des *physiologischen* Eisens im Gehirn — ob Hämosiderin oder spezifisches Gewebeisen — vorbeigehen zu dürfen. Denn das, was wir im Gehirn bei Hämochromatose sehen, kann unserer Meinung nach in keinem Falle zu einer Bekräftigung der oder jener Meinung dienen; denn die Eisenablagerungen im Gehirn bei Hämochromatose sind sicher *pathologisch* und haben nichts mit dem *physiologischen* Gehirneisen gemeinsam. Erstens, stimmt in unserem Falle nicht die Lokalisation der Eisenbefunde, die ganz willkürlich über das Mittelhirn und Brücke verstreut sind, mit der ganz bestimmten Lokalisation des physiologischen Gehirneisens nach *Spatz*. Zweitens, braucht man nur die Bilder der großartigen, vorwiegend perivasculären Ablagerung des Eisens mit einer teilweise schweren Schädigung der Gefäßwand und dem Eindringen der Eisenkörper, teils freiliegend, teils von der Glia phagocytiert, in die Gehirnsubstanz anzusehen, um nicht an dem Prozeß einer evtl. Speicherung im pialen Stroma oder an irgendeinem anderen *pathologischen* Vorgang zu zweifeln.

Wie gelangt nun aber das Eisen dahin? Seit *Goldmanns* Versuchen wissen wir, daß eine Speicherung im Gehirn nur dann gut möglich ist, wenn das betreffende Agens im subduralen Raum umläuft. Man könnte in unserem Falle eine zwanglose Erklärung für das Auftreten von Eisen im subduralen Raum darin finden, daß der Plexus chorioideus, von Eisen übersättigt, einen Teil desselben im Prozesse seiner sekretorischen Tätigkeit in die Medullarflüssigkeit abschiebt, aus welcher es dann

durch die Foramina Magendi in den subarachnoidalen resp. subduralen Raum gelangt, um von den Zellen der pialen Ausläufer gespeichert zu werden. Wir hätten in solchem Falle also ein natürliches Experiment — im Sinne Goldmanns — vor uns.

Es ist sehr verlockend, bei der gegebenen Erklärung zu bleiben, doch darf nicht außer acht gelassen werden, daß die genannten Eisenbefunde auch Residua der perivasculären Blutungen, die wir im Gehirn sahen, sein könnten. Nun sehen wir aber nirgends Übergangsbilder, d. h. wir finden in den Herden der Eisenablagerungen nirgends freie Erythrocyten, oder in den frischen Blutaustritten auch nur ein Körnchen Pigment, und müßten somit ein schubweises Auftreten von Blutungen annehmen, und das wäre gekünstelt. Auch haben wir in unserm Fall 2 an derselben Stelle, dem Boden des 4. Ventrikels, Blutaustritte gefunden, ohne jedoch eine Spur von Fe-Pigment im pialen Stroma der Gefäße zu sehen. Dementsprechend erinnern wir daran, daß in diesem, einem ganz frischen, Fall von Hämochromatose *im Plexus chorioideus nur wenig Pigment vorhanden war*. Ferner fällt das Bild der Rindencapillaren auf: hier ist nichts von Blutungen zu sehen, und dennoch ist deutlich und viel Fe-Pigment — an Ermangelung eines Piaüberzugs — in ihrem Endothel zu finden. Last not least entspricht unserer Meinung nach die Menge des abgelagerten Pigments in keinem Falle der Stärke der Blutungen. Aus demselben Grunde kommen auch die Erweichungsherde im Putamen als Quelle der Eisenablagerungen nicht in Betracht: denn auch bei größeren Erweichungsherden sehen wir nie eine derartige Eisenanhäufung um die Hirngefäße, und außerdem ist in Fall 2, trotz des Erweichungsherdes, keine Pigmentablagerung um die Gefäße zu verzeichnen.

Auf Grund obiger Betrachtungen fällt es uns nicht schwer, in bezug der Eisenablagerungen im Gehirn bei der erstgenannten Erklärung zu bleiben: es handelt sich dabei wohl am wahrscheinlichsten um einen *Speicherungsprozeß* aus der Medullarflüssigkeit.

Schwierig sind überhaupt die Blutaustritte als primär entstanden zu verstehen. Käme etwa ein sklerotischer Prozeß in Betracht, welcher im Fall 3 in mäßiger Weise ausgeprägt ist, so spräche jedoch dagegen nicht nur der Fall 2, wo Blutungen ohne jegliche Sklerose vorhanden sind, sondern auch das Wesen der Blutaustritte, die um kleinste Gefäße — sichtbar per diapedesin — lokalisiert sind. Übrigens kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, daß die Extravasate, unabhängig vom Speicherungsprozeß — ihm parallel — verlaufen, oder auch agonaler Natur sind.

Auf die Erweichungsherde im Putamen zurückkommend, möchten wir noch auf ihr eigentümliches Zusammentreffen in beiden Fällen (2 und 3) hinweisen. Ob ein solcher Herd auch im Fall I vorhanden

gewesen, läßt sich nicht sagen, weil in dem Falle die Hälfte der rechten Hemisphäre durch eine Blutung zerstört war. Jedenfalls ist solch eine Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen. Welche Bedeutung wäre nun diesen Erweichungsherden zuzuschreiben? Es wäre gezwungen, dieselben mit den eben beschriebenen Eisenablagerungen in Zusammenhang zu bringen und sie als sekundär entstanden — durch die Schädigung eines zuführenden Gefäßes — zu betrachten. Denn gerade im Putamen, wie auch in den anderen basalen Ganglien, fehlen jede Ablagerungen um die Gefäße.

Sollen diese Erweichungsherde etwa — im Sinne *O. und C. Vogts* — als „pathoklitische“ Veränderungen angesehen werden? D. h., sollte der Putamen bei der Hämochromatose vorwiegend erkranken, wie etwa der Linsenkern bei der Wilsonschen Krankheit und der Globus pallidus bei der Leuchtgasvergiftung [*O. und C. Vogt**]?)? Oder soll gar dem kühnen Gedanken Raum gegeben werden, daß solch eine Läsion des Putamen vielleicht die primäre Ursache der Erkrankung als solcher darstellt? Daß da gerade ein Gebiet des Neostriatums geschädigt ist, welches den Eisenstoffwechsel reguliert? Wir sind uns sehr wohl der spekulativen Form dieses Gedankens bewußt, da bis hierzu noch keine Basis für die Lokalisation eines eisenregulierenden Zentrums geschaffen ist. Jedenfalls bleibt das merkwürdige Zusammentreffen der Erweichungsherde im Putamen in beiden Fällen ganz ungeklärt. Denn wenn wir im Falle 3 eine Erklärung dafür etwa in der bestehenden mäßigen Sklerose der Hirngefäße finden könnten, so gilt das nicht für den Fall 2, in dem eine Gehirnsklerose absolut fehlte. (Hier wollen wir darauf hinweisen, daß die vorwiegende Erkrankung des Putamen bei der Wilsonschen Krankheit, die mit einer Lebercirrhose kombiniert verläuft, noch ebenfalls ungeklärt ist.)

Es wäre jedenfalls sehr erwünscht, in der Folge bei jedem Hämochromatosefall eingehend und nach jeder Richtung hin auf die Gehirnuntersuchung zu achten, besonders da, wo sich bei Lebzeiten klinische Anzeichen einer Gehirnschädigung dokumentierten.

Zu dem eigentlichen Bilde der Hämochromatose übergehend, will ich mich bei der Pigmentfrage nicht aufzuhalten. Es liegen schon viele diesbezügliche Arbeiten vor (*M. B. Schmidt, Hintze, Lubarsch, Göbel, Ungeheuer, Wohlwill u. a. m.*). Ich will auch nicht auf die Meinungsverschiedenheiten bezüglich des pathogenetischen Nacheinanders von Pigmentablagerung, Lebercirrhose und Diabetes näher eingehen**). Ich will nur sagen, daß, während in bezug auf den Diabetes gegenwärtig Einigkeit zu herrschen scheint, solches nicht von den Wechselbeziehungen

*) Zit. nach *Schwartz*.

**) Wir finden darüber Angaben fast bei jedem Forscher, der über Hämochromatose schrieb.

zwischen Pigmentierung und Lebercirrhose zu sagen ist. Der Diabetes nämlich wird jetzt als letztes, evtl. terminales *Symptom* im Bilde der Hämochromatose angesprochen. Wir können das an unserem Material bestätigen. Man sollte deshalb unserer Meinung nach die Bezeichnungen *Hämochromatose* und *Diabète bronzé* nicht zusammenwerfen, auch nicht von einem Diabète bronzé forme fruste sprechen, wie es *Rössle* und *van den Bergh* tun, im Falle einer Hämochromatose ohne Diabetes.

Die Unklarheit der Wechselbeziehungen zwischen Pigmentablagerung und Lebercirrhose ist wohl darin zu suchen, daß die Kranken erst dann zum Arzt, resp. zur Obduktion kommen, wenn schon sowohl die Pigmentablagerung, als auch die Lebercirrhose offensichtlich sind. Dann ist aber eine Beurteilung, welches von beiden primär, äußerst schwierig und problematisch. Es ist deshalb verständlich, daß Klarheit in diese Frage nur solch ein Obduktionsfall bringen könnte, der nur *ein einziges* — und das wäre dann das *erste* — Symptom der Erkrankung aufzuweisen hätte. Solche Fälle sind indessen in der Literatur sehr selten (*Quincke*, zit. nach *Anschütz*), denn wie gesagt, verläuft der Beginn der Erkrankung klinisch sehr leicht, und, falls keine Bronzefärbung der Haut, für den Patienten ganz unmerklich, und müßte in solchem Falle ein interkurrentes Leiden den Kranken auf den Sektionstisch bringen. Wie unser Fall 2 beweist, sind wir gerade im Besitz eines solchen Materials. Es handelt sich um einen 36jährigen Patienten, der einer Wurstvergiftung im Laufe von 3 Tagen erlegen ist und bei dem als Zufallsbefund bei der Leichenöffnung die Hämochromatose in ihrem Anfangsstadium gefunden wurde; d. h., es war nur *ein Symptom* vorhanden, und zwar die Ablagerung von eisenhaltigem und eisenfreiem Pigment in sämtlichen Organen. Die Leber, großartig pigmentiert, wies eine rundzellige Infiltration und *keine*, evtl. eine beginnende Vermehrung des Bindegewebes auf. Wir finden bei *Hintze* die Erwähnung zweier ähnlicher Fälle: in der Leber viel Pigment und keine ausgesprochene Cirrhose. Er schenkt aber diesem Bilde keine eingehendere Beachtung. Mir scheint jedoch gerade dieser Umstand besonders beachtenswert für unsere Fragestellung zu sein, weist er doch klar auf das Primäre der Pigmentablagerung hin.

Das Nacheinander der Symptomentrias bei Hämochromatose wäre also danach: *Pigmentierung, Lebercirrhose, Diabetes*.

Es bliebe nur zu erklären, warum die Pigmentierung in der Folge hauptsächlich zur Cirrhose von Leber und Pankreas führt. Denn obgleich *Ungeheuer* es für möglich erachtet, von „allgemein indurativen Prozessen“ zu sprechen, muß doch zugegeben werden, daß es die Pankreas- und hauptsächlich die Lebercirrhose ist, die das Bild beherrschen. Trotz der Pigmentablagerung in den Speicheldrüsen, Schilddrüse, Hypophyse und Nebennieren sehen wir in ihnen fast niemals cirrhotische

Prozesse entstehen. Der Grund dafür ist wohl in der Menge des abgelagerten Pigments zu suchen. Zweifelsohne steht in dieser Hinsicht die Leber an erster Stelle, und trotzdem sie bemüht ist, das Pigment in die periportalen Lymphknoten abzuschieben, ist die Anhäufung des Pigments in ihr eine dermaßen ungeheuerliche, daß es zum Untergang der Zellen und zu reaktiven Prozessen im Bindegewebe kommen muß und auch kommt. Sehen wir doch niemals bei perniziöser Anämie eine Pigmentcirrhose entstehen, und doch findet sich auch dann Eisen im Parenchym der Leber. Das Gesagte gilt auch für die Bauchspeicheldrüse, die bezüglich der Pigmentablagerung an zweiter Stelle steht. Es ist also augenscheinlich bei dem Entstehen der cirrhotischen Prozesse bei Hämochromatose mit der Stärke der Pigmentablagerung zu rechnen.

Auf welchem Wege gelangt nun das Pigment in die verschiedenen Organe, und welcher Art ist das Pigment, das den Organismus überflutet?

Die Lösung dieser Frage ist eng mit der Frage nach der Ursache der Hämochromatose verknüpft, denn wie wir gesehen haben, ist es die Pigmentierung, mit der das Leiden beginnt.

Pigmentmetastase kann wohl von vornherein ausgeschlossen werden, denn außer *Hindenlang* beschrieb kein Autor bei Hämochromatose große Blutungen, die eine Metastasierung des Pigments hätten rechtfertigen können. *Rössle* will das Pigment aus der Erythrophagie durch die Leberzellen entstanden sehen, wird aber von niemand in seiner Meinung unterstützt.

Die Mehrzahl der Untersucher findet es für möglich, die Pigmentablagerung im Organismus bei Hämochromatose, ungeachtet der deutlichen Unabhängigkeit der Erkrankung von Störungen des intermediären Hämoglobinstoffwechsels*) auf einen erhöhten, langsam verlaufenden Blutzerfall zurückzuführen, begünstigt durch chronische Leiden (Tuberkulose, Krebs) oder die Resorption schädlicher Stoffe aus dem Darm (besonders *Sträter*). Wäre es dem wirklich so, müßten wir nicht vor allem ausgesprochene Bilder einer Hämosiderose vor uns haben? Wir sind gewohnt, unter Hämosiderose die Eisenspeicherung bei intravasculärem Blutzerfall in der Milz, Nieren, Knochenmark, Leber und dem übrigen Ret.-End.-System zu verstehen. Nun berichten aber dieselben Untersucher, die den pathologischen Blutzerfall als Quelle des Pigments verschieben (*Nienhold*, *Hintze*, *Sträter*, *Hess* und *Zurhelle* u. a.) und auch die meisten andern (*Rössle*, *Ungeheuer*, *Eppinger*, *Schuppisser*),

*) Siehe darüber ausführlich bei *Eppinger* und *Roessle*. Die von *Kühl* beschriebene Hämoglobinurie bei Hämochromatose läßt sich vielleicht auf die manifeste Lebereirrhose zurückführen; denn wie wir wissen, kann dieselbe zuweilen auch ohne Hämochromatose eine Hämoglobinurie erzeugen.

gerade vom Fehlen resp. von geringen Mengen Fe-Pigment in der Milz, Nieren und Knochenmark. Auch wir können in unserem Fall 2 das absolute Fehlen von Fe-Pigment in den genannten Organen — bei gleichzeitigem Bestehen ausgedehntester Pigmentierung aller übrigen Organe — bestätigen; in unserem Fall 3 können wir von geringen Mengen Pigment — das in keinem Verhältnis zu demjenigen in den übrigen parenchymatösen Organen steht — in der Milz, in dem Gefäßendothel verschiedener Organe und besonders in den Nieren sprechen. Im Knochenmark fehlte es auch da vollständig. Es erscheint darum ganz unverständlich, warum *Hueck* in seiner Abhandlung über das Pigment (*Krehl-Marchand* 1921) die Hämochromatose eine maximale Hämosiderose nennt? Er merkt zwar selbst die schwache Seite dieser Aufstellung und fügt hinzu, daß etwas Besonderes dabei wohl sein müsse. Wir würden dieser Behauptung mit Bestimmtheit entgegentreten und uns an die Seite derer stellen (*Rössle, Ungeheuer, Sträter, Eppinger*), die Einspruch gegen eine Identifizierung der Hämochromatose mit der Hämosiderose erheben und es raten, die beiden Erscheinungen prinzipiell auseinanderzuhalten. Das Wesentliche dieses Widerspruchs hat *Rössle* in folgenden Worten treffend ausgedrückt: „Wohl kann es bei Hämochromatose zur Siderosis kommen, niemals aber begleitet eine Hämochromatose den Vorgang der Siderosis.“ Wir möchten diesen Gedanken noch dahin vervollständigen, daß keine Siderose solch eine außerordentliche eisenfreie und eisenhaltige Pigmentierung aufweist, die zu einer Lebercirrhose führt und zu einem Diabetes führen kann. Das manchmal im Verlaufe der Hämochromatose auftretende Pigment in der Milz, den Nieren und dem Knochenmark sind wir demgemäß geneigt, als „verschleppt“ (in *Rössles* Sinne), und die Siderose somit nur als eine Teilerscheinung im Bilde der Hämochromatose zu betrachten.

Aus dem Gesagten folgt logischerweise, daß das Pigment, welches die Hämochromatose bedingt, keineswegs aus dem gesteigerten Blutzerfall stammen kann.

Schon vor 25 Jahren hat *Anschütz* die Ansicht ausgesprochen, daß die Hämochromatose eine Eisenstoffwechselstörung sei. Die Meinung blieb aber vereinzelt und von keinem gestützt. Und nur in jüngster Zeit haben sich *Lubarsch* und *Eppinger* wieder auf den Standpunkt gestellt, daß es sich bei der genannten Erkrankung um eine Störung des *physiologischen* Eisenstoffwechsels handle. Und zwar sieht ersterer die Ursache der Hämochromatose in einer Störung des Eisenstoffwechsels der Zellen; es besteht „eine toxische Zellschädigung, die dazu führt, daß das Eisen in den Zellen nicht nur abgelagert, sondern auch abnorm lang festgehalten und angehäuft wird“^{*)}. Seiner Meinung nach haben also die Zellen ihre Fähigkeit verloren, das ihnen in normaler

^{*)} Zit. nach *Schuppisser*.

Menge zugeführte Eisen zu assimilieren und abzugeben und es bleibt in ihnen liegen. Eine solche degenerative „Verrostung“ hätte somit ihr Vorbild in der degenerativen Verfettung.

Eppinger weist ebenfalls die Abhängigkeit der Hämochromatose von einem pathologischen Blutzerfall zurück und ist geneigt, die Ursache, außer einer Zellschädigung, in einer Systemerkrankung zu sehen, „bei der die endothelialen Elemente die Fähigkeit verloren haben, das freigewordene Eisenmolekül des intermediären Hb-Stoffwechsels dem Organismus so verfügbar zu machen, wie sie es scheinbar unter physiologischen Bedingungen zu tun gewohnt sind“. Mit anderen Worten, *Eppinger* glaubt annehmen zu dürfen, daß das Eisenmolekül deswegen nicht vom Organismus assimiliert wird, weil es ihm in einer ihm ungewohnten Form vorgesetzt wird.

Es muß zugegeben werden, daß beide Forscher geistreich an die Lösung dieser Frage herantreten, und wir pflichten ihnen in dem grundsätzlichen Teil vollkommen bei; d. h., auch unserer Meinung nach handelt es sich bei Hämochromatose um eine Störung des *physiologischen* Eisenstoffwechsels. Es muß jedoch zugegeben werden, daß wir zur Zeit noch gar nichts darüber aussagen können, ob diese Störung zentraler Natur oder lokal — am wahrscheinlichsten im Darm — zu suchen ist. Jedenfalls haben wir das Bild einer gesteigerten Speicherung ohne Abgabe vor Augen. Das Bild wird unserer Meinung nach dadurch verwickelt, daß in dem Organismus außer dem Hämatinmolekül auch das Nahrungseisen eine Rolle spielt. Zwar wissen wir noch wenig darüber, wie sich diese Rolle gestaltet. Wir wissen, daß die Resorption dieses Eisens hauptsächlich im Duodenum vor sich geht, und daß es in die Leber kommt (*Hueck* in *Krehl-Marchand*). Jedoch wissen wir nichts von seinem weiteren Schicksal, d. h. in welchem Verhältnis zum Hb-Molekül es beim Bau der Erythrocyten und der zugrunde gehenden Parenchymzellen in Betracht kommt. Dient es überhaupt zum Aufbau, oder zirkuliert es nur als Reserveisen (*Eppinger*)? Wie dem aber auch sein mag, wenn schon einmal das Nahrungseisen in der Leber Aufnahme gefunden hat, muß unserer Meinung nach mit ihm als mit einem möglichen Faktor bei dem Entstehen der Hämochromatose gerechnet werden. Es ist doch vielleicht möglich, daß der intermediäre Hämoglobinstoffwechsel im Organismus völlig normal vor sich geht und nicht das Hämatinmolekül, sondern das alimentäre Eisen gespeichert wird? Wir wissen aus den Versuchen von *Eppinger* und *Biondi*, daß das Nahrungseisen durch den Dickdarm ausgeschieden wird. Möglicherweise ist die bei der Hämochromatose beobachtete Verminderung der Eisenausscheidung in den Faeces ein Hinweis auf ein Zurückhalten gerade dieses Eisens im Organismus? Und dann, ist es nicht sonderbar, daß unser Blutaufbau bei der Hämochromatose gar nicht zu leiden scheint?

[Die Erythrocytenzahl und Hb-Werte sind meistens normal (*Eppinger*), selten wird eine leichte Anämie vermerkt.] Wie wäre das mit der Speicherung und dem Festhalten des Hb-Moleküls in Einklang zu bringen?

Die obigen Auseinandersetzungen aneinanderreichend, müssen wir zugeben, daß die Natur des abgelagerten Eisens bei der Hämochromatose noch diskutierbar ist. Ebendeshalb glauben wir, daß die Bezeichnung „Hämochromatose“ nicht ganz gerechtfertigt ist und evtl. durch die Benennung „Siderochromatose“ ersetzt werden könnte.

Wir stellen uns das Wesen der Hämochromatose demgemäß in folgendem Bilde vor: *Kein pathologischer Blutzerfall!* Das Eisenmolekül, sei es aus dem Hämatin oder aus der Nahrung, kommt in das toxisch geschädigte Parenchym, wird nicht assimiliert, sondern gespeichert und festgehalten. Die Ablagerung des Pigments führt je nach ihrer Stärke zu cirrhotischen Prozessen, am ausgesprochensten in der Leber, dann in der Bauchspeicheldrüse, was zu einem Diabetes führen kann. Indem nun die Leber und Pankreas sich von dem gespeicherten Eisen zu entledigen suchen, schieben sie dasselbe in die periportalen und retroperitonealen Lymphknoten ab. Aus diesen, je nach ihrer Überladung, in die Lymphbahn gebracht, kommt das Eisen schließlich in den Blutstrom, wovon die Eisenanhäufung in den Lungencapillaren, in der Milz, den Nieren, evtl. dem Knochenmark und den Gefäßendothelen der übrigen Organe Zeugnis ablegt. Auf diese Weise kommt also das Bild der obenerwähnten Siderosis zustande. Ein Gegenstück hierzu bildet die perivasculäre Eisenablagerung im Gehirn, wohin es — aus dem Plexus chorioideus stammend — durch die Medullarflüssigkeit gelangt.

Schlußsätze.

1. Die Hämatochromatose ist eine Krankheitseinheit, ihr Wesen — eine Störung des physiologischen Eisenstoffwechsels.
2. Die pathogenetische Folgereihe der Symptome ist: Pigmentation, Lebercirrhose, Diabetes.
3. Die Siderosis ist ein Teilsymptom im Bilde der Pigmentation.
4. Die Eisenablagerung im Gehirn ist als pathologisch zu betrachten; und steht in keinem Zusammenhange mit dem physiologischen Gehirneisen.
5. Der Bronzediabetes ist ein unbeständiges Endsymptom der Hämochromatose.
6. Die Bezeichnung Hämochromatose sollte vielleicht durch „Siderochromatose“ ersetzt werden.

Literaturverzeichnis.

¹⁾ *Anschütz*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **62**. 1899. — ²⁾ *Hess* und *Zurhelle*, Zeitschr. f. klin. Med. 1905. — ³⁾ *Hueck*, Pigmentstudien. Beitr. z. pathol. Anat.

- u. z. allg. Pathol. **54**. 1912. — ⁴⁾ *Hueck*, Krehl-Marchand. Bd. **3**. Abt. 2. 1921.
 — ⁵⁾ *Hindenlang*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **79**. — ⁶⁾ *Hintze*,
 Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **139**. 1895. — ⁷⁾ *Goebel*, Pigment-
 ablagerung im Darmmuskel. Virchows Arch. f. pathol. Anat. **136**. — ⁸⁾ *Eppinger*,
 Hepatolienale Erkrankungen. 1920. — ⁹⁾ *Lubarsch*, Zusatz zu *Hintze*, Virchows
 Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **139**. — ¹⁰⁾ *Lubarsch*, Verhandl. d. dtsc. pathol.
 Ges. **18**, 65. 1921. — ¹¹⁾ *Lubarsch*, Verhandl. d. dtsc. pathol. Ges. **20**, 211. 1925.
 — ¹²⁾ *Eppinger*, Verhandl. d. dtsc. pathol. Ges. **18**, 42. 1921. — ¹³⁾ *Kühl*, Dtsch.
 Arch. f. klin. Med. **144**. H. 6. — ¹⁴⁾ *Kraus*, Über ein bisher unbekanntes eisen-
 haltiges Pigment in der menschlichen Milz. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.
70, 19. — ¹⁵⁾ *Nienhold*, Arb. a. d. Geb. d. pathol. Anat. u. Bakteriol. **9**, H. 1. 1914.
 — ¹⁶⁾ *Roessle*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**. 1907. — ¹⁷⁾ *Roessle*,
 Verhandl. d. dtsc. pathol. Ges. **10**. 1906. — ¹⁸⁾ *Schmidt, M. B.*, Virchows Arch.
 f. pathol. Anat. u. Physiol. **115**. 1889. — ¹⁹⁾ *Schuppisser*, Virchows Arch. f. pathol.
 Anat. u. Physiol. **239**. 1922. — ²⁰⁾ *Spatz*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie
77, H. 5. 1922. — ²¹⁾ *Schwartz*, Zur anatomischen Lokalisation und Ausdehnungen
 von Erkrankungen des Großhirns. Klin. Wochenschr. **8**. 1925. — ²²⁾ *Straeter*,
 Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **218**. 1914. — ²³⁾ *Ungeheuer*, Virchows
 Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **216**. — ²⁴⁾ *Wohlgemuth*, Verhandl. d. dtsc. pathol.
 Ges. **20**. 1925. — ²⁵⁾ *Goldmann*, Abhandl. d. Heidelberger Akad. 1913. — ²⁶⁾ *Gold-
 mann*, Die innere und äußere Sekretion. 1909. — ²⁷⁾ *Rauher-Kopsch*, Lehrbuch
 der Anatomie. 1920. — ²⁸⁾ *Kaufmann*, Spezielle pathologische Anatomie. 1922. —
²⁹⁾ *Van den Bergh*, Klin. Wochenschr. **23**. 1925.
-