

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.)

## **Vergleichende histochemische und chemisch-quantitative Untersuchungen über den Eisengehalt der Leber und Galle.**

Von  
**Dr. L. Schwarz,**  
Assistent am Institut.

*(Eingegangen am 25. Juli 1929.)*

Die vorliegende Mitteilung umfaßt 60 Fälle, die unserem Sektionsmaterial entnommen worden sind mit der Absicht, durch vergleichende Untersuchungen bei gleichzeitiger Heranziehung histochemischer und chemisch-analytischer Methoden auf einige Fragen des Eisenstoffwechsels eine Antwort zu erzielen.

Versuche dieser Art sind bereits von *Hueck*<sup>1</sup> auf breiter Basis ausgeführt worden, und wir erstrebten eine Vermehrung des dort niedergelegten Tatsachenmaterials. Die dort gewonnenen Ergebnisse haben die Beantwortung mancher Fragestellung ermöglicht, jedoch sind verschiedene solche, die nur durch den Überblick weiteren Materials gefördert werden können.

Da vor *Hueck* ähnliche Untersuchungen nur vereinzelt vorgenommen wurden, werde ich auf diese, nur soweit sie für unsere Befunde von Bedeutung sind, zurückkommen.

Es bedarf keiner besonderen Betonung, daß es für unsere heutige Vorstellung nicht gleichgültig ist, ob das Eisen der Leber ausschließlich der Leberzelle oder der Sternzelle oder dem Bindegewebe angehört.

Da das Eisen der Leber nur aus zwei Quellen, nämlich aus der Nahrung oder aus den zerfallenden Erythrocyten stammen kann, ist für die Beurteilung der folgenden Befunde die Stellungnahme entscheidend, ob es überhaupt möglich ist, innerhalb der Leber zwischen diesen beiden zu unterscheiden. Auf Grund mannigfaltiger und ausgedehnter experimenteller Untersuchungen, die demnächst in dieser Zeitschrift Veröffentlichung finden, bin ich zu Ergebnissen gelangt, welche für bestimmte Formen der Eisenablagerung aufschlußreich sind. Es kann im Rahmen dieser kurzen Mitteilung auf Einzelheiten nicht eingegangen werden, und ich führe nur kurz an, daß ich in der Leberzelle der Läppchenperipherie vorkommendes Eisen im allgemeinen unmittelbar aus der Nahrung

ableite. Das Eisen der zentralen Sternzelle stammt unmittelbar aus dem Erythrocytenzerfall. Eine zentrale Leberzellsiderose ist praktisch bedeutungslos und kommt jedenfalls nach meinen Erfahrungen nur bei gleichzeitigem Vorhandensein größerer Mengen des braunen Abnutzungspigmentes (b. A.) vor. Eine periphere Sternzellensiderose läßt sich weniger einheitlich beurteilen, weswegen auf die Originalmitteilung verwiesen wird, und spielt übrigens in der gegenwärtigen Mitteilung insofern keine Rolle, als Fälle mit stärkerer Sternzellensiderose, wie wir sehen werden, von der Betrachtung ausgeschlossen wurden.

Für die Beurteilung dieser Befunde ist es wichtig, einiges über die Leistungsfähigkeit der beiden verschiedenen Methoden des Eisennachweises auszusagen. Den histologischen Methoden, obwohl ihre Leistungsfähigkeit im Vergleich zu anderen Methoden nichts zu wünschen übrig läßt, ist als Hauptübel nachzusagen, daß sie für den Vergleich mit dem Eisengehalt wichtiger Körpersäfte nicht heranzuziehen sind. Doch bildet die histologische Methode bei Lösung der Fragen des Eisenstoffwechsels eine unentbehrliche Waffe, da nur sie allein über die Verteilung des Eisens in den verschiedenen Teilen der einzelnen Organe etwas auszusagen imstande ist.

Die histologische Methode ist besonders dann unentbehrlich, wenn man den Eisenstoffwechsel vom Gesichtspunkt der speicherischen Leistung betrachten will, dessen Notwendigkeit ich bereits in verschiedenen experimentellen Arbeiten betont habe. Auch bei der Beurteilung der vorliegenden Befunde soll dieser Gesichtspunkt zur Geltung kommen, wenn auch das uns zur Verfügung stehende, der Leiche entnommene diagnostische Material für die Beurteilung der verschiedenen Faktoren, Nahrung, Kreislauf, Art der Eisenverbindung, nur wenig oder gar keinen Einblick nach Art eines Experimentes gestattet. Insbesondere fehlt im einschlägigen Material jede Kontrolle über die zugeführten Eisenmengen durch die Nahrung. Doch haben vorausgehende Studien gezeigt<sup>2, 3</sup>, daß die darstellbare Menge des Leberzelleisens trotz gleichen Angebotes von der Zellbeschaffenheit abhängig ist. Da die allgemeine Volksnahrung, — in unserem Falle handelt es sich noch um eine dem Tode vorangegangene einheitliche Anstaltskost — im wesentlichen keine übermäßigen Schwankungen im Eisengehalt der Nahrung bildet, so glaube ich, für das vorliegende Material die evtl. Schwankungen im Eisenangebot vernachlässigen zu dürfen und in den großen Unterschieden der Eisenwerte innerhalb der einzelnen Altersgruppen den Ausdruck einer von der Zellbeschaffenheit bedingten speicherischen Leistung zu erblicken. Zweifellos bedarf es aber der Berücksichtigung eines weit größeren Materials, welches auch noch das Verhalten verschiedener Krankheitsgruppen zu beurteilen gestattet, wodurch sicherlich wertvolle Einblicke in das Krankheitsgeschehen vom Gesichtspunkt der Speicherpathologie sich ergeben werden.

Meine eigenen Untersuchungen haben mich überzeugt, daß die histochemische Methode durchaus befriedigend ist und, soweit es nicht auf Vergleichszahlen ankommt, wegen ihrer schon oben gerühmten Vorteile vorzuziehen sei. Insbesondere trifft dies für die *Turnbull*-Methode zu, wobei ich die Beobachtung machte, daß gerade das Leberzelleisen von der *Perl*'schen Methode weit weniger gefaßt wird, hingegen das Eisen im Bindegewebe, vielfach auch in den Sternzellen, keine so großen Unterschiede erkennen läßt. Bei dieser Gelegenheit möchte ich auch erwähnen, daß ich vielfach den Eindruck gewonnen habe, daß das b. A. nach 36 Std. Aufenthalt im Schwefelammonium nicht ganz unbeeinflusst bleibt. Die Körnchen-

zeichnung ist etwas verschwommener, das Ganze sieht etwas gelockerter aus, die Farbe etwas heller und gerade die Ränder scheinen aufgelöst zu sein.

Im folgenden soll tafelmäßig das Gesamtmaterial in der Reihenfolge seiner Eingänge laut Sektionsnummer dargestellt werden, um nachher in weiteren Tabellen das Material nach bestimmten Gesichtspunkten geordnet aufzustellen. Was die Technik und den Gang der Untersuchung anlangt, so handelt es sich in erster Linie um Selbstverständlichkeiten, die ich nur ganz kurz anführen kann. Die untersuchten Organstücke sind sorgfältig vom Blut durch Spülung befreit worden. Für die histologische Untersuchung sind stets gleichzeitig vergleichsweise die Perls- und Turnbull- (nach Hueck) Methoden angewandt worden. Die Galle ist aus der Leiche möglichst am Anfang der Sektion durch eine Pravarszpritze mit sorgfältig vernickelten Kanülen unmittelbar aus der Gallenblase entnommen worden, wobei Fälle mit merkbaren Veränderungen der Gallenblase nicht verwertet wurden. Die chemische Untersuchung ist dieselbe, wie ich sie in meinen früheren Mitteilungen benutzt habe und richtet sich nach der von Mislowitzer<sup>4, 5</sup> ausgebauten Methode\*.

Die angeführten Diagnosen der Tabelle sind unter Berücksichtigung der klinischen und anatomischen Diagnosen angegeben worden. Untersucht wurden von allen Fällen ausschließlich die Leber und Galle. Auf die Untersuchungen der Milz bin ich nicht eingegangen, weil mir keine ganzen Milzen zur Verfügung standen und die Durchspülung von kleineren Milzstücken unzulässig ist. Auch sind zuletzt diesbezüglich bei Lubarsch<sup>6</sup> Untersuchungen veröffentlicht worden, die wir noch näher unten werden berücksichtigen können.

In folgender Tabelle wird das gesamte Material zunächst in der Anordnung seiner Eingänge wiedergegeben.

Will man im folgenden aus der gleichzeitigen Betrachtung der histochemischen und chemisch-analytischen Ergebnisse Nutzen ziehen, darf die Frage nicht übergangen werden, wieweit die Ergebnisse dieser beiden so verschiedenen Methoden übereinstimmen, nachdem ich bereits eingangs die Anwendbarkeit der beiden Methoden erörtert habe.

Diese Frage ist neuerdings von Lauda kurz angeschnitten und im Sinne Huecks beantwortet worden, nachdem seine Ausführungen von verschiedener Seite mißverstanden worden sind.

Hueck zeigte, daß zwischen der histochemischen und chemisch-quantitativen Methoden eine gewisse Übereinstimmung besteht, und zwar beginnt diese mit einem Eisengehalt von 0,05%. Werte darunter sind histochemisch stets negativ. Unsere Werte scheinen etwas höher zu liegen, was keine grundsätzliche Bedeutung hat und wohl auf die verschiedenen Methoden zurückgeführt werden kann. Jedenfalls zeigt sich auch hier, daß in allen Fällen, wo eine histologische Eisenreaktion vorliegt, die chemisch festgestellten Mengen über 0,1% auf Trockensubstanz liegen.

\* Es sind mit wenigen Ausnahmen stets Doppelanalysen vorgenommen worden, und zwar wurde das gesamte Verfahren an zwei getrennten Leberstücken vorgenommen, ebenso sind auch zwei verschiedene Mengen Galle der Bestimmung zugeführt worden. In der tabellarischen Aufstellung sind nur Fälle aufgenommen worden, bei denen die Doppelanalysen annähernd gleiche Werte geliefert haben. In der Haupttabelle sind beide Werte aufgenommen worden, dagegen in der Einzel-tabelle die Mittelwerte der beiden Analysen.

Tabelle 1.

Lf.d. Nr.	Sech. Nr.	Diagnose	Histologischer Befund			% Fe in Trockensubstanz		Alter und Geschlecht
			Leber	Stern	A. P.	Leber	Galle	
1	385	Endocarditis lenta . . . .	—	—?	—	0,12	0,03	♂ 1 Jahr
2	387	Mastdarmkrebs, Herschw. .	±	+	++	0,12	0,039	♂ 50 Jahre
3	391	Endokarditis . . . . .	—	—	—	0,0657	0,206	♂ 34 "
4	392	Meningitis . . . . .	—	—	+	0,114	0,0256	♀ 48 "
5	404	Magenkrebs . . . . .	—?	—	++++	0,191	0,0213	♂ 48 "
6	405	Embolie? nach Entfernung der Gebärmutter . . . .	—	—	++	0,062	0,022	♀ 38 "
7	407	Carcinoma colli uteri, Myo- deg. cordis-Embolie? . .	—	—	++++	0,139	0,0498	♀ 64 "
8	414	Diphtherie des Rachens . .	—	—	+	0,139	0,0248	♀ 7 "
9	439	Lymphosarkom . . . . .	+	+++	—	0,143	0,023	♂ 37 "
10	441	Katatonie, Lungenentzün- dung . . . . .	+/++	++	++	0,145	0,053	♂ 30 "
11	462	Herzblock, Hypertonie . .	+/++	++	+	0,124	0,053	♂ 75 "
12	465	Kindbettfieber, Status post exstirpat. uteri . . . .	—	—	+++	0,240	0,0548	♀ 41 "
13	468	Bronchialkrebs . . . . .	+++	?	+++	0,0924	0,083	♂ 53 "
14	483	Lungentuberkulose, käsige Pneumonie . . . . .	—	+ diffus	++	0,275	0,029	♀ 22 "
15	485	Sepsis . . . . .	++	±	++	0,142	0,026	♂ 50 "
16	408	Lungentuberkulose, Lungen- entzündung . . . . .	—	—	++	0,094	0,027	♀ 30 "
17	495	Lebereirrhose, Coma hepati- cum . . . . .	++	+	—	0,163	0,032	♂ 33 "
18	500	Carcinoma ovarii . . . . .	—	—	+++	0,094	0,059	♀ 45 "
19	506	Lymph. Leukämie . . . .	++++	+	—	0,575	0,067	♂ 42 "
20	512	Hyperkinetische Motilitäts- psychose, Herschwäche .	—	—	+++	0,158	0,037	♀ 43 "
21	513	Blasenkrebs, Gebärmutter- krebs . . . . .	+++	+++	+++	0,264	0,063	♀ 52 "

22	514	Carcinoma mammae mit	—	—	+	0,115	0,108	0,026	0,021	33	♀
23	521	Lungenmetastasen . . .	—	—	—	0,275	0,250	0,041	0,042	47	♂
24	522	Pneumonie (Tumor) . . .	+ / + + +	+ +	±	0,274	0,258	0,177	0,206	2	Monate ♂
25	525	Pneumonie . . . . .	+	+	—						
26	535	Verlegung des Zwölffingerdarmes, Krebs der Bauchspeicheldrüse . . . . .	+ + + + +	+ +	—	0,384	0,386	0,033	0,032	62	Jahre ♀
27	542	Rachendiphtherie . . . . .	—	— ?	+	0,181	0,123	0,029	0,024	9	♀
28	543	Myodegeneratio cordis . . .	+ +	—	+ +	0,727	0,595	0,0287	0,0335	59	♀
29	547	Leukämie . . . . .	+ +	+ + +	±	0,602	0,517	0,031	0,031	49	♂
30	548	Blasenkrebs . . . . .	+ + + / +	—	+ +	0,122	0,129	0,040	0,045	74	♂
31	550	Herzschwäche, Larynxcarcinom, Pneumonie . . . .	+ + + + + +	—	+	0,181	0,242	0,028	0,026	72	♂
32	560	Sarkom des rechten Oberschenkels, Pyämie . . . .	±	+ +	+ +	0,153	0,124	0,023	0,017	55	♀
33	564	Oesophaguscarcinom . . . .	+	—	±	0,174	0,164	0,022	0,020	48	♂
34	565	Lebercirrhose . . . . .	+ + + + +	+ +	+ +	0,389	0,315	0,025	0,026	68	♂
35	569	Polyglobulie, Herzinsuffizienz Lungen- und eitrige Rippenfellentzündung . . . . .	+ + + +	—	+ + +	0,166	0,247	0,054	0,052	55	♂
36	570	Peritonitis und Appendicitis	—	+ + +	—	0,121	0,163	0,093	0,093	3	♂
37	571	Halscarcinom . . . . .	—	—	—	0,079	0,064	0,029	0,025	16	♀
38	575	Magen- und Bauchfellkrebs	—	+	+	0,127	0,160	0,083	0,063	23	♂
39	583	Lungentuberkulose . . . . .	+ +	—	+ +	0,104	0,110	0,027	0,027	64	♂
40	590	Progressive Paralyse, Malaria	—	+	+ +	0,142	0,156	0,038	0,036	25	♀
41	592	Hirngeschwulst . . . . .	+ +	—	—	0,132	0,188	0,030	0,034	43	♂
42	605	Pemphigus vulgaris . . . . .	+ +	—	+ + +	0,120	0,140	0,105	0,092	25	♀
43	606	Bronchiektasien, kardiale Insuffizienz . . . . .	+ +	±	+ + / + + +	0,196	0,175	0,031	0,031	36	♂
44	617	Choreaetischer Zustand, Pneumonie Korsakoff . . . . .	—	—	—	0,107	0,120	0,056	0,054	42	♂
45	623	Lungenentzündung . . . . .	—	—	+ + + + +	0,104	0,125	0,086	0,091	73	♂
46	619	Lungenentzündung . . . . .	+ + + + +	— ?	—	0,409	0,301	0,223	0,287	3	Tage ♀
						0,102	0,164	0,063	0,046	1	Jahr ♂

Lfd. Nr.		Diagnose	Histologischer Befund				% Fe in Trockensubstanz			Alter und Geschlecht
	Sect. Nr.		Leber	Stern	A. P.	Leber	Galle			
47	620	Lungenembolie, Pneumonie, Lues, Aorteninsuffizienz.	+++	+++	++++?	0,253	0,298	0,027	0,028	72 Jahre ♂
48	628	Herzschwäche, Mittelohrentzündung . . . . .	+	++	+	0,156	0,222	0,032	.	12 " ♂
49	635	Herzstillstand . . . . .	—	—	—	0,0565	0,0707	0,0687	0,0713	2 " ♀
50	641	Speiseröhren- und Magenkrebs . . . . .	+++	+	++	0,201	0,208	0,028	0,025	43 " ♂
51	642	Hirntumor . . . . .	+	—	+	0,290	0,296	0,018	0,021	18 " ♂
52	643	Alonalvergiftung, Nephritis	—	—	++++	0,462	0,451	0,164	0,188	22 " ♀
53	644	Pneumonie, Herzschwäche	—	—	++++	0,099	0,098	0,016	0,011	27 " ♀
54	647	Schädelbasisfraktur, innere Blutung . . . . .	—	±	+/++	0,117	0,116	0,017	.	21 " ♀
55	653	Lungenabsceß . . . . .	—	+	++++	0,303	0,226	0,031	0,034	55 " ♀
56	656	Geschwürriger Dickdarmkarrh . . . . .	+	+++	++	0,135	0,124	0,013	0,018	41 " ♂
57	659	Lungenentzündung, sympt. Psychose . . . . .	++	—	—	0,169	0,138	0,058	0,076	60 " ♀
58	660	Myodegeneratio cordis, chronische Nephritis . . . . .	—	—	+	0,341	0,315	0,158	0,163	4 Wochen ♂
59	661	Chronische Encephalitis, Gehirnentzündung . . . . .	+++	—	++	0,146	0,177	0,039	0,039	52 Jahre ♀
60	657	Arteriosklerose . . . . .	—	—	++	0,097	0,087	0,045	0,051	67 " ♀
		Gebärmutterkrebs, Pyelonephritis . . . . .	++/+	—	++					

Die folgende tabellarische Zusammenstellung soll die Stichhaltigkeit dieser Auffassung auch in unserem Material erhärten, gleichzeitig aber auf diejenigen Umstände hinweisen, welche die Ursache früherer Mißverhältnisse bilden. Der Vergleich zwischen zwei so verschiedenen Untersuchungsmethoden bietet unübersehbare subjektive Fehlerquellen, die noch gesteigert werden, wenn gleichzeitig die histochemischen Eisenwerte in drei verschiedenen Abschnitten wie Leberzelle, Sternzelle und Bindegewebe beurteilt werden müssen. Darum habe ich in der folgenden Tabelle nur Fälle herangezogen, bei denen Eisen ausschließlich in der Leberzelle nachgewiesen wurde, und solche mit reichlicheren Sternzellen- oder Bindegewebssiderose, bis auf die letzten beiden Fälle, aus der Betrachtung ausgeschlossen.

Tabelle 2.

Nr.	Geschlecht	Sekt. Nr.	Alter	Histologischer Befund			% Fe in Trockensubstanz		Diagnose
				Leber	Stern	A. P.	Leber	Galle	
1	♀	635	2	—	—	—	0,063	0,070	Herzstillstand
2	♀	570	16	—	—	—	0,079	0,029	Peritonitis, Appendicitis
3	♂	385	1	—	—	—	0,12	0,03	Endocarditis lenta
4	♀	405	38	—	—	+ ?	0,062	0,022	Myomoperation Embolie
5	♂	441	30	—	—	++	0,14	0,055	Katatonie, Lungentzündg.
6	♀	488	30	—	—	++	0,09	0,027	Lungentbc.
7	♀	514	33	—	—	+	0,169	0,033	Lebercirrhose
8	♂	606	42	—	—	—	0,113	0,055	Bronchiektasie, kard. Insuffiz.
9	♂	617	73	—	—	++++	0,114	0,088	Choreaepneumon. Korsakoff
10	♀	407	64	—	—	++++	0,139	0,0498	Ca. uteri
11	♀	592	25	+	—	+++	0,13	0,10	Hirntumor
12	♂	656	41	++	—	—	0,13	0,015	Pneumonie, Sympt. Psych.
13	♂	560	48	+	—	±	0,17	0,021	Oesophagusca.
14	♂	619	1	+++	—?	—	0,178	0,054	Pneumonie
15	♂	641	43	+++	+	++	0,205	0,027	Oesophagus- u. Magenca.
16	♂	548	72	+++/++++	—	+	0,21	0,027	Larynxca. Pneumonie
17	♂	565	55	+++	—	+++	0,21	0,053	Polyglobulie, Aorteninsuff.
18	♀	623	3 T.	++++	—	—	0,35	0,25	Pneumonie
19	♂	506	42	++++	—?	—	0,525	0,063	Lymph. Leukämie
20	♀	525	62	++++	++	—	0,385	0,033	Pankreasca.
21	♂	564	68	+++	++	++	0,389	0,025	Lebercirrhose

Betrachten wir die 3 verschiedenen Gruppen, so kann eine annähernde Übereinstimmung ohne Zwang angenommen werden. Es kann sich natürlich nur um grobe Schätzung handeln und niemand wird die genaue Übereinstimmung zweier methodisch so verschieden gewonnenen Ergebnisse verlangen. Doch sind die Abweichungen aus der Zahl der eisennegativen Fälle so gering, daß sie unseren Vorstellungen nicht hinderlich sein können. Vor allem sehen wir auch hier die niedrigsten Werte bei den vier völlig negativen Fällen wie 1/635, 2/570, 3/385, 4/606. Natürlich gibt es Abweichungen sowohl nach oben 7/514, 5/441 wie auch nach unten 6/488. Dies ändert aber nichts an dem Gesamtergebnis, daß bei steigender Zahl der Eisenablagerung in der 2., 3. und 4. Rubrik je eine 2-, 3- und 4-Fachung der vorhandenen Eisenmengen zu verzeichnen ist. Diese Betrachtungsweise erlaubt die wichtige Schlußfolgerung, daß recht erhebliche Eisenmengen der histologischen Methode noch nicht zugeführt werden, dagegen verläuft diese von gewissen Grenzwerten ab mit den chemisch gewonnenen Werten durchaus übereinstimmend mit der früheren Feststellung *Huecks*.

Die Zusammenstellung der großen Tabelle ergibt bestimmte Fragestellungen, welche die weitere Gruppierung des Materials zwangsläufig machten. Bereits in dem Milzband hat *Lubarsch* zum Ausdruck gebracht, daß die Milz junger Tiere im allgemeinen histologisch eisenfrei oder eisenärmer ist als beim älteren Tier. Weitere Schlußfolgerungen gestattet einen Einblick nicht, weil keine Übereinstimmung der histologischen und chemisch-quantitativen Untersuchungen gefunden wurde. Wir glauben aber in der Leber eine ziemliche Übereinstimmung, jedenfalls innerhalb der subjektiven Grenzen, gefunden zu haben, welche über die Abhängigkeit der Eisenspeicherung in den verschiedenen Lebensphasen Näheres auszusagen gestattet. Diesbezügliche Untersuchungen sind meines Wissens nicht gemacht worden, obwohl das ältere Schrifttum sich reichlich mit dem Eisengehalt der Leber bei Feten und Neugeborenen, sowohl des Menschen wie auch des Versuchstieres, beschäftigt hat (*Guillemond et Laique*?, *Bocker*<sup>8</sup>). Um diese Verhältnisse berücksichtigen zu können, aber auch gleichzeitig die Beziehungen der Galle zu beurteilen, soll das gesamte Material in 3 verschiedene Altersgruppen eingeteilt werden: Gruppe I bis zum 20. Lebensjahr in der Tab. 3, Gruppe II bis zum 50. in der Tab. 4 und Gruppe III vom 50. Lebensjahr ab in der Tab. 5.

Betrachtet man die Tab. 3, so fällt zunächst auf, daß die ersten 3 Fälle von Neugeborenen und Säuglingen entsprechend früheren Beobachtungen in der Leberzelle reichliche Eisenmengen enthalten. Diese Fälle erstrecken sich bis zum 1. Lebensjahr. Daneben besteht eine gleichzeitige Eisenanreicherung der Galle, die bis zum zehnfachen Werte Erwachsener im 1. Jahr steigen kann und allmählich abnimmt. Die Ergeb-



Tabelle 3. *Alter bis zum 16. Jahr.*

Nr.	Sekt. Nr.	Alter	Histologischer Befund			Fe in % Trockensubstanz		Diagnose
			Leber	Stern	A. P.	Leber	Galle	
1	623	3 Tage	++++	—	—	0,35	0,25	Pneumonie
2	522	2 Monate	+	+	—	0,265	0,192	„
3	600	4 „	+++	—	—	0,328	0,160	Encephal. chron.
4	619	1 Jahr	+++	—?	—	0,178	0,054	Pneumonie
5	385	1 „	—	—	—	0,12	0,030	Endocarditis lenta
6	635	2 Jahre	—	—	—	0,063	0,070	Herzstillstand
7	569	3 „	—	+++	—	0,141	0,093	Pneumonie, Pleu- ritis
8	414	7 „	—	—	+	0,130	0,02	Diphtherie
9	535	9 „	—	—?	+	0,153	0,027	„
10	628	12 „	—	—	++	0,190	0,032	Mittelohreiterung, Herzschwäche
11	570	16 „	—	—	—	0,079	0,029	Appendicitis, Peri- tonitis

nisse lauten im allgemeinen, daß der Eisengehalt der Leber in der Fetalzeit, obwohl ein wechselnder, doch ein weit höherer ist als bei Erwachsenen, und die Abnahme des Eisens erfolgt innerhalb der ersten Lebensmonate (zuletzt *Bocker*). Es besteht zweifellos ein allmählicher Abtransport des Eisens aus der Leber, und die Möglichkeit ist nicht von der Hand zu weisen, daß das Abwandern dieses Eisens den hohen Eisengehalt der Galle bedingt. Ob es sich hierbei um Eisen der Leberzelle oder Sternzelle handelt, läßt sich schwer entscheiden. Zweifellos haftet die Leberzellsiderose beim Neugeborenen länger als die Sternzellensiderose, die gewöhnlich nur in den ersten Lebenswochen vorhanden ist. Ganz übereinstimmend verhalten sich die Nagetiere, wie ich mich wiederholt überzeugen konnte. Die neugeborene Ratte zeigt eine reichliche Sternzellensiderose, die allmählich abnimmt und in der 4. Woche kaum noch spurenweise anzutreffen ist. Wir werden aber kaum fehlgehen, wenn die Eisenanreicherung der Säuglingsgalle in den ersten Lebenswochen durch Eisenübernahme aus der Sternzelle angenommen wird, jedoch im weiteren Verlauf die Leberzelle für das Eisen der Galle als Bezugsquelle dient.

Diese Verhältnisse bedingen, daß man erst vom 1. Lebensjahr ab überhaupt an die Feststellung der normalen Eisenwerte denken kann. Hierbei ergibt sich anscheinend in Übereinstimmung auch mit tierexperimentellen Angaben ein Eisengehalt, der in unserem Material ebenso wie bei normalen Tieren zwischen 0,063—0,112 sich bewegt<sup>2</sup>. Im Vergleich zum 1. Lebensjahr und zum höheren Alter besteht in diesem Zeitalter eine große Abneigung gegenüber Eisenspeicherung, denn weder akute Infektionskrankheiten wie Appendicitis, Peritonitis 11/570, noch die chronische 5/385 Endocarditis lenta, noch die infektiös-toxische

(Di. 8/414, 9/535) brauchen beim Kind eine Veränderung der speicherischen Einstellung der Zellen hervorzurufen.

Tabelle 4. *Alter 22.—49. Jahre.*

Nr.	Geschlecht	Sekt. Nr.	Alter	Histologischer Befund			% Fe in Trockensubstanz		Diagnose
				Leber	Stern	A. P.	Leber	Galle	
1	♀	483	22	—	+	++	0,235	0,035	Lungentbc., Pneumonie
2	♂	571	23	—	+	+	0,143	0,073	Halscarcinom
3	♀	583	25	—	—	++	0,149	0,037	Lungentbc.
4	♀	592	25	+	—	+++	0,13	0,10	Hirntumor
5	♂	441	30	—	—	++	0,14	0,055	Katatonie, Lungenentzündg.
6	♀	488	30	—	—	++	0,090	0,027	Lungentbc.
7	♀	514	33	—	—	+	0,112	0,024	Ca. mammae
8	♂	495	33	++	+	—	0,169	0,033	Lebercirrhose
9	♂	605	36	++	±	++/+++	0,185	0,031	Pemphig. vulg.
10	♂	439	37	+	+++	—	0,143	0,024	Leukämie, Lymphosarkom
11	♀	405	38	—	—	+	0,062	0,022	Embolie, Magenoperation
12	♂	656	41	++	—	—	0,130	0,105	Pneumonie
13	♂	606	42	—	—	—	0,113	0,055	Bronchiektasie, kard. Insuffiz.
14	♂	506	42	++++	—?	—	0,525	0,063	Lymph-Leukämie
15	♀	465	41	—	—	++++	0,248	0,059	Kindbettfieber, Uterusexstirp.
16	♂	641	43	+++	+	++	0,204	0,026	Oesophagus- u. Magenca.
17	♂	590	43	++	+	—	0,157	0,032	Progress paral. Malaria
18	♀	512	43	—	—	++++	0,162	0,032	Psychose
19	♀	500	46	—	—	+++ / +++	0,095	0,057	Carc. ovarii
20	♂	521	47	+/+++	++	±	0,262	0,041	Pneumonie, Tumor
21	♂	560	48	+	—	±	0,77	0,021	Oesophagusca.
22	♂	404	48	—?	—	++++	0,191	0,0213	Magenca., resektio
23	♂	543	49	++	+++	±	0,55	0,031	Leukämie

Betrachtet man jetzt weiter die Tab. 4 und 5 gemeinsam, so lassen sich die altersbedingten Unterschiede in den von uns gewählten Grenzen ohne weiteres erkennen. Unter den 23 Fällen der Tab. 4 sind 12 Fälle vollkommen eisenfrei in der Leberzelle, dagegen unter den 19 Fällen der Tab. 5 findet man nur 4, die sich ähnlich verhalten, auch sind die vorhandenen Mengen bei diesen letzteren weit reichlicher. Durch eine annähernd gleichmäßige Verteilung des Krankenmaterials in der Gruppe 4 und 5 ist die Wahrscheinlichkeit gegeben, daß auch hier

krankheitsbedingte Ursachen zurücktreten und im allgemeinen die jugendlichere Zellbeschaffenheit das Freibleiben der Zelle bedingt.

Tabelle 5. Vom 50. Jahre ab.

Nr.	Sekt. Nr.	Alter	Histologischer Befund			% Fe in Trockensubstanz		Diagnose
			Leber	Stern	A. P.	Leber	Galle	
1	387	50	±	+	++	0,12	0,03	Rectumca.
2	485	50	++	±	++	0,122	0,026	Sepsis
3	513	52	+++	++++	++++	0,266	0,065	Blasen- und Uterusca.
4	661	52	—	—	++	0,160	0,039	Arteriosklerose
5	468	53	+++	?	+++	0,0924	0,074	Bronchialea.
6	653	55	+	+++	++	0,26	0,032	Geschwür. Dick- darmkatarrh
7	565	55	+++	—	++++	0,20	0,053	Polyglobulie, Herzinsuffiz.
8	550	55	±	++	++	0,14	0,02	Sarkom, Pyämie
9	542	59	++	—	++	0,66	0,031	Myodeg. cordis
10	659	60	—	—??	—?	0,152	0,064	Myodeg. cordis, Nephritis, Erysipel
11	525	62	+++	++	—	0,385	0,033	Pankreasca.
12	407	64	—	—	++++	0,139	0,498	Ca.uteri, Embol., Myodeg. cordis
13	575	64	++	+	++	0,107	0,027	Magen-u. Bauch- fellcarcinom
14	657	67	+	—	++	0,092	0,048	Gebärmutterca., Pyelonephritis
15	564	68	++++	++?	++	0,35	0,025	Lebercirrhose
16	620	72	+++	+++	++++	0,27	0,027	Pneumon., Lues, Aorteninsuff.
17	548	72	+/++++	—	+	0,210	0,027	Larynxcarcinom Pneumonie
18	617	73	—	—	++++	0,114	0,088	Chron. pneumon. Korsakoff
19	462	75	+/+++	(++)	+	0,129	0,056	Hypertonie, Herzblock

Was die verschiedenen Krankheitsgruppen anlangt, so reicht das Material zunächst nicht aus zur Feststellung strenger Gesetzmäßigkeiten. Die 3 Fälle von Tbc. enthalten keine Eisenablagerung, ebenso wenig verschiedene Krebsarten. Dagegen findet man reichlich Eisen bei den Leukämien, Pemphigus und der Lebercirrhose. Die 4 eisenfreien Fälle der Tab. 5 sind eine Arteriosklerose, eine Myodegeneration cordis, ein Carcinoma uteri und eine chronische Pneumonie. Diese Fälle haben zunächst nur gemeinsam, daß sie mit keiner wesentlichen Kachexie einherzugehen brauchen. Es ergibt sich aus diesen Untersuchungen, daß bei den jugendlichen Individuen etwa bis zum 30. Lebensjahr trotz

Krankheiten wie Pneumonie, Diphtherie, Tbc. die Eisenbindungsneigung ausbleibt, obwohl reichlich und ausnahmslos b. A. vorhanden ist. Auch in den 40er Jahren liegt eine Eisenfreiheit vor, soweit keine Kachexien oder Störungen des allgemeinen Stoffwechsels vorliegen (11/405, 18/512, 19/500, 13/606 ?).

Im wesentlichen bestehen also ungefähr ähnliche Verhältnisse, wie sie in einer ähnlich angelegten Arbeit von *M. Schmidtman*<sup>10</sup> für das b. A. festgestellt worden sind, ein weiterer Beweis, daß die Menge der gespeicherten Stoffe, sei es Eisen oder b. A., von der Zellbeschaffenheit abhängig ist.

Wir hofften, durch die gleichzeitige Untersuchung des Eisengehalts der Galle auch in dieser Richtung brauchbare Ergebnisse zu erhalten. Diese Hoffnungen sind nicht in Erfüllung gegangen. Aus Raumangel verzichte ich auf die Wiedergabe von Tabellen, welche zur Feststellung der Beziehungen der Eisenwerte in der Galle dienen sollten. Es genügt, nochmals einen Blick auf die Tab. 1 zu werfen, um feststellen zu können, daß die normalen Werte in der Galle zwischen 0,02—0,03 sich bewegen, also weit unterhalb der normalen Werte des Leberzelleisens. Es braucht nur kurz wiederholt zu werden, daß in den ersten Lebensmonaten der Eisengehalt der Galle ein zehnfach höherer ist als beim Erwachsenen, und es kommt innerhalb des 1. Lebensjahres zu einer allmählichen Abnahme.

Sonst fanden wir zusammenhanglos geringe Eisenwerte bei reichlichem Lebereisen und hohe Eisenwerte bei niedrigstem Lebereisen, und es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, evtl. Beziehungen zu den übrigen organischen oder anorganischen Bestandteilen der Galle festzustellen. Anfangs glaubten wir eine gewisse Parallelität zwischen Galleneisen und b. A. annehmen zu dürfen, doch bei Überblick eines größeren Materials hat sich auch diese Annahme nicht bestätigt.

Bezüglich der Menge und des Vorkommens des sog. b. A. können wir im wesentlichen die Angaben *Schmidtmanns*<sup>10</sup> bestätigen und beschränken wir uns kurz auf folgende ergänzende Ausführungen.

Aus der Tab. 3 erschen wir das erstmalige Auftreten des b. A. im 7. Lebensjahre — *Maasz*<sup>11</sup> hat bereits im 3.—4. Lebensjahre in der Leber das Pigment angetroffen — und bei *Schmidtman* findet man ähnliche Angaben. Es handelt sich auch nicht um eine außergewöhnliche Erscheinung, jedenfalls in Begleitung der bestehenden chronischen oder subakuten Krankheiten. Nur der akut verlaufende Fall von Peritonitis (570) zeigt kein b. A. In den verschiedenen Altersgrenzen zeigt sich ebenfalls, daß die Häufigkeit und Menge mit dem Alter ansteigt. Wenn aber bereits im verhältnismäßig frühen Alter (592) reichliche Mengen angetroffen werden, so sind wiederholt mehrere Fälle angeführt worden, die selbst im 7. Jahrzehnt trotz mit Kachexie einhergehender Krankheiten gar keine oder nur geringfügige Mengen des b. A. enthalten (525, 548, 462). Also auch bei diesen genügen die Altersvorgänge nicht und beweisen, daß weitere Faktoren an ihrem Zustandekommen beteiligt sind. Man könnte hinzufügen, daß diese Faktoren nicht mit denjenigen übereinstimmen müssen, welche das ähnliche Verhalten der Leberzelle gegenüber der Eisenspeicherung bedingen, da in verschiedenen Fällen trotz reich-

Durchschnittswert = 0,17 (Leber)

Für die Betrachtung dieser Befunde gilt dasselbe, was bereits für die Beurteilung der Übereinstimmung von histologischen und chemischen Werten für das Eisen betont wurde. Aus dieser tabellarischen Betrachtung scheiden selbstverständlich sämtliche Fälle mit Eisenablagerung sowohl in der Leberzelle als auch in der Sternzelle und Kapsel aus. Nur dank des reichlicher vorhandenen Materials an jugendlichen Personen konnten überhaupt Fälle in dieser Anzahl herangezogen werden. Einiges, was sich aus der Tab. 6 herauslesen läßt, ist bereits angedeutet worden. Das Vorhandensein einiger Ausschläge nach oben und unten darf auch hier nicht genau auf die Waage gelegt werden. Tatsache bleibt, daß bei der getrennten Betrachtung der 3 verschiedenen Gruppen die Durchschnittswerte je nach der Menge des vorhandenen b. A. auch für die Eisenwerte ein entsprechend höherer ist, und zwar schwanken diese Werte so weitgehend, daß es sich kaum um irgendwelche Zufälligkeiten handeln kann. Für die Erörterung dieser auffallenden Erscheinung sollen nur zwei Möglichkeiten angeführt werden. Entweder enthält das b. A. selbst geringe Eisenmengen, was selbst dann nicht ausgeschlossen zu werden braucht, wenn man, wie das heute im allgemeinen vertreten wird, das b. A. nicht vom Blutfarbstoff ableitet und es als ein melaninähnlicher Körper aufgefaßt wird (*Brahn* und *Schmidtman*<sup>13</sup>), oder es handelt sich um Beimischung von Eisen mit gleichzeitiger Vermehrung derjenigen Stoffe, welche das Zustandekommen der histologischen Eisenreaktion verhindern. Möglicherweise kann es auch ohne diese zur Ablagerung des b. A. kommen. Beweise für die erste Anschauung sind schwer zu erbringen. Das Gegenteil scheint das Wahrscheinlichere zu sein. Hat doch gerade vor 10 Jahren *Salkowski*<sup>14</sup> zum 60. Geburtstag unseres heutigen hochverehrten Jubilars gezeigt, daß das b. A. kein Eisen enthält, und die Untersuchungen, die von *Brahn* und *Schmidtman*<sup>13</sup> mit der Salkowskischen Methode angestellt worden sind, liefen auf dasselbe Ergebnis hinaus, nachdem *Rosenfeld*<sup>15</sup> als erster die Eisenfreiheit des b. A. hervorgehoben hat. Da aber die Salkowskische Methode die Möglichkeit gewisser Fehlerquellen zuläßt, sind Nachuntersuchungen in der Richtung erforderlich, ob nicht die Salzsäureverdauung eine Lösung des vorhandenen Eisens bedingt und mit dem Rückstand entfernt wird, so daß folglich der als b. A. dargestellte Stoff eisenfrei sein muß. Andererseits ist es gut möglich, daß die histologische Darstellbarkeit des Eisens in geringen Mengen gewissen Schwankungen unterworfen ist, wie *Hueck* und die von ihm angeführten<sup>16</sup> *Zacharias* und *Abderhalden* sich gedacht haben (Palminsäure). Bemerkte sei nur, daß in meinem Material genau wie bei *Hueck* einige Fälle anzutreffen sind, die trotz sehr reichlicher Mengen des b. A. verhältnismäßig niedrige Eisenwerte liefern. Dieses Verhalten muß doch den Gedanken aufkommen lassen, daß es sich um verschieden konstituierte Stoffe handeln

muß, wofür auch ihr verschiedenes Verhalten gegenüber den Fettfarbstoffen spricht (*Lubarsch*<sup>17</sup>, *Schmidtman*<sup>19</sup>).

Endlich möchte ich ganz kurz durch Anführung rein zahlenmäßigen Materials einen Beitrag für die Beteiligung der beiden Geschlechter an dem Grade der Eisenspeicherung liefern. Bereits *Bielfeld*<sup>18</sup> hat auf Grund von 20 Leberanalysen am forensischen Material behauptet, daß der Eisengehalt der Leber bei Frauen im Durchschnitt ein niedrigerer ist als bei Männern. Von *Hueck* werden diese Angaben nicht in Abrede gestellt, er warnt nur vor Verallgemeinerung, da nicht selten Frauen unter Umständen auch ganz hohe Werte zeigen können. Dies ist auch tatsächlich der Fall, doch glaube ich auf Grund meines zahlenmäßigen Materials sagen zu können, daß das weibliche Geschlecht im allgemeinen wesentlich geringere Eisenmengen in der Leber enthält als das männliche und gleichhohe Werte wie bei Männern seltener vorkommen. Um die großen Schwankungen des Säuglingsalters und des späten Alters auszuschließen, ziehe ich für die Betrachtung dieser Zustände die Tab. 4 heran, welche meine Fälle zwischen dem 20. bis 50. Lebensjahr enthält. Gerade für dieses Alter bzw. für die Jahre 20—25 sind geringere Unterschiede von *Bielfeld* behauptet worden.

Unter den 25 Fällen der Tab. 4 befinden sich 9 Frauen und 14 Männer. Von den 25 Fällen sind 11 Fälle ohne Eisenablagerung in der Leberzelle, wobei die Sternzellensiderosen unberücksichtigt blieben. Von diesen 11 negativen Fällen sind 8 Frauen und nur 3 Männer. Also mit Ausnahme einer einzigen Frau sind sämtliche 8 übrigen Fälle in der Leberzelle negativ gewesen, dementsprechend auch die chemischen Werte, soweit diese nicht durch die bestehende Sternzellensiderose erhöht sind. Noch krasser zeigt sich dieses Verhältnis, wenn man betrachtet, daß von den 12 Männern dagegen 11 mal eine Leberzellsiderose anzutreffen war.

Nimmt man die Tab. 2 als Grundlage für die Beurteilung dieser Frage, so kann die obige Ansicht von einer anderen Seite eine Bestätigung finden, da unter den 10 Fällen von vollkommen eisenfreien Lebern 6 Frauen und 4 Männer sind, unter denen auch der Fall 385 sich befindet, der einen erst einjährigen Knaben betrifft. Beim Betrachten der zweiten Hälfte der Tabelle dagegen findet man 11 Fälle mit eisenhaltigen Leberzellen, und diese bestehen aus 8 Männern und nur 3 Frauen.

Schließlich, betrachtet man die Tab. 6, in der die 18 völlig eisen-negativen Fälle des vorhandenen Materials enthalten sind, so findet man unter diesen 18 Fällen nur 6 Fälle von Männern, dagegen machen die Frauen mit 12 Fällen  $\frac{2}{3}$  des Gesamtmaterials aus.

Welche Bedeutung diesen zahlenmäßigen Feststellungen beizumessen sei, läßt sich zunächst nicht endgültig beurteilen. Denkt man aber an die fast ausschließliche Beteiligung von Männern an der sog. Hämochromatose, wie es von *Borck* neuerdings am Material von *Lubarsch*

gezeigt wurde, und, wenn man will, auch die häufigere Beteiligung des männlichen Geschlechts an der Lebercirrhose, so können obige Befunde den Ausgangspunkt für die Erklärung dieser letzteren noch unklaren Tatsachen bilden.

### Schrifttum.

- <sup>1</sup> Hueck, Beitr. allg. u. spez. Path. **54**. — <sup>2</sup> Schwarz, L., Virchows Arch. **272**. — <sup>3</sup> Schwarz, L., Verh. dtsch. path. Ges., Wiesbaden 1928. — <sup>4</sup> Mislowitz und Schaefer, Biochem. Z. **168** (1926). — <sup>5</sup> Mislowitz, Die Bestimmung der Wasserstoffionen-konzentration von Flüssigkeiten. J. Springer, Berlin 1928. — <sup>6</sup> Lubarsch, Milz. In Henke-Lubarsch, Handbuch der speziellen Pathologie. — <sup>7</sup> Sancher, Z. exper. Med. **58** (1927). — <sup>8</sup> Filia, Gazz. Osp., **32**, 1310 (1912). — <sup>9</sup> Bocker, Zbl. Path. **41** (1928). — <sup>10</sup> Schmidtman, Festschrift für Gasser. Berlin: Springer 1917, 75. — <sup>11</sup> Maasz, Arch. mikrosk. Anat. u. Entw.mechan. **87**, 1 (1889). — <sup>12</sup> Kuczynski und Schwarz, Krankheitsforschung **2**, H. 2. — <sup>13</sup> Brahn und Schmidtman, Virchows Arch. **227**. — <sup>14</sup> Salkowski, Virchows Arch. **227**. — <sup>15</sup> Rosenfeld, Arch. f. exper. Path. **45**, 41 (1901). — <sup>16</sup> Hueck, Krehl-Marchand, Handbuch der allgemeinen Pathologie **3**<sup>II</sup>, 305. — <sup>17</sup> Lubarsch, Virchows Arch. **239**. — <sup>18</sup> Bielfeld, P., Hofmeisters Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **2**, 251 (1902). — <sup>19</sup> Borck, Virchows Arch. **272**.