

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Hamburg  
[Direktor: Prof. Dr. *Fahr*].)

## Pseudotuberkulose und Hämochromatose.

Von

Dr. Walter Umlauf,  
Assistent am Institut.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 23. Juli 1930.)

In der Sitzung der Gesellschaft für Natur- und Heilkunde zu Dresden im Dezember 1919 demonstrierte *Schmorl* 3 Fälle von allgemeiner Hämochromatose, von denen in 2 Fällen bei der Sektion sich erbsengroße, markweiße, Geschwulstmetastasen außerordentlich ähnliche Knoten in der Leber fanden, in denen sich die Erreger der Pseudotuberkulose nachweisen ließen. Während von manchen Forschern die Ursache der Hämochromatose auf eine chronische Vergiftung vom Magen- und Darm-schlauch her zurückgeführt wird, hält *Rößle* es nicht für unwahrscheinlich, daß dabei auch Infektionen eine wesentliche Rolle spielen können, da er in einem seiner Fälle reichlich Diplokokken in den Blutgefäßen nachweisen konnte. In den beiden Fällen von *Schmorl* handelt es sich um 2 typische Fälle von Pseudotuberkulose bei einem 23- und 28 jährigen Mann, bei denen der Tod unter den Erscheinungen eines schweren Typhus mit negativer *Vidalscher* Reaktion nach 14- bzw. 17 tägiger Krankheit eintrat. *Schmorl* glaubt, daß, wie bei dem Fall von *Rößle*, es unter dem Einfluß einer Infektion, hier mit dem Erreger der Pseudotuberkulose, zur Entstehung einer Hämochromatose gekommen sei; die beiden Fälle seien aber weiter um deswillen beachtenswert, weil sie zeigten, daß eine Hämochromatose sich innerhalb einer kurzen Zeit entwickeln kann, denn die Krankheit hatte bei den vorher völlig gesunden Männern nur 14 bzw. 17 Tage gedauert. Die Annahme, daß es sich bei der Hämochromatose um einen chronisch verlaufenden Krankheitsvorgang handle, der im wesentlichen bei älteren Leuten vorkomme, erscheine demnach nicht mehr haltbar, und er empfiehlt daher, bei Fällen von Hämochromatose eingehende bakteriologische Untersuchungen vorzunehmen, um zu sehen, ob bzw. wie oft Infektionen bei ihrer Entstehung eine Rolle spielen.

Nun ist die Hämochromatose doch eine recht seltene Erkrankung, wenn man bedenkt, daß z. B. *Naunyn*, trotz seiner großen Erfahrungen

auf diesem Gebiete, dieses Krankheitsbild nur ein einziges Mal beobachten konnte. Das gilt erst recht von der Pseudotuberkulose des Menschen, von der das gesamte Schrifttum nur 6 Fälle von Erwachsenen und 7 von Kindern umfaßt. Wenn nun, wie später gezeigt werden soll, die Pseudotuberkulose der Erwachsenen stets mit einer Hämochromatose vergesellschaftet ist, so kann dieses Zusammentreffen kein zufälliges sein. Wenn *Schmorl* die Koinzidenz dieser beiden Erkrankungen so auffaßt, daß eine primäre Pseudotuberkulose in verhältnismäßig kurzer Zeit zu einer Hämochromatose führe, so sind damit die Möglichkeiten einer Deutung nicht erschöpft; es könnte auch eine primäre Hämochromatose die Grundlage für eine Infektion mit sonst für den Menschen nicht pathogenen Pseudotuberkulosebacillen bilden. Bei der erstgenannten Deutung würden die beiden folgenden Fälle bemerkenswerte Beiträge zur Ursache der Hämochromatose, insbesondere zur Frage ihres Entstehungszeitmaßes sein; bei der letztgenannten Deutung wären die Fälle nicht minder lehrreich als Beiträge zur Frage einer spezifischen Veranlagung für das Angehen einer bestimmten Infektion.

Auf Veranlassung von Herrn Prof. *Schürmann*, der, von den *Schmorl*-schen Beobachtungen ausgehend, gelegentlich eines einschlägigen Falles eine Veröffentlichung weiterer Fälle und ein weiteres Studium der Art der Beziehungen der beiden obengenannten Erkrankungen für wünschenswert hielt, habe ich die in den letzten Jahren im hiesigen Institut seziierten Fälle zusammengestellt und auf Grund der Gesamtangaben dieser Fälle und mit Hilfe von Tierversuchen die Frage der Beziehungen der beiden Krankheitsbilder zueinander zu klären versucht.

Der erste Fall betrifft einen 48 jährigen Mann (Akte 96, Jahr 1929), von Beruf Stauer, der nie ernstlich krank war und 8 Tage vor der Aufnahme in die Klinik mit Fieber, Erbrechen, Kopf- und Gliederschmerzen, Mattigkeit, Appetitlosigkeit und Schwindelgefühlen erkrankte. Im Laufe der nächsten Tage hätten sich dann Durchfälle und eine Gelbfärbung der Augen eingestellt.

Aufnahmebefund: Kräftig gebauter, gut ernährter, schwerkranker Mann. Bewußtsein getrübt. Haut überall trocken und ikterisch; Skleren deutlich ikterisch. Leib leicht aufgetrieben. Leber überragt zwei querfingerbreit den Rippenbogen, druckschmerzhaft. Milz überschreitet die vordere Axillarlinie etwa zwei querfingerbreit, derb. Keine Ödeme, keine Hautausschläge, keine Drüsenanschwellungen. Temperatur 39,8. Puls um 100.

Auf Blutkulturen wachsen Kolonien, die weder als Typhus-, noch als Paratyphus-, noch als Kolikolonien mit Sicherheit bestimmt werden können. Vidalsche Reaktion negativ. Im Urin Eiweiß-, Urobilin-, Gallefarbstoff- und Diazoaktionen positiv. 4200 Leukocyten, davon 90% Lymphocyten, 3% segmentierte, 4% stabkernige, 2% Monocyten, 1% basophile. Es bestehen dünnbreiige, hellgelbe Durchfälle. Temperatur um 40, Puls um 120.

Den Tag darauf Temperatur bis 40,8°. Benommenheit nimmt zu, auch Durchfälle dauern in unverminderter Heftigkeit an. Tod abends um 11 Uhr.

Sektion 15 Stunden nach dem Tode mit der Diagnose: „Typhus? Paratyphus? Kolisepsis? Kollaps“.

*Herz:* 350 g, leichenfaustgroß. Epikard zart. Subepikardiales Fettgewebe mäßig reichlich. Myokard etwas fleckig, trüb, braun bis graubraun, matschig weich. Kranzgefäße und Aorta mit ganz vereinzelt, leicht erhabenen, hellgelben Flecken.

*Lungen* ausgedehnt und schwer, ödematös. Bronchiale Lymphknoten bis mandelgroß, auf der hellbraunen Schnittfläche schwarz gefleckt.

*Halsorgane:* Lymphatisches Gewebe am Zungengrund außerordentlich kräftig entwickelt. Auf dem Schnitt leichte Braunfärbung an der Peripherie der Follikel. Tiefe obere cervicale Lymphknoten, sowie auch einzelne der unteren Gruppe beiderseits bis kleinfingergliedgroß, auf dem Schnitt rotgrau mit rostbraunen Flecken.

*Milz:* 620 g,  $19 = 9 = 5$  cm. Kapsel sehr gespannt. Konsistenz sehr fest. Gewebe sinkt auf dem Schnitt nicht zurück. Schnittflächenkanten bleiben scharfkantig. Gewebe fleckig, dunkelrotgrau bis schwarzrot gefärbt und von wechselnder Beschaffenheit, stellenweise trocken, leicht körnig, stellenweise sehr matschig. Am gehärteten Präparat fällt eine stark fleckige Braunfärbung auf.

*Linke Niere:* 135 g,  $9 = 7 = 4$  cm. Kapsel leicht abziehbar. Oberfläche glatt. Rinde blaßbraunrötlich, deutlich gezeichnet, normal breit, deutlich von der dunkleren Marksubstanz abgesetzt.

*Rechte Niere:* Wie die linke.

Am *Mastdarm* an der untersten Schleimhaut außer leichter Auflockerung der obersten Schichten kleine scharfrandige oberflächliche Substanzverluste. Am übrigen Darm Schleimhaut völlig unverändert, aber diffus schmutzig rötlich-graubraun gefärbt.

*Leber:* 2200 g,  $29 = 19 = 7$  cm. Kapsel zart; Konsistenz sehr fest; Gewebe auf dem Schnitt dunkelbraunschwarz, unscharf gezeichnet. Im Ligamentum hepato-duodenale stark vergrößerte, z. T. matschig weiche Lymphknoten, deren leicht zerdrückbare Substanz wie verflüssigte Schokolade aussieht, ebenso die Lymphknoten am Pankreaskopf. *Pankreas* normal groß und konsistent, aber von eigenartig braunem rostfarbenem Aussehen; auf dem Durchschnitt deutliche Zeichnung.

Gekröse- und paraaortale Lymphknoten von normaler Größe und Konsistenz, auf dem Schnitt rötlichgrau mit bräunlichen Flecken.

*Sektionsbefund:* *Hämochromatose mit starker Hämosiderinablagerung in der vergrößerten Leber und Milz. Reichlich Eisenpigment im Pankreas, in den portalen und Milzpankreaslymphknoten, weniger reichlich in den cervicalen, tracheobronchialen und paraaortalen Lymphknoten und in den Tonsillen. Lungenödem. Tracheobronchitis. Beträchtliche Hyperplasie des lymphatischen Gewebes im Rachen. Keine nennenswerte allgemeine Arteriosklerose. Vorgeschrittene Fäulnis.*

Auf aus dem Herzblut und aus der Milz angelegten Kulturen wuchsen gramnegative Stäbchen, die durch Typhus- und Paratyphusserum nicht agglutiniert wurden. Im Gegensatz zum Bacterium Coli und zur Paratyphusgruppe wurde Neutralrot durch sie nicht verändert, auch bildeten sie kein Gas. Lackmusmolke wurde durch sie leicht getrübt und färbte sich nach 2 Tagen stark blau.

Die Prüfung im Tierversuch ergibt, daß auf dem Wege der subcutanen, intraperitonealen, intramuskulären, intravenösen Impfung, sowie durch Verfütterung an Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen eine Infektion erzeugt wird, die je nach Art der Überimpfung und je nach Art der Versuchstiere in verschieden kurzer Zeit zum Tode führt. In allen Fällen konnte ein Sektionsbefund erhoben werden, der außerordentlich stark an Tuberkulose erinnerte. Wie bei dieser, so war auch hierfür das Auftreten von zahlreichen Knötchen in den inneren Organen charakteristisch. Die Knötchen besaßen die Größe eines Hirsekorns bis zu der einer kleinen Erbse, eine trübe, hellgraue bis gelbliche Farbe und eine dünne, durchscheinende Randzone. Im Zentrum enthielten sie meist eine rahmige Masse, um die herum trockener Käsebrei sich ringförmig anlegte. Bei Verfütterung traten die Knötchen entsprechend der intestinalen Infektion hauptsächlich am Darmkanal

hervor. Sie fanden sich in großer Zahl in fast allen Darmabschnitten unter der stark geröteten Serosa, durch die sie deutlich hindurchschimmerten. Die mesenterialen Lymphknoten waren stark vergrößert und mit Knötchen und verkästen Herdchen durchsetzt. Am stärksten und regelmäßig bei jeder Art von Infektion beteiligt waren Milz und Leber, die oft den Sitz von hunderten von Knötchen darstellten; besonders in der mehrfach vergrößerten Milz hoben sich die Knötchen von dem noch erhaltenen, höher geröteten Parenchym scharf ab. Histologisch bestehen die Knötchen aus einem nekrotischen Zentrum mit unregelmäßig geformten und nicht gleichmäßig sich färbenden Schollen von Zellen, deren chromatische Substanz in Gestalt feiner Tröpfchen und Stäubchen, sowie vielgestaltigen Kerntrümmerformen hervortritt. Das Zentrum wird umgeben von einem breiten Wall von Granulationsgewebe, das sich aus lymphoiden, ganz spärlichen polynucleären Gebilden, aus Wanderzellen und kleinen, schwer deutbaren Zellen, die teils mononucleär, teils etwas größer sind, mit mehreren ovalen, bläschenförmigen Kernen zusammensetzt. Nach dem Zentrum zu nimmt die Färbbarkeit der Kerne dieser Zellen allmählich ab. Zwischen dem Zentrum und der peripheren Zone, häufig auch in beiden, finden sich bei Färbungen mit wässrigen Anilinfarbstoffen zahlreiche, meist haufenförmig angeordnete, kurze, plumpe Stäbchen, die sich der Gramfärbung gegenüber negativ verhalten. Die Größe der einzelnen Knötchen ist nicht immer dieselbe; doch besteht stets ein gewisses proportionelles Verhalten zwischen der Größe des nekrotischen Zentrums und der des peripheren Granulationswalles. Daneben finden sich noch mehrere, die aus Anhäufungen von einzelnen lymphoiden Zellen und Wanderzellen bestehen, zwischen denen man einige wenige Bakterien, die anscheinend in keiner engeren Beziehung zu den Zellen stehen, bemerkt. Man wird sie wohl für das Anfangsstadium der anderen Knötchen halten müssen.

Vom Sektionsmaterial wurden Leber, Milz, Pankreas, portale, paraaortale und cervicale Lymphknoten, Tonsillen, Speicheldrüsen, Herzmuskel und Niere in Alkohol und Formalin fixiert und an Paraffinschnitten untersucht:

*Leber:* Alle Teile erscheinen wie mit Pigment überschüttet; es findet sich fein- und grobkörnig in den *Leber-* und *Kupfferschen* Sternzellen, in den Gallengangsepithelien und Capillarendothelien, mehr grobkörnig und schollig in den interlobulären Bindegewebszellen. Die Hauptmenge des Pigmentes ist eisenhaltig, ein Teil, nämlich das in den Mediamuskelzellen von interlobulären Arterien und Venen, in den Kapselspindelzellen und in einigen interlobulären Bindegewebszellen, eisenfrei. Auffallend wenig Pigment enthalten die zahlreichen lichtungslosen Doppelreihen von Epithelien, die sich in dem förmlich inselförmig angehäuften, entzündlich durchsetzten, älteren und jüngeren Bindegewebe vorfinden. An vielen Stellen ist es schwer, Größe und Umfang, resp. Umfang eines Acinus zu erkennen, da sie ganz unregelmäßige, weitverzweigte Figuren darstellen. Häufig sieht man zwischen den stark auseinandergedrängten Leberzellbalken eine Vermehrung von extracapillären, endothelartigen Zellen neben einer Ablösung und Wucherung der Endothelien von der Peripherie der Läppchen bis in die sublobulären Venen hinein. In zahlreichen pericapillären Spalträumen finden sich rote Blutkörperchen und deren Bruckstücke. Die Capillarwände der nächsten Umgebung erscheinen hier manchmal zerstört, manchmal jedoch völlig unversehrt. Beinahe alle *Kupfferschen* Sternzellen, soweit sie nicht völlig mit Pigment vollgepfropft sind, und ein großer Teil der Leberzellen weisen bei Giemsa-Färbung ein oder mehrere Blutkörperchen oder deren Trümmer in ihrem Zelleib auf. Zuweilen liegen diese dem Kern so dicht an, daß halbmondförmige Bilder entstehen. Gitterfasern, mit den geeigneten Methoden dargestellt, kaum hypertrophisch oder vermehrt, dagegen sind an ihrer Stelle einzelne Leberzellgruppen, besonders an den peripheren Zonen der Acini, von korbartig geflochtenen Hüllen fibrillären Bindegewebes umschlossen. Bei Färbung mit wässrigen Anilinfarbstoffen werden dichte Bakterienrasen dargestellt, die an zahlreichen Stellen die stark dissoziierten Leberzellen und Leberzellbalken

mantelförmig umhüllen; dort, wo sie einzeln liegen, als kurze, plumpe, an den Ecken abgerundete, kokkenähnliche Stäbchen erkennbar, die manchmal an den Enden mehr als in der Mitte gefärbt erscheinen und dadurch eine Polkörperchenbildung vortäuschen können. Sie liegen vorwiegend extrazellulär ohne jede Reaktion von seiten des umgebenden Gewebes. Auch dort, wo sie innerhalb von Zellen liegen, ist die Kern- und Protoplasmastruktur der Zellen gut erhalten.

*Milz* mikroskopisch: Die Sinus prall mit Blut gefüllt, auch reichlich Blut in den Pulpamassen. Außerordentlich zellarm. Endothelien haben ihre gewohnte Anordnung verloren und erfüllen zum Teil die Sinus. Gesamtes Bindegewebsgerüst verwaschen, ödematös, gequollen; auch die feineren Bindegewebsfärbungen lassen nichts mehr von ihrer zarten Struktur erkennen. Lymphknötchen klein und spärlich; die Menge der vorhandenen Plasmazellen ist zahlreich, besonders in der Umgebung der kleineren und größeren Gefäße, die sie mantelförmig umgeben, am Rande der Bälkchen und herdförmig in der Pulpa zwischen den Sinus. Reticulumzellen und Rundzellen nicht vermehrt. Eisenhaltiges Pigment in den Pulpareticulumzellen, den Lymphknötchenreticulumzellen, den Zellen des Bälkchen- und Kapselbindegewebes und in den Endothelzellen der Sinus und der größeren Blutgefäße. Eisenfreies braunes Pigment herdförmig in den glatten Muskelfasern einiger Knötchenarterien. Auch hier die Bakterien in Form großer Kolonien ohne Reaktion von seiten des umgebenden Gewebes in den Sinus.

Im Pankreas mehr herdförmige feinkörnige Hämosiderinablagerung in den Drüsenepithelien, grob- und feinkörnig in intra- und interlobulären Bindegewebszellen. Eisenfreies braunes Pigment in den glatten Muskelfasern einiger intertubulärer Arterien.

Portale Lymphknoten schon mit der *Pertsch* Reaktion in kurzer Zeit tintenblauschwarz, so daß vom Bau eines Lymphknotens nichts mehr zu sehen ist; Zellgehalt tritt vollständig gegenüber dem Pigmentreichtum zurück. Gefäße mit dichten Bakterienmassen, zwischen denen sich einige rote und weiße Blutzellen finden, wie ausgegossen. In den paraaortalen und cervicalen Lymphknoten dagegen der Aufbau der Lymphknoten völlig erhalten und gegen die Norm nicht verändert. Hier keine Bakterien nachweisbar, in ihnen nur herdförmig, aber reichlich, Hämosiderin in den Reticulumzellen und in einzelnen Capillarendothelien, braunes eisenfreies Pigment in Muskelzellen kleinerer Arterien. Bei den im übrigen auf Eisenablagerungen untersuchten Organen Hämosiderin in den Speicheldrüsen, in den Epithelien der Drüsen und Ausführungsgänge, in den Gaumenmandeln reichlich in den Reticulum- und Spindelzellen, in der Niere spärlich und feinkörnig in einigen Epithelien der gewundenen Kanälchen, im Herzmuskel nur eisenfreies Abnutzungspigment.

Fassen wir die Untersuchungsergebnisse zusammen, so läßt sich sagen, daß nach dem klinischen Befund man durchaus berechtigt war, einen Typhus abdominalis zu diagnostizieren. Die Vorläufererscheinungen mit allgemeiner Mattigkeit, mangelhafter Eßlust, Gliederschmerzen bei Fehlen von Schüttelfrösten, die allmählich auftretenden Durchfälle, die Schwellung von Milz und Leber, die hohe Continua im Beginn der zweiten Krankheitswoche, die positive Diazo-Reaktion im Harn, die Leukopenie mit Aneosinophilie und Lymphocytose und die gegen das Ende zunehmende Benommenheit mußten den Eindruck eines dem klinischen Bild des Unterleibstyphus weitgehend ähnlichen Krankheitsbildes machen. Was gegen Typhus hätte sprechen können, war das Fehlen der Roseolen im Anfang der zweiten Woche, das Fehlen der beim Typhus im Vergleich zur Höhe des Fiebers verhältnismäßig geringfügigen Steigerung der

Pulshäufigkeit, das Auftreten von Gelbsucht und das negative Ergebnis der *Gruber-Vidalschen* Reaktion, die in der Regel von der zweiten Krankheitswoche an positiv auszufallen pflegt und hier am 10. Krankheitstage ausgeführt wurde. Als aber aus dem Blute Bakterien gezüchtet wurden, die zwar weder Gas, noch Indol bildeten, auch Neutralrot unverändert ließen, aber Lackmusmolke trübten und stark blau färbten, war auch die Diagnose Typhus nach unseren heutigen Anschauungen auszuschließen. Da das morphologisch-kulturelle Verhalten nicht ausreichte, die gefundenen Bakterien einer der bekannten Arten einzureihen, mußte die klinische Diagnose in der Schwebe bleiben. Der Tierversuch mit den aus dem Leichenblut und der Milz gezüchteten Bakterien zeigte dann, daß die Spaltpilze für Nagetiere außerordentlich pathogen sind und die Tiere bei jeder Art der Einverleibung unter Erzeugung miliärer und etwas größerer Knötchen in den inneren Organen, besonders in Leber und Milz, töten. Nach diesen Feststellungen unterlag es keinem Zweifel, daß der aus dem Leichenblut gewonnene Bacillus den Pseudotuberkulosebacillen der Nager zuzurechnen und daß der Tod des Kranken an Pseudotuberkulose erfolgt war; denn für das schwere, einer Typhusepticämie ähnliche Krankheitsbild muß man den Pseudotuberkulobacillus verantwortlich machen. Jedenfalls wird es nicht durch die übrigen bei der Sektion erhobenen Befunde erklärt. Diese sind, noch einmal zusammengefaßt, hochgradige Eisenablagerungen in Leber, Milz, Pankreas, Lymphknoten und in den interstitiellen Bindegewebszellen dieser Organe, Eisenablagerungen in Speicheldrüsen und Tonsillen, während sich die Niere als beinahe frei von Hämosiderin erweist, dazu eine braune eisenfreie Pigmentierung der Gefäße dieser Organe, besonders ihrer Muskelzellen; ferner in der Leber neben beginnender Wucherung und entzündlicher Infiltration des interlobulären Bindegewebes bei starker Dissoziation der Leberzellen Capillarschädigungen, capilläre Blutungen und Aufnahme von roten Blutzellen in die *Kupfferschen* Stern- und Leberzellen, Vorgänge, wie sie *Rößle* als Präcirrhose der angiohämatoxischen Cirrhose beschrieben hat.

Schon bei dem während der Sektion von den Organen gewonnenen Eindruck stand die Diagnose Hämochromatose fest. Nun gibt es eine Reihe von Forschern, unter ihnen *Askanazy*, die vorschlagen, den Namen Hämochromatose fallen zu lassen, da „man sich über den Inhalt und Umfang des Begriffes“ doch nicht einigen werde, und andere, die die Auffassung vertreten, die Hämochromatose sei nur eine maximale Hämosiderose. *Rößle* glaubt, Hämochromatose und Hämosiderose so trennen zu können, daß er sagt: „Bei der Siderosis kommt es zur Ablagerung von eisenhaltigen Pigmenten nur in denjenigen Organen, welche mit der Verarbeitung von Blut und seinen Bestandteilen von Natur betraut sind; die Hämochromatose ist ein durchaus pathologischer Vorgang, das Wesentliche an ihr ist die

Verarbeitung von Blutkörperchen innerhalb von Drüsenepithelien; durch Untergang dieser und durch gleichzeitigen intravasculären Untergang von Blutkörperchen kann es gleichzeitig bei der Hämochromatose zur Siderose kommen, niemals aber begleitet eine Hämochromatose den Vorgang der Siderosis“. In der Folgezeit ist der Vorgang der Erythrophagocytose in Drüsenepithelien nicht wieder beschrieben worden, vielleicht, weil, wie *Hueck* meint, er nur anfallsweise auftritt und schnell abläuft. *Recklinghausen*, der Erfinder der Bezeichnung Hämochromatose, nahm an, daß die Pigmentierung aus vielfachen capillären Blutungen stammte, und *Rößle* hat seitdem immer wieder auf die Bedeutung der blutenden und nichtblutenden Capillarentzündung für die Entstehung der Pigmentcirrhose aufmerksam gemacht. Bei seinen beiden Fällen von Pseudotuberkulose und Hämochromatose fand nun *Schmorl* diese Capillarschädigungen mit Aufnahme von roten Blutzellen in die Leberepithelien, wie sie *Rößle* als präcirrhotischen Vorgang beschrieben hat. In seinen beiden Fällen bestand keine Cirrhose, und *Schmorl* schließt aus dem Krankheitsverlauf, daß es sich um Frühfälle von allgemeiner Hämochromatose handele, die ausnahmsweise im präcirrhotischen Stadium tödlich geworden seien. Auch in unserem Falle wurde diese Art der Präcirrhose in ausreichendem Maße festgestellt, so daß dadurch die Anschauungen *Rößles* eine weitere Bestätigung erfahren.

Bei der Trennung der Hämosiderose von der Hämochromatose legt daneben *Rößle*, und mit ihm wohl der größte Teil der Autoren, den Hauptnachdruck auf die verschiedene Lokalisierung des Pigmentes bei den beiden Krankheiten. Betrachtet man die Orte der Eisenablagerung bei der Hämochromatose, so ergeben sich verschiedene Unterschiede gegenüber den Hämosiderosen, wie z. B. bei der perniziösen Anämie. Hier liegt das Eisen hauptsächlich in Leber, Nieren, Knochenmark, in hochgradigen Fällen auch im Herzmuskel. In der Milz wird meistens nur sehr wenig Hämosiderinablagerung beobachtet. Bei der Hämochromatose findet man in den Nieren in der Mehrzahl der Fälle wenig oder kein Hämosiderin. In der Milz fand *Bork* bei 83 untersuchten Fällen 43mal wenig oder kein, 40mal reichlich Hämosiderin. Allerdings war in den 43 Fällen mit wenig Pigment nicht immer die Turnbull-Reaktion angestellt worden, die ja gerade bei Hämochromatose in der Milz mehr eisenpositives Pigment aufdeckt als die Berlinerblau-Reaktion. Reichliche Ablagerungen eines eisenhaltigen Pigmentes in der ganzen Milz hebt auch *Lubarsch* als charakteristisches Merkmal für die Hämochromatose hervor. Auffallend ist noch im Gegensatz zur Hämosiderosis die hochgradige Lymphknotenhämosiderose und der bedeutende Hämosideringehalt der interstitiellen Bindegewebszellen mancher Organe, besonders der Leber. *Eppinger* weist darauf hin, daß bei der Hämosiderose Eisen hauptsächlich in Organen gefunden wird, die etwas mit dem Hämoglobinstoffwechsel zu tun haben, daß aber bei der Hämochromatose

chromatose auch Zellgruppen mit betroffen sind, die offenbar mit dem Aufbau oder der Zerstörung der Erythrocyten nichts zu tun haben, wie das Pankreas, die Speicheldrüsen, die Hypophyse oder die Talgdrüsen der Haut. Wenn wir in unserem Falle eine starke Hämosiderose in Leber, Milz, Pankreas, Lymphknoten und Speicheldrüsen ohne Beteiligung der Nieren feststellen konnten, so zeigt sich bei der Gegenüberstellung dieser Befunde mit den hier erwähnten Anschauungen von der Lokalisierung des Eisenpigmentes bei der Hämochromatose eine weitgehende Übereinstimmung.

Nun scheinen die Unklarheiten in der Auffassung der Hämochromatose und Hämosiderose hinsichtlich deren Gleichheit bzw. Unterschiede durch Untersuchungen, die wir insbesondere *Lubarsch* und seiner Schule verdanken, behoben zu sein. Der Begriff der Hämochromatose im Sinne von *v. Recklinghausen*, meint *Lubarsch*, könne nicht mehr aufrecht erhalten werden. Wohl aber müsse die Sonderstellung von Fällen gewahrt bleiben, in denen wir eine Verbindung finden von einer fast über den ganzen Körper ausgebreiteten außerordentlichen Ablagerung eisenhaltigen Pigmentes in den Uferzellen des Blutes, in den Epithelien zahlreicher Drüsen und häufig in den Fasern quergestreifter Muskulatur in Verbindung mit ungewöhnlich großartiger Ablagerung eisenfreien braunen Pigmentes in den glatten Muskelzellen des Verdauungsschlauches, der Gefäßwände und der Geschlechtsorgane. Läge diese Kombination der Befunde vor, dann handele es sich um eine Hämochromatose, die sehr wohl von Fällen allgemeiner Hämosiderose abgetrennt werden könnte. Wenn auch wir in unserem Falle eine braune eisenfreie Pigmentierung der Muskelzellen der Gefäße in allen Organen, soweit sie untersucht wurden, feststellen konnten, so entspricht das auch in diesem Punkte der Tatsache, daß wir es in dem vorliegenden Falle mit einer Hämochromatose zu tun haben.

Der zweite Fall betrifft einen im Jahre 1929 mit der Diagnose: „Lebercirrhose, Cystopyelitis, Bronchopneumonien“ zur Sektion gelangten 67 jährigen Mann.

H. N. Kaufmann; Prot. Nr. 21102/1929. Nie ernstlich krank. Erkrankte am 14. I. mit Fieber, Mattigkeit, Kopfschmerzen, ohne Schüttelfrost und Erbrechen. In den folgenden Tagen Stuhlverstopfung, dann Durchfälle. Am 17. I. nach Angabe der Angehörigen schon morgens nicht recht klar; nachmittags bewußtlos. Von herbeigeholtem Arzt mit der Diagnose „Apoplexie“ ins Krankenhaus geschickt.

*Aufnahmebefund:* Großer, kräftig gebauter Mann, macht schwerkranken Eindruck. Auf Befragen nur zögernde, fast widerwillige, häufig verkehrte Antwort. Haut und Skleren leicht ikterisch gefärbt, kein Herpes, keine Roseolen. Nervensystem von normalem Befund, Zunge trocken, braun-borkig belegt. Über der Herzspitze ein leises systolisches und diastolisches Geräusch. Über beiden Lungenunterlappen geringe Schallverkürzung und feuchte Rasselgeräusche. Leib weich, nicht meteoristisch. Milz bei tiefer Einatmung eben zu fühlen; Leber überragt den Rippenbogen um etwa einen Querfinger und, besonders in der Gallenblasengegend, druckempfindlich. Temperatur 39,8°. Puls 108, klein und weich. 4800 Leuko-

cyten. Im Urin geringe Eiweißtrübung, reichlich Leukocyten, wenige Erythrocyten und granulierte Zylinder. Blutdruck 130/95, Rest N. 0,039%. Zahlreiche flüssige Stühle von gelblicher Farbe, in denen kein Blut, Schleim oder Eiter nachweisbar ist.

*Verlauf:* 20. 1. Temperatur 40°. Puls 120. Pat. sehr unruhig. Haut und Skleren deutlich ikterisch. Milz und Leber deutlich palpabel und druckschmerzhaft. Im Urin Diazo-Reaktion, Urobilin und Urobilinogen, Bilirubin positiv, Zuckerreaktion negativ. 21. 1. Typhöse Benommenheit, hohes kontinuierliches Fieber. Puls klein und weich; Hypostase beiderseits hinten unten. Weiter Durchfälle. Geringer Meteorismus. Blutkultur steril; Agglutination für Typhus und Paratyphus negativ. Leukocytenzahl 2000, davon 4% basophile, 55% neutrophile, 41% Lymphocyten. 22. 1. Temperatur und Puls unverändert. Pat. vollkommen reaktionslos und sehr unruhig. Leib meteoristisch aufgetrieben. Leukocytenzahl 1400, davon 48% Lymphocyten. Rapider Verfall. Trachealrasseln. Tod gegen Abend.

*Leichenbefund:* Neben allgemeinen Ikterus und 300 ccm Ascites starke allgemeine Arteriosklerose, besonders der Kranz- und Basalgefäße, mit Schwielenbildung im Herzmuskel und einem kleineren braunen Erweichungsherd im linksseitigen zentralen Grau; Lungenödem. Bronchopneumonien in beiden Unterlappen mit fibrinöser Pleuritis links, Tracheobronchitis, Säbelscheidentrachea; geringe Pyelitis beiderseits.

*Leber* (s. Abb. 1). 1940 g. 26=23=9 cm, von vermehrter

Konsistenz. Ränder stumpf. Kapsel stellenweise trüb und verdickt; ganz gleichmäßig übersät von stark prominenten, erbsengroßen, manchmal wenig kleineren und größeren rundlichen, gegen die

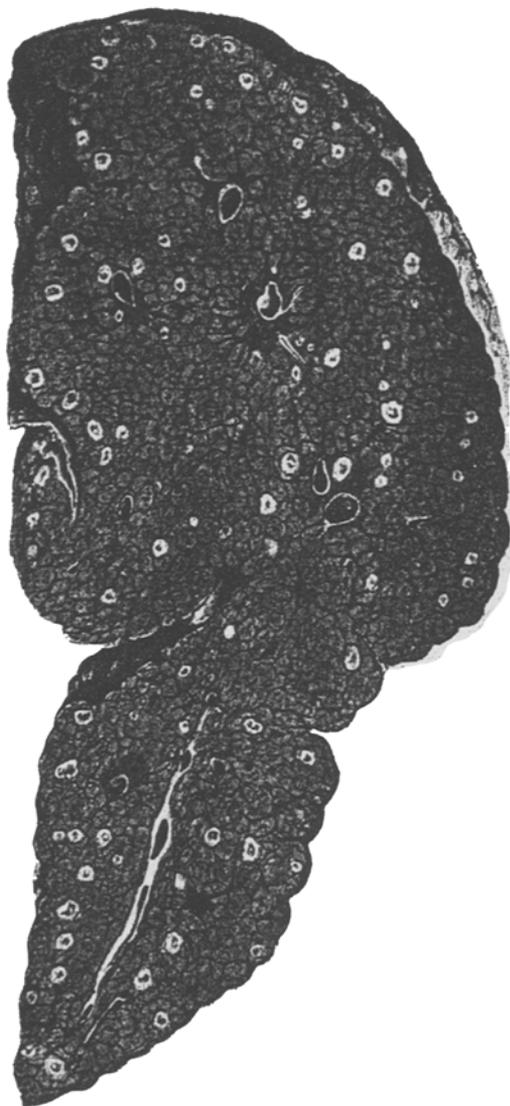


Abb. 1. Leber mit pseudotuberkulösen Knötchen von Fall 2.

Umgebung scharf abgesetzten, weichen, zentral eingedellten, gelblichgrauen Herden. Auf der ausgesprochen rostbraunen Schnittfläche diese Herde in gleicher Anzahl und Größe, etwa 80–100 auf dem größten Querschnitt. Manche in ihrem Zentrum erweicht und zerfallen; beim Abstreifen mit dem Messer bleibt in ihrem Zentrum eine kleine Delle zurück. Schnittfläche der Leber unregelmäßig gefeldert; sie zeigt ein Netz braunroter Bindegewebszüge, zwischen denen kleinere und größere, hellere Körner von Lebergewebe über das Niveau vorspringen.

Im Stamm der Pfortader und in ihren größeren Ästen an der Innenfläche bläulich- und gelblichweiße, trübe, leicht erhabene Streifen und Flecken von rundlicher oder unregelmäßig eckiger Gestalt, bisweilen durch feine gleichbeschaffene Streifen netzartig verbunden.

Lymphknoten des Portalringes und am Pankreaskopf vergrößert, weich, auf dem Durchschnitt breiig und rostbraun. Fast ebenso mesenteriale, paraaortale und mediastinale Lymphknoten.

*Milz:* 700 g, 19=12=5 cm. Kapsel glatt, gespannt. Auf der bordeauxroten Schnittfläche Pulpa breiig und zerfließlich und mit dem Messer abstreichbar. Gewebszeichnung nicht zu erkennen.

Schleimhaut des Darmes von schmutzig braungrauer Farbe, auf der Faltenhöhe leicht gerötet; Zotten plump. Im Ileum ganz vereinzelte oberflächliche bis linsengroße, außerhalb der *Peyerschen* Plaques gelegene Substanzverluste. Im Colon ascendens spärliche kleine punkt- und flächenförmige submuköse Blutungen.

Pankreas von eigenartig braunem, rostfarbenem Aussehen.

Der erste Eindruck, der bei der makroskopischen Betrachtung der Leber während der Sektion gewonnen wurde, war der, daß es sich um eine grobknotige noduläre Tuberkulose, die sogenannte „Röhrentuberkulose der Leber“, um cholangitische oder pylephlebitische Leberabszesse oder um Krebsmetastasen, für die besonders die nabelförmige Einziehung der Knoten an der Oberfläche zu sprechen schien, handeln könnte. ohne daß man sich jedoch für das eine oder das andere hätte mit Sicherheit entschließen können. Da man erst von der histologischen Untersuchung einen sicheren Aufschluß erwarten konnte, mußte die Diagnose des Falles zunächst in der Schwebe bleiben. Aus äußeren Gründen konnte eine Abimpfung und Anlegung einer Kultur nicht vorgenommen werden, was um so bedauerlicher war, als in den mit möglichster Beschleunigung hergestellten mikroskopischen Schnitten in verhältnismäßig großer Menge gramnegative, vielfach in kleinen Häufchen zusammenliegende, zum Teil etwas körnige, mehr an Kokken erinnernde Stäbchen vorhanden waren.

*Histologische Untersuchung* nach Härtung in Formalin und Alkohol an Paraffinschnitten.

*Leber* (s. Abb. 2): Knötchen teils inter-, teils intralobulär gelagert; vielfach konfluieren benachbarte, an anderen Stellen noch durch schmale Züge intakter Leberzellen voneinander getrennte Herde, so daß traubenförmig angeordnete Komplexe entstehen. Sie zeigen alle einen stets wiederkehrenden konzentrischen Aufbau: An der Peripherie des Knötchens sieht man strangförmig um den Krankheitsherd zusammengedrückte Leberzellen, auf die nach innen zu eine Schicht stark dissoziierter Leberzellen mit nur wenig oder gar nicht gefärbtem Kern und großen Vakuolen im Protoplasma folgt. An diese Schicht schließt sich eine zellreiche Zone an, die eigentlich als Wall des Knötchens zu betrachten ist, bestehend aus kleinen runden Zellen mit pyknotischem Kern, an Lymphocyten erinnernd, neben anderen,

mehr oviden mit blassem, bläschenförmigem Kern und noch anderen, dunkler tingierten ein- und mehrkernigen großen Zellen, die von einigen Autoren als Riesenzellen angesprochen wurden, nach *E. Fraenkel* Abkömmlinge von Leber- oder *Kupfferschen Sternzellen* darstellen. Besonders auffällig ist hier das auch schon von anderen Autoren betonte Fehlen von gelapptkernigen Leukocyten und Plasmazellen. Darauf folgt eine Schicht von Zellen mit verschiedenen Stadien und verschiedenen Formen des Kernzerfalles neben fast vollständig zerfallenen Leberzellen und Zellen



Abb. 2. Knötchen von Abb. 1 bei schwacher Vergrößerung.

in totaler Nekrose; dazwischen kranzartig nebeneinander gelagerte Bakterienhäufchen, die manchmal einen fast geschlossenen Ring innerhalb dieser Schicht des Knötchens bilden. Im Zentrum des Knötchens Zellschollen, Chromatinbröckel und spärliches grob- und feinkörniges Pigment in einer bei Hämatoxilin-Eosin-Färbung blaßrötlich-violett gefärbten Grundsubstanz.

Bei Anwendung der Bakterienfärbemethoden an Schnittpräparaten stellen sich die Bakterien als kurze plumpe, an den Ecken abgerundete und daher kokkenähnliche Stäbchen dar; häufig sind beide Pole etwas stärker gefärbt als das Mittelstück, so daß sie bipolargefärbten oviden Stäbchen ähnlich sehen. Sie liegen zu dichten Haufen und Bündeln vereinigt; je dichter sie zusammenliegen, um so kleiner erscheinen sie, bisweilen direkt kokkenartig, während an den mehr isoliert liegenden Exem-

plaren die Stäbchennatur deutlich zutage tritt. Stellenweise liegen sie intracellulär; die betreffenden Zellen erscheinen dann schattenhaft und mehr oder weniger vollständig nekrotisch. Die Bacillen färben sich leicht mit den gewöhnlichen wässerigen Anilinfarbstoffen, besonders mit alkalischem Methylenblau und Gentianaviolett; die anschaulichsten Bilder erhält man bei Färbungen nach *Pappenheim*, nur ist darauf zu achten, daß die Schnitte nicht zu lange in Alkohol verweilen, da hier die Bacillen ihre Farbstoffe leicht abgeben. Der Gramfärbung gegenüber verhalten sie sich negativ.

Das histologische Bild des übrigen Lebergewebes erinnert, wenn man zunächst von einem ungeheuren Reichtum an Pigment absieht, an das der *Laennec'schen* Cirrhose: Schwund und Zerstückelung des Parenchyms durch scheinbar gewuchertes Bindegewebe mit Bildung von Pseudoacini. Man sieht solche mit mehreren eng zusammengedrängten Zentralvenen, andere mit exzentrisch gelagerter Zentralvene, wieder andere, bei denen die venösen Abflußwege ganz an die *Glissonsche* Scheide heranrücken, oder mit ihr in gemeinsame Narben eingeschlossen sind. Daneben sieht man Acini, denen die radiäre Anordnung der Balken und eine Zentralvene fehlt und an deren Zellen eine beträchtliche Volumendifferenz auffällt mit abnorm großen und hellprotoplasmatischen Leberzellen zwischen kleineren und granulierten, wie sie *Kretz* „als Beginn der Zellwucherung in einem atrophischen Läppchen“ bezeichnet hat; sie enthalten auffallend wenig Pigment. Die in ihrer Struktur so veränderten Lobuli werden von einem Zellen- und gefäßreichen Bindegewebe umschlossen, vielfach auch durchwachsen. Darin liegen zahlreiche lichtunglose Doppelreihen von niedrigen Epithelien, die in wechselnder Häufigkeit die cirrhotischen Narben durchsetzen.

Das Auffälligste ist aber der ungeheure Reichtum an Pigment. Dasselbe findet sich besonders vermehrt in dem Bindegewebe und in den Leberinselresten, die zwischen den Bindegewebszügen eingestreut sind. Die noch unveränderten Leberinseln sind von der Pigmentierung relativ weniger getroffen. Sehr reich an grobkörnigem Pigment sind die *Kupfferschen* Sternzellen, während die Leberzellen dicht erfüllt sind von einem feinkörnigen Pigment, das häufig axial in den Zellen liegt. Pigmentierung der peripherischen Anteile der Lobuli ist relativ reichlicher als die derer im Zentrum. Sehr intensiv mit ganz feinkörnigem Pigment imprägniert sind die Gallengangsepithelien. Manchmal ist ihre Pigmentierung so reichlich, daß ihre feinere Struktur nicht erkannt werden kann. Das zerstreut im Bindegewebe liegende Pigment besteht aus groben Schollen, bei denen es sich nicht entscheiden läßt, ob es an zellige Elemente des Bindegewebes gebunden ist, oder ob es zwischen den einzelnen Fasern und Zellen in den Saftspalten liegt.

Zur Darstellung des Hämofuscins benutzte ich die von *Mallory* angegebene Methode, bei der das Hämofuscin nach Ferrocyankali-Salzsäurevorbehandlung und Nachfärben mit 1%igem alkoholischen basischen Fuchsin als feinste, leuchtend rote Tröpfchen erscheint. Es findet sich besonders reichlich in den Mediamuskelnzellen von interlobulären Arterien und Venen, spärlicher in den Adventitiaspindelzellen, vereinzelt in Kapselspindelzellen und einigen interlobulären Bindegewebszellen. Da bei Anwendung dieser Methode die hellrot gefärbten Erythrocyten sich scharf gegen die dunkelrot-violett gefärbte Grundsubstanz absetzen, ist es möglich, an den so gefärbten Schnitten gleichzeitig die Aufnahme von roten Blutkörperchen in Sternzellen und Leberepithelien zu beobachten; dasselbe wurde auch an nach Gfemsa gefärbten Schnitten von in Alkohol fixiertem Material untersucht. Dabei zeigte sich, daß kaum eine *Kupffersche* Sternzelle angetroffen wird, die nicht eine oder mehrere Erythrocyten oder deren Trümmer enthält, während sich dieses mit Sicherheit an Leberepithelien in mehreren Präparaten nicht auffinden läßt.

In der Milz (s. Abb. 3) zahlreiche Herde von der Größe eines Miliartuberkels, unregelmäßig begrenzt; vorzugsweise in der Pulpa, oft dicht an die Lymphknoten heranreichend und die umgebenden Pulpazellen zusammendrängend, von einer

nekrotischen Randzone umgeben, sonst zeigen sie, nur in kleinerem Ausmaß, den gleichen Aufbau wie die Herde in der Leber. Auch hier die Bakterien in kleinen Häufchen zusammenliegend am Rande des nekrotischen Zentrums. Im übrigen zeigt die Milz neben dem Bild der Stauungsblutüberfüllung eine Verbreiterung der Bälkchen und besonders auch des perivascularären Gewebes in den Bälkchen. Die Lymphknötchen sind nur spärlich vorhanden und bestehen in der Mitte vorwiegend aus Lymphocyten, an den Rändern aus größeren Zellen mit Mitosen und

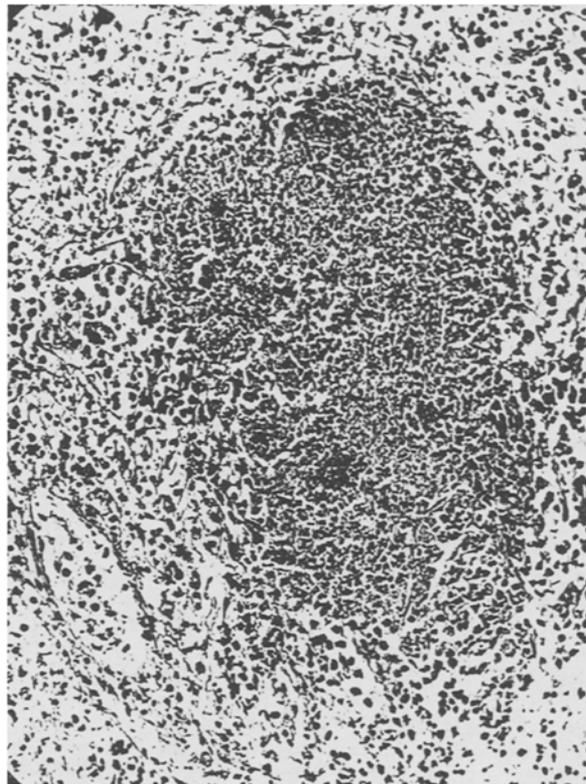


Abb. 3. Pseudotuberkulöser Herd in der Milz von Fall 2.

Übergängen zu Plasmazellen. Die von den Knötchen freie Pulpa ist sehr blutreich und aufgewühlt, so daß die Zellen weit auseinander liegen. Spärliche, vorwiegend grobkörnige Hämosiderinablagerung in den Reticuloendothelien der Pulpa und in einzelnen Reticulumzellen der Lymphknötchen, reichlicher in den Kapselspindelzellen, mehr diffus in den Trabekeln. Bei Anwendung der Perl- und Turnbull-Blaureaktion zeigt sich, daß durch die Turnbull-Blaureaktion bedeutend mehr Hämosiderin dargestellt wird. Ein feinkörniges, eisenfreies Pigment in den Muskelzellen der Bälkchen und Kapsel, sowie in den Muskelzellen der Media und Adventitia von Arterien; bei einfacher Carminfärbung erscheint es hellgelb, mit basischem Fuchsin färbt es sich leuchtend rot, mit Nilblau bläulich bis bläulichgrün, während es sich dem Sudan gegenüber negativ verhält.

Im Pankreas Pigmentreichtum ebenso hochgradig wie in der Leber. Auch hier ist es auf Parenchym und Interstitium gleichmäßig verteilt: feinkörnig in den Epithelien der Drüsen und der Ausführungsgänge, mehr grobkörnig in den intertubulären Bindegewebszellen. Auffallend wenig pigmentiert die *Langerhansschen* Inseln, die sich dadurch scharf von der Umgebung abzeichnen, sonst aber unverändert erscheinen. Eisenfreies Pigment mehr herdförmig in den glatten Mediamuskelfasern und Adventitiaspindelzellen von intertubulären Arterien, weniger von Venen.

*Pfortader*: Muskelbündel durch breite, kernarme Bindegewebslagen, die auch vielfach in die Muskelbündel selbst zwischen die einzelnen verschmälerten Muskelzellen eindringen, auseinander gedrängt. Auch in der Intima vermehrtes Bindegewebe. In der Media scharf begrenzte homogene Abschnitte, die sich an der Peripherie mit Hämatoxin diffus bläulich anfärben.

*Niere*: In zahlreichen Capillaren, insbesondere in zahlreichen Glomeruluschlingen, wurstförmige, gelegentlich verästelte Massen gramnegativer Bakterien, ohne irgendeine Reaktion von seiten des umgebenden Gewebes. Hämosiderin nur in Form einzelner feiner Körnchen in wenigen Epithelien der *Henleschen* Schleife.

*Magen*: Es wurde ein Stück untersucht, das eine schon bei der Sektion als solche angesprochene Nebenpankreasbildung enthielt. Während der Magen nur ganz vereinzelt Körnchen eisenpositiven Pigmentes in einigen Drüsenepithelien, dagegen eine stärkere Einlagerung eisennegativen braunen Pigmentes in den glatten Muskelfasern der Muscularis mucosae aufweist, setzt sich das Nebenpankreas nach Anwendung der Eisenreaktion schon makroskopisch am Schnittpräparat deutlich blau gegen die Umgebung ab. Mikroskopisch zeigt es einen vollständigen Organcharakter mit Pankreasdrüsen und Ausführungsgängen, ohne *Langerhanssche* Inseln mit einer ganz dem Hauptorgan entsprechenden Pigmentierung.

*Darm*: Gleichmäßige Hyperämie und Ödem aller Schichten. An manchen Stellen ist das Oberflächenepithel nekrotisch. An den Follikeln und *Peyerschen* Plaques die gleichen Veränderungen wie an den mesenterialen und portalen Lymphknoten (siehe dort), in den Zellen der Längsmuskelschicht reichlich eisenfreies braunes Pigment.

In den mesenterialen und portalen Lymphknoten, in gleicher Weise auch in den Follikeln und *Peyerschen* Plaques des Darmes Herde aus schlechtgefärbten mononucleären Rundzellen, Kerntrümmern und koagulierten fibrinösen Massen, oft von einem schmalen Nekrostreifen eingeschlossen, in denen die oben beschriebenen gramnegativen Stäbchen zu größeren Häufchen angeordnet liegen. Schwellung und Wucherung der Endothel- und Reticulumzellen, die aus ihrem Verband gelöst sind und oft in großer Zahl frei im Lumen der Lymphräume liegen. Follikel klein und weit voneinander abstehend. Keimzentren spärlich. Markstränge schmal, oft nur auf wenige Zellreihen verringert. Zwischenwände aus zarten und derben Fäserchen und Fasern zusammengesetzt, oft verflochten und kleine Knäuel bildend. Am auffälligsten jedoch die hochgradige körnig schollige Hämosiderinablagerung, vorwiegend in den Reticulumzellen; am stärksten in den portalen Lymphknoten, die nach kurzer Zeit im Schnittpräparat eine tiefdunkelblaue Eisenreaktion geben. In den paraaortalen und mediastinalen Lymphknoten Pigmentierung geringer, aber immer noch deutlich. Bakterien oder Nekroseherde hier nicht aufzufinden. In allen Lymphknoten eisenfreie braune Pigmentierung, manchmal reichlicher, manchmal spärlicher, der glatten Muskelfasern von Arterien und Venen und einzelner Bindegewebszellen.

In den Speicheldrüsen feinkörnige Hämosiderinablagerung in den Drüsenepithelien und in den intertubulären Spindelzellen, eisenfreies braunes Pigment in den glatten Muskelfasern von interacinösen Arterien.

Auch in diesem zweiten Falle handelt es sich um eine ganz unter dem Bilde eines Typhus verlaufende, in 10 Tagen zum Tode führende

Erkrankung. Auch hier ließen die Verlauferscheinungen, die Vorstopfung im Beginn und die Durchfälle im weiteren Verlauf der Erkrankung, die hohe Continua, die Milz- und Leberschwellung, die positive Diazo-Reaktion, die Leukopenie mit relativer Lymphocytose und Aneosinophilie und die gegen Ende mehr und mehr zunehmende Benommenheit an einen Typhus denken. Was aber die Kliniker bewegen haben mag, von dieser Diagnose Abstand zu nehmen, war wohl der negative Ausfall der Blutkulturen und der *Gruber-Vidalschen* Reaktion, das Fehlen der Roseolen und der gegen Ende der ersten Woche auftretende Ikterus mit positiver Urobilin- und Urobilinogenreaktion im Harn. Der Leber- und Milztumor, die Durchfälle und Delirien wurden dann auf eine Lebercirrhose, das Fieber auf die Lungenerscheinungen bezogen. Welcher Art diese Cirrhose hätte sein sollen, ist nicht angegeben; aber bei dem Bestehen einer beträchtlichen Lebervergrößerung, eines Milztumors, eines Ikterus ohne nachweisbaren Ascites hätte es sich dem klinischen Bild nach eher um eine hypertrophische als atrophische Cirrhose handeln müssen. In dieser Beziehung zeigt die 1940 g schwere Leber makroskopisch neben einer vermehrten Konsistenz und einer Höckerung der Oberfläche einen Umbau, bei dem die normale lobuläre Zeichnung einer pseudolobulären Platz gemacht hat; mikroskopisch finden sich an Stelle der in ihrer Struktur so typischen Lobuli Leberparenchyminseln von wechselnder Form und Größe, worin die Zentralvenen exzentrisch gelagert oder überhaupt nicht mehr erkennbar sind. Es sind größtenteils durch Regeneration neugebildete oder zum anderen Teil noch alte, aber in ihrem Bau veränderte Läppchen, die von einem zellen- und gefäßreichen Bindegewebe getrennt, vielfach auch durchwachsen werden. Darin liegen in verschiedener Menge neue Gallengänge und diesen ähnliche Gebilde, die als Pseudolobuli, Leberzellenschläuche und Pseudogallengänge bekannt sind. Dieses Bild, das ganz dem einer atrophischen oder *Laennecschen* Cirrhose entspricht, wird vervollkommenet durch eine Pfortadersklerose mit Ascites (300 ccm) und einem 700 g schweren Milztumor mit denen in der Leber gleichsinnigen Veränderungen. Diese werden jedoch in ein anderes Licht gerückt, wenn wir die gleichzeitige Speicherung von Pigment in der Leber und in den übrigen Organen betrachten. Wenn wir die diesbezüglichen oben ausgeführten Befunde hier noch einmal kurz zusammenfassen, so fand sich eine hochgradige Ablagerung eisenhaltigen Pigmentes in Leber, Milz und Lymphknoten, in den Epithelien des Pankreas und der Speicheldrüsen und in den interstitiellen Bindegewebszellen dieser Organe bei einem Freibleiben der Niere, neben einer großartigen Ablagerung eisenfreien braunen Pigmentes in den glatten Muskelzellen des Verdauungsschlauches und der Gefäßwände aller Organe; diese Kombination der Befunde beweist, wie auch im vorigen Fall, daß es sich hier um eine Hämochromatose, und zwar in Verbindung mit der Lebercirrhose um eine Pigmentcirrhose handelt.

Aber diese Lebercirrhose ist jetzt demnach nicht mehr ein selbständiges Krankheitsbild, sondern stellt nur mehr „einen Indikator, ein Symptom einer allgemeinen Erkrankung“ dar (*Rößle*). Da man sie den „angio-hämatotoxischen Cirrhosen“ zurechnen muß, wäre es nötig, etwas über die Art der präcirrhotischen Gewebsschädigung auszusagen. Aber in diesem Falle konnten Capillarschädigungen mit Aufnahme von Erythrocyten in die Leberepithelien, wie sie *Rößle* als präcirrhotischen Vorgang der angiohämatotoxischen Cirrhose fordert, nicht gefunden werden, sondern nur eine Phagocytose von Erythrocyten durch Sternzellen, die aber, da sie recht häufig ist, offenbar sogar nicht immer zur Hämosiderose gehört und auch beim hämolytischen Ikterus gefunden wird, nichts besagt. *Rößle* selbst gibt zu, daß eine Trennung der einzelnen Cirrhoseformen nicht immer leicht sei, da der cirrhotische Prozeß immer in bezug auf das Organ und auf die Narbenbefunde zu denselben Folgeerscheinungen führen müsse, gleichgültig, welches der ursprüngliche Angriffspunkt im Gewebe war. Der Vorgang der Erythrophagocytose kann eben, wie *Hueck* meint, und wie es an anderer Stelle schon erwähnt wurde, nur anfallsweise auftreten und schnell ablaufen, so daß wir in Fällen vollausgebildeter Cirrhose nichts mehr davon sehen.

Mit diesen Befunden einer Hämochromatose mit Lebercirrhose verbindet sich nun eine eigentümliche Herderkrankung, die in der Leber in Form erbsgroßer, geschwulstmetastasenähnlicher, graugelber, zentral erweichter Knötchen, in der Milz, dem lymphatischen Gewebe des Darmes und in den mesenterialen und portalen Lymphknoten nur als mikroskopisch sichtbare Herde auftritt und deren histologisches Bild auf der einen Seite einen durchaus einheitlichen und stets wiederkehrenden Bau aufweist, auf der anderen Seite keinem der bekannten Granulome entspricht: durch gramnegative Bacillen erzeugte Granulationsbildungen, die charakterisiert sind durch ein nekrotisches Zentrum mit reichlich Chromatinbröckeln und eine periphere Zone aus rundlichen, einkernigen Zellhaufen, Lymphocyten, Plasmazellen und gewucherten ortsansässigen Gewebszellen mit nur wenigen polynucleären Gebilden, zwischen denen in Häufchenform angeordnete, kurze, plumpe, an den Ecken abgerundete und daher kokkenähnliche Stäbchen liegen. Um mit Sicherheit hier von Pseudotuberkulose als Ursache sprechen zu können, wären bakteriologische Untersuchungen und Tierversuche nötig gewesen. Wenn ich es trotzdem tue, so bestimmt mich der gleich- und gesetzmäßige Aufbau dieser Knötchen und Herde und seine weitgehendste Übereinstimmung mit den in den Tierversuchen des ersten Falles erzeugten Knötchen und den Fällen des Schrifttums, die Morphologie und das färberische Verhalten der Bacillen, der Vergleich und die Übereinstimmung mit den Leberpräparaten und histologischen Bildern der Fälle von *Lorey* und *Roman*, von denen Herr Prof. *Ghon* mir in liebenswürdigster Weise ein Stück überließ, wofür ich ihm auch

an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aussprechen möchte. Ich komme bei der jetzt folgenden Besprechung der im Schrifttum niedergelegten Fälle darauf zurück.

Was zunächst das Wesen der Pseudotuberkulosebacillen anbetrifft, so beschränke ich mich darauf, anzugeben, daß die in Deutschland nach dem Vorschlage von *Eberth* mit dem Ausdruck Pseudotuberkulose belegte Erkrankung der Nager gleich ist dem von *Malassez* und *Vignal* als Tuberculosis zoogléique und von *Charrin* und *Roger* als Pseudotuberculosis bacillaire bekannten Leiden. In Deutschland ist es namentlich *A. Pfeiffer* gewesen, der eine umfassende Monographie „Über die bacilläre Pseudotuberkulose der Nagetiere“, Leipzig 1888, veröffentlicht hat, die auch heute noch als maßgebend gilt und auf die auch alle späteren Mitteilungen Bezug nehmen. Von späteren Verfassern erwähne ich besonders *Delbanco*, *Kutscher*, *Bongert* und *Seifried*, bei dem auch das ausländische Schrifttum weitgehend berücksichtigt ist, die durch ihre Arbeiten jedem sich dafür Interessierenden einen guten Unterricht ermöglichen. Von den als Pseudotuberkuloseerkrankung bei Menschen beschriebenen Fällen sind neben den oben angeführten Fällen von *Schmorl* die von *Lorey*, *Roman*, *Saisawa*, *Albrecht* und *Hayem* als solche von Erkrankungen bei Erwachsenen, die von *Fraenkel*, *Wrede*, *Henle* und *Schwarz* bei Kindern zu erwähnen.

Fall *Lorey*: 53 jähriger Mann, mit Fieber, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, ohne Erbrechen und Schüttelfrösten erkrankt, wozu später hohes kontinuierliches Fieber, Durchfälle, Bronchitis, Schwellung von Milz und Leber, positive Diazo-Reaktion und Benommenheit hinzutrat und die Ähnlichkeit mit dem klinischen Bild des Unterleibstypus vervollständigten. Zahl der Leukocyten 7200. Am 7. Krankheitstage Gallefarbstoffreaktionen im Urin positiv, am 11. Tage deutlicher Ikterus. Am 13. Krankheitstage Tod. *Sektion*: Diffuse Rötung der Schleimhaut des gesamten Darmes. Leber durchsetzt von in der Mehrzahl etwa erbsengroßen, graugelben, im Zentrum erweichten Knötchen, eigenartig braunes, rostfarbened Aussehen des Pankreas, der portalen und am Pankreaskopf gelegenen Lymphknoten und der Leber. Aus Blut, Milz, Leberabscessen und der Gallenblase ein gramnegatives Stäbchen gezüchtet, das mit einem während des Lebens aus dem Blut gezüchteten übereinstimmte und auf Grund der angestellten Tierversuche alle Merkmale des Pseudotuberkulosebacillus der Nagetiere besaß, wenngleich *Lorey* ihn auch nicht mit Bestimmtheit als einen solchen bezeichnet. Von diesem Fall wurden Leber, Pankreas und ein Stück Darm in der Sammlung aufbewahrt. Ich habe jetzt nach 19 Jahren diese Organe noch einmal histologisch untersucht und in der Art des Aufbaues der Knötchen, der Menge und Anordnung der in ihnen enthaltenen Bakterienhäufchen in der Leber, in der Menge und Lokalisierung des vorhandenen Hämosiderins und eisenfreien braunen Pigmentes in Leber, Pankreas und Darm eine so weitgehende Übereinstimmung mit den Befunden bei meinem zweiten Fall gefunden, daß ich auf ihre Wiedergabe verzichten kann und auf die obigen verweise. Wenn *Lorey* von den Leberabscessen berichtet, daß das nekrotische Zentrum mit Kerntrümmern von einer Zone umgeben sei, in der die Leukocyten überwogen, so muß ich ihm hierin widersprechen; ich habe sie gerade nach Durchsicht einer größeren Reihe von Präparaten immer wieder beim Aufbau der Knötchen völlig vermißt. Im übrigen zeigt die Leber, die 3700 g wog, einen deutlichen Umbau mit einer Bildung von Pseudoacini, die von einem zell- und gefäßreichen Binde-

gewebe umspinnen, vielfach auch durchsetzt werden. Der Grad der Cirrhose erreicht jedoch nicht den meines zweiten Falles, was sich auch in einer geringeren Höckerung der Oberfläche zeigt.

Fall *Roman*: 76 jähriger Mann, am 11. Krankheitstage hoch fiebernd, delirierend, sterbend in das Krankenhaus aufgenommen, mit Gelbsucht, Schwellung von Leber und Milz; Leukocytenzahl 6800. Tod am nächsten Tage. Die bei der Sektion aus Leber und Milz gezüchteten Bakterien gramnegativ, entsprechen kulturell und den Tierversuchen nach dem Pseudotuberkulosebacillus. Leber 3400 g schwer, durchsetzt von zahlreichen, im wesentlichen mit den meines 2. Falles übereinstimmenden Knötchen, die auch histologisch und hinsichtlich des Spaltpilzbefundes sich kaum von ihnen unterschieden, wie sie durch Untersuchung eines mir freundlichst von Prof. *Ghon* überlassenen Leberstückes feststellen konnte. Daneben zeigte die Leber eine ausgedehnte cirrhotische Veränderung mit vollständigem Umbau und Zeichen von reichlicher Regeneration. Die gewucherten Gallengänge beherrschten oft das Bild des Gewebes um die Pseudoacini. Allenthalben innerhalb der Parenchymzellen der Pseudoacini, aber besonders in dem sie umschürenden Bindegewebszügen ungeheure Massen eisenhaltigen Pigmentes in groben Klumpen und Schollen zwischen den Zellen sowohl, als auch innerhalb derselben. Sonstige für Hämochromatose sprechende Befunde: Mediastinale Lymphknoten auf dem Durchschnitt rostbraun, breiig erweicht; ebenso Gekröse-, paraaortale und portale Lymphknoten; im Darm grobes, körniges und scholliges, goldgelbes Pigment in den atrophischen Muskelschichten innerhalb der Fasern und zwischen denselben.

*Albrecht* untersuchte ein Darmstück mit Follikelschwellung, Geschwürsbildung und käsig eitrigen Abscedierungen in den zugehörigen Gekröselymphknoten, das bei einem 15 jährigen Schüler unter der Diagnose Appendicitis gefunden worden war. Sonstige klinische Angaben fehlen; der Patient soll die Krankheit überstanden haben und genesen sein. Direkte Züchtung von Krankheitserregern mißlang, dagegen führte Verimpfung des Absceßinhaltes bei ein m der zwei Meerschweinchen nach 10 Tagen zu typischer Pseudotuberkulose. Auffällig ist hierbei, daß die sonst so leicht züchtbaren Bacillen kulturell nicht unmittelbar nachweisbar waren. Unter diesen Umständen ist es jedenfalls nicht mit Sicherheit zu entscheiden, ob die Pseudotuberkulosebacillen im Ausgangsmaterial enthalten, oder ob das Versuchstier an spontaner Pseudotuberkulose erkrankt war. Dieser Fall wird im Schrifttum als einwandfreier Fall geführt, trotzdem er eine Reihe von Lücken aufweist, was um so bedauerlicher ist, als er den einzigen bekannt gewordenen Fall von geheilter Pseudotuberkulose darstellen würde. Für unsere Betrachtungen scheidet er jedenfalls aus, da über die Leberveränderungen nichts ausgesagt werden kann.

Fall *Saisawa*: 21 jähriger Mann, unter den Erscheinungen einer Angina erkrankt. Krankheitsdauer etwa 11 Tage, Continua um 40°, Puls um 120, Meteorismus, Milz- und Leberschwellung, Ikterus am 5. Krankheitstage, zu Beginn der Krankheit Verstopfung, später Durchfälle, positive Eiweiß-, Gallefarbstoff- und Diazo-Reaktion im Harn, negative *Vitalsche* Reaktion und gegen das Ende zunehmende Trübung des Bewußtseins. Am 10. Krankheitstage Blutkultur; durch ihr kulturelles Verhalten und durch die an Nagetieren angestellten Tierversuche erweisen sich die gezüchteten Bakterien einwandfrei als Pseudotuberkulosebacillen. In Leber und Milz makroskopisch, in den mesenterialen Lymphknoten und im lymphatischen Gewebe des Darmes mikroskopisch sichtbare Herde mit einem nekrotischen Zentrum und einem peripheren Wall von Granulationsgewebe und mononucleären Rundzellen und lymphoiden Zellen. Von Angaben, die auf eine bestehende Hämochromatose hinweisen könnten, findet sich nur die, daß die Leber vergrößert und gelblich-bräunlich, die Milz tief bräunlichrot gewesen sei.

Fall *Hayem*: Junger Mann, unter gastroenteritischen Symptomen nach 23 Tagen gestorben. Hauptscheinungen Erbrechen, Durchfälle und subnormale Temperaturen. Bräunliche, in den letzten Tagen zunehmende Hautfärbung. *Leichenbefund*:

Linke Nebenniere verkäst, Lymphknötchen und *Peyersche* Haufen geschwollen. Aus Blut, Nebenniere, Darm und Milz gezüchtete grampositive Bakterien erzeugten bei Tierversuchen mit Meerschweinchen käsige Herde in Leber und Milz. Nach *Hayems* Ansicht stimmt der von ihm gefundene Bacillus mit dem überein, den *Charrin* und *Roger* bei der Pseudotuberkulose der Nager gefunden haben.

Fall *Wrede*: Frühgeborenes Kind, 35 p. p. verstorben, submiliare Knötchen im Rachen und im Verlauf der Speiseröhre, in beiden Nebennieren und Leber, in Lunge nur ganz vereinzelte Stippchen. Die aus der Leber gezüchteten Krankheitserreger erwiesen sich als grampositive Bacillen, die bei jedem Infektionsmodus für die bekannten Nager pathogen waren und eine besondere Neigung zur Knötchenbildung in Nebennieren und Leber zeigten.

Fall *Henle*: Zwillinge, und zwar ein 10 Tage alt gewordenes Mädchen und den am 11. Tage verstorbenen Bruder. *Henle* berichtet nur über den Befund bei dem schwererkrankten Mädchen: Umschriebene eitrige Meningitis mit miliaren Knötchen, kleines Geschwür im Magen und miliare und größere, manchmal im Zentrum erweichte Knötchen in der Leber, histologisch miliare Nekrosen mit massenhaft kleinen, grampositiven Bacillen. Züchtungsversuche fehlen. Während *Henle* selbst eine Identität dieser Bacillen mit den wiederholten beschriebenen Bacillen der Pseudotuberkulose wohl für möglich hielt, schließlich aber doch zu einem ablehnenden Urteil kam, glaubt *Fraenkel* auf Grund seiner Beobachtungen diese Fälle den Fällen von Pseudotuberkuloseerkrankung bei Menschen zurechnen zu müssen.

Die drei Fälle von *Fraenkel* betreffen einige Tage nach der Geburt verstorbene Kinder, bei denen sich in der Leber und Milz, bei einem auch in der Lunge, zahlreiche, bis stechnadelkopfgroße, graugelbliche, durch grampositive Bacillen erzeugte Herdchen fanden. *Fraenkel* glaubt, daß die Erkrankung bei Säuglingen häufiger vorkommt, als angenommen wird, und er empfiehlt daher bei allen Erscheinungen von Lebensschwäche zeigenden Kindern in den ersten Tagen p. p. systematische Blutuntersuchungen vorzunehmen. Der Umstand, daß sich unter den von der Erkrankung ergriffenen Kindern bei *Henle* und ihm, insgesamt also 2mal Zwillinge befunden haben, die gleichzeitig oder kurz nacheinander starben, dränge den Gedanken an ein und dieselbe Infektionsquelle auf, und er glaubt daher, daß sich in solchen Fällen die Pseudotuberkulosebacillen in den unteren Geburtswegen aufhielten und beim Durchtritt des Kopfes in die Mundhöhle der Neugeborenen gelangten.

Bevor ich auf eine Besprechung dieser Fälle eingehe, und sie mit den meinigen vergleiche, ist es nötig, auf die Ansichten von *Schwarz*, der sich in letzter Zeit mit der Frage der miliaren Nekrosen der Leber von Säuglingen beschäftigt hat, kurz einzugehen. Bei den Beobachtungen von *Schwarz* an 3 Säuglingen ließ sich nur einmal ein grampositiver Bacillus züchten, der im Tierversuch wirksam war. In seinem zweiten Falle fand *Schwarz* nur ganz spärliche Keime bei bakterioskopischer Betrachtung; und die dritte seiner Beobachtungen ließ nur unklare argentophile „Stäbchen“ erkennen, die *Schneider* zuerst in den Lebernekrosen kleiner Kinder gefunden hat. Allein Vergleichsuntersuchungen von andersartigen, durchaus unspezifischen, nekrotischen Gewebsarten, z. B. bei Niereninfarkten oder bei Lungengangrän, ließen dieselben Bilder argentophiler Stäbchen erkennen. *Schwarz* spricht daher diesen argentophilen Formungen den Charakter von Mikroben ab und nimmt an, man habe es mit Zellabkömmlingen zu tun, die bei der Auflösung von Gewebsteilen im Nekrosebereich zur Geltung kommen. Nun wurden durch

Arbeiten von *Schneider* und *Kantschewa* bei Säuglingen miliare Leberknötchen mit zentraler Nekrose näher studiert, nachdem schon *Kaufmann* und *Amsler* ähnliche oder vielleicht analoge Beobachtungen gemacht hatten. Die Reihe dieser Beobachtungen ließ zwar eine morphologische Ähnlichkeit erkennen, aber sie blieb ätiologisch unklar. *Schwarz* meint nun auf Grund seiner menschlichen und seiner vergleichenden Tierversuche über solche Lebernekrosen, daß auch diese Fälle ohne gelungenen Bakteriennachweis zum Heer der pseudotuberkulösen Lebererkrankungen gehören. Die Fälle mit positivem Bacillenbefund stammten von Neugeborenen innerhalb der ersten Lebenstage. Alle anderen Fälle dagegen, bei denen Bacillen nicht nachweisbar waren, betrafen Säuglinge zwischen 2—14 Monaten. Wenn man, wie es auch von einer Reihe anderer Forscher geschieht, in dem Geburtsvorgang eine der wahrscheinlichsten Quellen der Infektion sieht, so handle es sich bei den Fällen mit positivem Bacillenbefund eben um die beginnenden Stadien einer Infektion, während bei den älteren Säuglingen nur die Ausgangsstadien dieser bacillären Nekrosen angetroffen würden, in denen die Bakterien geschwunden seien. Nun ist es von den Pseudotuberkulosebacillen bekannt, daß ihr Nachweis in Schnittpräparaten bei akut verendeten Tieren, bei denen die makroskopischen Veränderungen oft nicht so typisch ausgeprägt sind, stets und leicht gelingt. Auch in dem flüssigen Inhalt der Knötchen lassen sich die Bacillen, meist haufenförmig angeordnet, in der Regel nachweisen. In chronischen Fällen dagegen, hauptsächlich in den käsig-nekrotischen Bezirken in der Leber und Milz, sind die Erreger meistens nicht oder nur ganz vereinzelt auffindbar, obwohl das Material noch seine volle Virulenz besitzt (*Pfeiffer, Nocard, Preisz, Delbanco*). Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, daß der Pseudotuberkulosebacillus besonders bei langsamem Verlauf der Erkrankung seines Aufnahmevermögens für Anilinfarbstoffe — ähnlich wie der Rotzbacillus — völlig verlustig gehen kann. Ich glaube daher, *Schwarz* darin beipflichten zu müssen, die Fälle von *Kaufmann, Amsler, Schneider* und *Kantschewa* doch wohl vom Gesichtspunkt der Pseudotuberkulose aus zu beurteilen. Da die Klärung solcher Fälle nur durch Anwendung des bakteriologischen Kulturverfahrens an Leichenmaterial und nachfolgende Tierversuche zu erbringen ist, ist es notwendig, bei ähnlichen Beobachtungen der Folgezeit sie in Anwendung zu bringen; ich glaube, daß dann ein größerer Teil im Einzelfall nicht zu klärender Befunde von nekrotischer Herdbildung in der Leber von Neugeborenen und jungen Kindern in ursächlicher Beziehung seine Aufklärung erfährt, wenn man auch nicht für alle in den Pseudotuberkulosebacillen den Erreger zu suchen haben wird.

Wenn wir nun nach dieser kurzen Abschweifung an einen Vergleich der im Schrifttum niedergelegten Fälle untereinander herangehen, so fällt sofort auf, daß es sich in den Fällen der Kinder und im Falle *Hayem*

um grampositive, in den anderen Fällen der Erwachsenen um gramnegative Erreger handelt. Diesen Unterschied versucht *Wrede* so zu erklären, daß er, gestützt auf die Angaben anderer Autoren, die Umwandlung eines gramnegativen in einen grampositiven Bacillus für denkbar hält, obwohl er selbst bei Nachprüfung der Angaben jener Autoren nur negative Ergebnisse hatte. *Fraenkel* glaubt, daß, wie es zwei Arten von Paratyphusbacillen gäbe, für die menschliche Pseudotuberkulose mindestens zwei scharf auseinanderzuhaltende Typen von Pseudotuberkulosebacillen in Betracht kämen. Tatsächlich aber finden sich im Schrifttum der Tiermedizin keinerlei Angaben über das Vorkommen von grampositiven Pseudotuberkulosebacillen, und in den Arbeiten aller Autoren, die sich mit der Pseudotuberkulose der Nagetiere eingehender befaßt haben, werden die Pseudotuberkulosebacillen als gramnegativ geführt. (Wenn sich bei *Gruber* im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie im Kapitel „Spezielle Infektionsfolgen der Leber“ die Angabe findet, *Saisawa* hätte durch den gekreuzten Immunisierungsversuch dargetan, daß grampositive und gramnegative Pseudotuberkulosebacillen in nächster Verwandtschaft ständen, und daß ihre Wirkung gleich ist, so muß ich dazu sagen, daß *Saisawa* bei seinen Versuchen fünf gramnegative Stämme benutzte, wie er selbst angibt.) Unter diesen Umständen ist es ein Widerspruch in sich, von einem grampositiven Typ des Bacillus pseudotuberculosis rodentium zu sprechen, wenn es ihn bei den Nagetieren überhaupt nicht gibt. Auch in ihrer Wirkung zeigen sie kein gleiches Verhalten, wie auch *Schwarz* es gezeigt hat: Die Säuglingsfälle sind dadurch gekennzeichnet, daß die Veränderungen neben der Leber und dem Darm auch stets die Nebennieren, daneben noch Rachen, Speiseröhre, Magen und Hirnhäute befallen können, während bei den Fällen von Erwachsenen ausschließlich Leber, Milz, Darm, mesenteriale und portale Lymphknoten befallen sind. Von den Beziehungen der Pseudotuberkulose zur Hämochromatose wird später die Rede sein. Nur das möchte ich vorwegnehmen, daß die Pseudotuberkulose der Erwachsenen stets mit einer Hämochromatose vergesellschaftet ist; ich habe aus diesem Grunde und nach dieser Richtung hin die in unserer Sammlung aufbewahrten Organe der drei Fälle von *Fraenkel* untersucht und konnte in der Leber und Milz und im Darm dieser Fälle keinerlei Veränderungen antreffen, die auch nur im entferntesten im Sinne einer Hämochromatose hätten gedeutet werden können. Auf der einen Seite wäre ein solches Vorkommnis bei Neugeborenen auch sehr unwahrscheinlich, auf der anderen Seite finden sich auch in den übrigen Fällen der Pseudotuberkulose der Kinder keinerlei Angaben, die dafür sprächen. *Schwarz* hat auf Grund vergleichender Studien aus dem Schrifttum und vergleichender Untersuchungen an dem von ihm gezüchteten Material die Vermutung ausgesprochen, daß die grampositiven „Pseudotuberkulosebacillen“ wohl in dieselbe Gruppe gehören, in die auch die Diphtherie-

und Pseudodiphtheriebacillen fallen, nämlich in die Gruppe der Corynebakterien. Was mir an seinen Tierversuchen besonders bemerkenswert erscheint, ist das, daß auch hier die herdförmigen Veränderungen, wie bei den Kindern, ausschließlich in der Leber und Nebenniere auftraten. An Hand eines Falles von herdförmigen Nekrosen in der Leber und Nebenniere einer erwachsenen Frau hat *Schwarz* dann gezeigt, daß diese pseudotuberkuloseähnlichen (um zu vermeiden, vor die Bezeichnung pseudotuberkulös noch ein pseudo- zu setzen) Veränderungen nicht nur bei Kindern, sondern auch beim Erwachsenen vorkommen kann; auch der Fall *Hayem* wäre diesen zuzurechnen. Und damit finden wir eine gute Erklärung dafür, daß dieser Fall *Hayem* mit grampositiven Erregern und einem der *Addisonschen* Krankheit ähnlichen Krankheitsbild so gar nicht, besonders auch nicht in seinem klinischen Verhalten, zu der durch gramnegative Erreger erzeugten Pseudotuberkulose der Erwachsenen paßte. Zusammenfassend können wir hier also sagen, daß trotz gewisser Übereinstimmung die durch grampositive Erreger erzeugten pseudotuberkuloseähnlichen Veränderungen in Leber und Nebennieren von Neugeborenen, jungen Kindern und Erwachsenen mit den durch die Pseudotuberkulosebacillen der Nagetiere gesetzten Veränderungen in Leber, Milz und Darm und ihren benachbarten Lymphknoten von Erwachsenen nichts zu tun haben. Vermutlich handelt es sich bei jenen Fällen um eine den Pseudodiphtheriebacillen nahestehenden Erreger, was aber an Hand weiterer Untersuchungen noch zu entscheiden bleibt.

Wenn wir nun nach Abzug dieser Fälle und des Falles *Albrecht* aus Gründen, die oben angegeben wurden, die übrig bleibenden Fälle miteinander vergleichen, so handelt es sich dabei um eine Erkrankung von 7 Männern in verschiedenem Alter mit einem dieses Leiden bestimmt charakterisierenden klinischen, bakteriologisch-serologischen und pathologisch-anatomischen Symptomenkomplex: Mit der nötigen, durch das bisher vorliegende, dürftige Material auferlegten Zurückhaltung kann man sagen, daß die Pseudotuberkulose des Menschen eine ausschließlich bei Männern vorkommende, in 10—17 Tagen zum Tode führende Erkrankung ist, die klinisch dem Bild des Typhus weitaus ähnelt, sich aber von ihm durch das Fehlen der Roseolen, der Gruber-Widalschen Reaktion und durch einen etwa am 5. Krankheitstage auftretenden Ikterus unterscheidet; bakteriologisch lassen sich gramnegative Bacillen züchten, die weder Gas, noch Indol bilden, Lackmusmolke trüben und bläuen und die bei Nagetieren nach jeder Art der Einverleibung zu einer auf die inneren Organe beschränkten Knötchenerruption führen, die an der Leber besonders ausgesprochen und mit dem als Pseudotuberkulose der Nager bekannten Krankheitsbild identisch ist. Der pathologisch-anatomische Befund ist von dem Stadium der Erkrankung abhängig: In fünf Fällen war es zur Entwicklung zahlreicher, durchschnittlich erbsengroßer, geschwulstmetastasenähnlicher, weißgelblicher, im Zentrum

erweichter Knötchen in der Leber gekommen; im Falle *Saisawa* fanden sich nur miliare Knötchen in der Leber, und in meinem ersten Falle lagen die Bacillen noch in großer Menge reaktionslos im Gewebe, ohne daß es erst zur Bildung solcher Herde gekommen wäre. Histologisch stellen die Knötchen Granulationsbildungen mit einer typischen Koagulationsnekrose im Zentrum dar, die durch die zusammengesinterten, sich mit Hämatoxylin intensiv färbenden kleinsten Körnchen und Bröckelchen von Chromatinbestandteilen innerhalb des nekrotischen Zentrums die größte Ähnlichkeit mit dem Aufbau der Rotzknötchen zeigen, sich von ihnen aber durch das Fehlen polymorphkerniger Leukozyten unterscheiden. Was für die Genese der Knötchen wichtig ist, und was auch beweist, daß der Befund an Knötchen wirklich von dem Stadium der Erkrankung abhängig ist, ist das, daß sich in einem Teil der Fälle neben Herden mit beginnender Zellanhäufung auch solche fanden, die nur aus nekrotischen Leberzellen und kleinen Bakterienhäufchen bestanden. Ein weiteres Merkmal dieser Granulationsbildungen und weiterhin ein Beweis dafür, daß sie auch tatsächlich durch die Pseudotuberkulosebacillen erzeugt werden, ist der Umstand, daß sich diese Bacillen in den Herden in großer Menge nachweisen lassen und stets in Häufchen, oft ringförmig angeordnet, am Rande des nekrotischen Zentrums zu finden sind. Die grundsätzlich gleichen Herde finden sich bei histologischer Untersuchung in der Milz, in den portalen und mesenterialen Lymphknoten und im lymphatischen Gewebe des Darmes. Was nun aber den pathologisch-anatomischen Befund besonders charakterisiert, ist die Vergesellschaftung dieser eigentümlichen Herderkrankungen mit einer allgemeinen Hämochromatose. Daß in den einzelnen Fällen tatsächlich eine Hämochromatose besteht, geht aus den makroskopischen und mikroskopischen Befunden eindeutig hervor; eine Ausnahme könnte der Fall *Saisawa* bilden, doch besitzen wir auch in diesem Fall deutliche Hinweise. Wie wir gesehen haben, daß die Entwicklung der Knötchen in der Leber und ihre Größe einem gewissen Stadium der Erkrankung entspricht, so zeigt sich auch, daß die Hämochromatose bei den einzelnen Fällen sich verschieden verhält. Nicht in bezug auf die Menge und Verteilung des Pigmentes; das würde es wohl auch nicht erlauben, auf ein verschiedenes Stadium einer Hämochromatose Rückschlüsse zu ziehen. Aber, wenn die Erkrankung der Leber auch nur eine Teilerkrankung im Rahmen der eines Systemes darstellt, an der sich allerdings der Prozeß am deutlichsten ausprägt, so erlaubt sie uns doch, gewisse Rückschlüsse, wenn auch nicht auf das Alter, so doch auf das Fortgeschrittensein des Krankheitsprozesses zu ziehen. Wenn wir in unseren Fällen Lebern mit glatter und grob gehöckerter Oberfläche, deren Gewicht zwischen 3700 g und 1940 g schwankt, sehen, solche mit beginnender Bindegewebsentwicklung bis zu solchen mit völligem Umbau und Entwicklung breiter Bindegewebszüge, so wird man diesen zirrhotischen

Prozeß als einen Indikator für ein verschiedenes Alter der Erkrankung ansprechen dürfen. Nun sind ja die Beziehungen der Lebercirrhose zur Hämochromatose noch nicht geklärt. Bis jetzt sind alle Meinungen ausgesprochen worden: Die Lebercirrhose ist die primäre Erkrankung, sie ist sekundär eine Folge der Pigmentierung, und als drittes, beide Erscheinungen sind koordiniert und haben eine gemeinsame Ursache. Das ist jedenfalls sichergestellt, daß es in mikroskopisch untersuchten Fällen keine Hämochromatose ohne zum mindesten „eine beginnende Bindegewebsvermehrung“ gibt. Es ist hier nicht der Ort, auf diese Frage einzugehen; für uns bedeutet sie hier nur, daß der cirrhotische Prozeß nicht eine zufällige Nebenerscheinung darstellt und daß seine unterschiedliche Ausbildung in unseren Fällen uns auf zeitlich verschiedene Phasen der Erkrankung schließen läßt. Dafür spricht auch der Umstand, daß wir in einigen Fällen capilläre Blutungen mit Aufnahme von Erythrocyten in die Leberepithelien, wie sie *Rößle* als präcirrhotisches Stadium der angiohämato-toxischen Cirrhose beschrieben hat, finden, in einem Falle aber, und gerade in dem mit dem niedrigsten Gewicht der Leber und einem ganz der *Laennec*schen Cirrhose entsprechenden Umbau, bei dem sich überdies noch eine Pfortadersklerose findet, diese Merkmale vermissen. Ich komme auf dieses später zurück; hier möchte ich nur noch einmal sagen, daß wir wohl verschiedene Stadien der Erkrankung in den einzelnen Fällen feststellen können, daß wir aber bei unserer Unkenntnis vom Wesen der Hämochromatose nicht sagen können, wie lange die Hämochromatose bei dem betreffenden Fall schon gedauert hat oder wie lange sie noch hätte dauern können.

Es kann hier nicht auf alle die vielen Erklärungsversuche eingegangen werden, die zur Deutung eines der verwickeltsten Krankheitsbilder, wie es die Hämochromatose ist, unternommen wurden; im allgemeinen herrscht darüber Einigkeit, daß die Pigmentierung vom Blutzerfall herrührt. In neuerer Zeit hat *Rößle* immer wieder auf das infektiös-toxische Moment in der Ätiologie der Hämochromatose aufmerksam gemacht. Bei der merkwürdigen Kombination von Hämochromatose mit Pseudotuberkulose in unseren Fällen liegt nichts näher, hier dieses infektiös-toxische Moment in der Wirkung der Pseudotuberkulosebacillen zu erblicken, wie es *Schmorl* auch für seine beiden Fälle tut. Dann müßte sich die Hämochromatose bei der im mittel 2 Wochen dauernden Erkrankung in derselben Zeit entwickelt haben. Für *Schmorl* beweisen daher seine beiden Fälle, bei denen es sich um einen 23- und 28 jährigen Mann handelt, daß es sich bei der Hämochromatose nicht um einen chronisch verlaufenden, im wesentlichen bei älteren Leuten vorkommenden Prozeß zu handeln braucht, wie allgemein angenommen wurde. In seinen beiden Fällen fand sich keine Cirrhose. Wenn wir aber annehmen, daß aus einer primären Pseudotuberkulose sich eine Hämochromatose entwickeln kann, dann müßte man für unsere Fälle mit ausgebildeter Cirrhose

— der eine weist dazu eine Pfortadersklerose auf — annehmen, daß in diesen Fällen Hämochromatose und Cirrhose nicht nur nicht koordiniert sind oder daß die Lebercirrhose die primäre Erkrankung bildet, sondern daß auch hierbei die Lebercirrhose mit der Hämochromatose gar nichts zu tun hat und nur einen zufälligen Nebenbefund darstellt. Denn dann müßte sich ein Umbau der Leber mit Bindegewebsneubildung und Gallengangswucherungen und als Folge der Kreislaufstörungen eine Pfortadersklerose in der kurzen Zeit von 2 Wochen ausbilden können; das wäre zum mindesten unwahrscheinlich. Schon gar nicht könnte die Cirrhose jedoch eine Folge der übermäßigen Pigmentierung darstellen, dann müßte der Zeitraum noch bedeutend kleiner sein. Wenn man geneigt ist, doch in den erwähnten Fällen die Cirrhose, in welchem Verhältnis auch sie zur Hämochromatose stehen mag, als zum Wesen der Erkrankung gehörig aufzufassen, dann kann man in der Pseudotuberkulose nicht das Primäre sehen. Dafür spräche weiter, daß in allen 7 Fällen es sich um eine Erkrankung bei Männern handelt und daß die Hämochromatose fast ausschließlich Männer befällt. Dann wäre also die Hämochromatose die primäre Erkrankung, die Pseudotuberkulose eine zufällige Kombination. Nun stellt der Pseudotuberkulosebacillus einen weitverbreiteten Saprophyten dar, der in der Erde, in Wasser und Staub, in Futtermitteln, in der Kanaljauche und in der Milch des öfteren nachgewiesen wurde. Er kann außerhalb des Tierkörpers sehr lange lebensfähig bleiben. Es ist so nicht einzusehen, warum er in der Pathologie des Menschen bei der häufigen Infektionsmöglichkeit eine so unbedeutende Rolle spielt. *Lorey* hat die Vermutung ausgesprochen, daß dem Pseudotuberkulosebacillus doch eine größere Bedeutung zukommt, als wir ahnen; er empfiehlt in Fällen von z. B. akuter Gastroenteritis, wo unsere bakteriologischen Untersuchungen so häufig resultatlos verlaufen, oder wo wir atypische Coli- und Paratyphusstämmen der verschiedensten Art finden, mehr auf Pseudotuberkulosebacillen zu fahnden, als es bis jetzt geschah. Wenn *Lorey* Recht hätte, dann bliebe es erst recht unverständlich, daß wir, wäre die Pseudotuberkulose primär, die Hämochromatose sekundär, nicht mehr Fälle von Hämochromatose beobachten. Und im umgekehrten Falle ist es ebenso merkwürdig, warum die sonst nicht zu beobachtende Pseudotuberkulose gerade und ausschließlich sich einer bestehenden Hämochromatose aufpropft. Man könnte das nur so erklären, daß die Hämochromatose eine spezifische Disposition für das Angehen einer Pseudotuberkulose schafft.

Ich habe nun dieses Problem, welche der beiden Erkrankungen die primäre ist, durch Tierversuche zu lösen versucht, und ich bin, um es gleich vorwegzunehmen, zu keiner eindeutigen Klärung in dieser Angelegenheit gekommen. Immerhin bin ich doch bei den Versuchstieren auf Befunde gestoßen, die noch über diese Fragestellung hinaus mir

interessant und mitteilenswert erscheinen und über die ich im folgenden kurz berichten werde.

Für die Versuche konnten Nagetiere nicht verwandt werden, da bei jeder Art der Einverleibung von Pseudotuberkulosebacillen die Infektion in kurzer Zeit zum Tode führt, ohne daß auch eine Spur von Hämosiderin in den Organen nachweisbar wäre. Man mußte sich daher auf Versuchstiere beschränken, für die unter gewöhnlichen Umständen die Pseudotuberkulosebacillen nicht pathogen zu sein pflegen; dadurch wurden auch im Experiment ähnliche Bedingungen wie beim Menschen geschaffen. Ich wählte dazu Hunde und Affen. Mehrere Hunde erhielten mehrere Wochen hindurch täglich dem Futter große Mengen von Pseudotuberkulosebacillen zugesetzt, ohne daß dadurch eine Infektion gesetzt werden konnte. Als die Tiere getötet wurden, fanden sich weder am Darm, noch an den inneren Organen irgendwelche Veränderungen. Bei subcutaner Injektion, selbst von großen Kulturmengen, kam es nur zu einer Schwellung an der Injektionsstelle, die Hunde zeigten zuweilen am nächsten Tage eine verminderte Freßlust, erholten sich jedoch wieder in 1—2 Tagen. Die Schwellung bildete sich zurück, oder es entwickelte sich ein Absceß, der spontan nach außen aufbrach und sich dann ziemlich schnell reinigte. In der Annahme, daß bei der Verfütterung die Bacillen durch den Magensaft abgetötet würden, versuchte ich nach Anlegung einer Duodenalfistel vielleicht auf dem Wege über die Gallenwege eine Infektion zu erzeugen; den Tieren wurde auf diesem Wege mehrere Wochen hindurch beinahe täglich größere Kulturmengen eingebracht; bei der Sektion konnten die Bacillen wohl aus dem Darm, nicht aber aus dem Blut, der Galle oder aus der Milz gezüchtet werden; an den Organen fanden sich keinerlei Veränderungen.

Um nun einer primären Hämochromatose ähnliche Bedingungen zu schaffen, injizierte ich den Tieren längere Zeit hindurch Toluylendiamin, Kupfer und kolloidales Eisen, bis ein starker Ikterus auftrat. Einige Zeit darauf wurden den Tieren Pseudotuberkulosebacillen verfüttert, subcutan, intravenös und unmittelbar in die Pfortader injiziert. Nun ist es ja überhaupt noch nicht gelungen, durch das Tierexperiment der Hämochromatose ähnliche Verhältnisse, wie wir sie beim Menschen antreffen, zu imitieren; nur *Mallory* berichtet über ähnliche Veränderungen nach jahrelanger Intoxikation mit Kupfer. Und auch bei diesen Versuchen, die sich allerdings nur über einzelne Monate erstreckten, fand ich, wie auch nach der Injektion von Toluylendiamin und kolloidalem Eisen, wohl Eisenablagerungen in *Leber-* und *Kupfferschen* Sternzellen, die aber nicht im entferntesten denen bei der Hämochromatose glichen. Die Pseudotuberkulosebacillen aber hatten weder irgendwelche Veränderungen gemacht, noch waren sie überhaupt aus den Organen zu züchten.

Ich glaubte, nun endlich darauf verzichten zu müssen, bei Tieren,

für die sonst Pseudotuberkulosebacillen nicht pathogen sind, pseudotuberkulöse Herde in Leber und Milz, so wie wir sie von den Nagetieren her kennen, erzeugen zu können und damit der Frage, unter welchen Bedingungen ist die Pseudotuberkulose beim Menschen primär oder sekundär, näherzukommen, bis ich auf eine Beobachtung bei einem Hund stieß, die mir erlaubte, eine gewisse Vermutung auszusprechen, und die

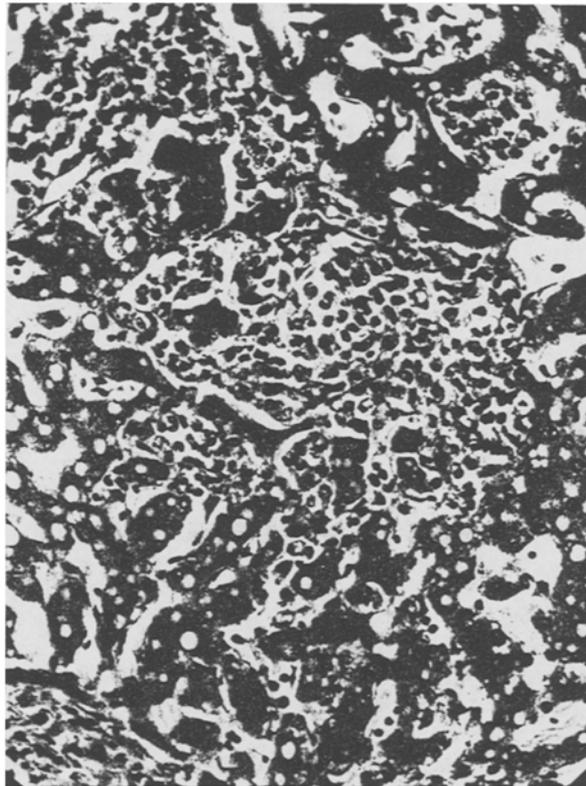


Abb. 4. Schwellung und Wucherung der Reticuloendothelien in der Leber eines Hundes nach fünf intravenösen Injektionen von Pseudotuberkulosebacillen.

ich später auch an einer größeren Reihe von anderen Hunden und Affen bestätigt fand. Als ich nämlich einem Hund in Abständen von je 2 Tagen in Blutadern, und zwar in die Unterschenkelvene, eine in phys. Kochsalzlösung aufgeschwemmte Kultur von einer ziemlich dicht gesäten Blutplatte einspritzte, starb das Tier 3 Tage nach der 5. Einspritzung. Die ganze Zeit über zeigte es eine verminderte Freßlust und lag träge in der Ecke seines Stalles. Bei der Sektion war ich zunächst enttäuscht, weder in der Leber, noch in der Milz eine Knötchenbildung entdecken zu können.

Beide waren, wie auch die portalen Lymphknoten, vergrößert und boten nur das gewöhnliche Bild der Stauungsblutüberfüllung. Die Schnittfläche der Leber aber zeigte allenthalben eine weißlichgraue Änderung des Parenchyms, wie man es zuweilen bei Leukämien zu sehen bekommt und wie es *Pick* auch für die Leber bei Morbus-Gaucher beschreibt. Alle übrigen Organe und die Injektionsstelle boten keinerlei Befund.

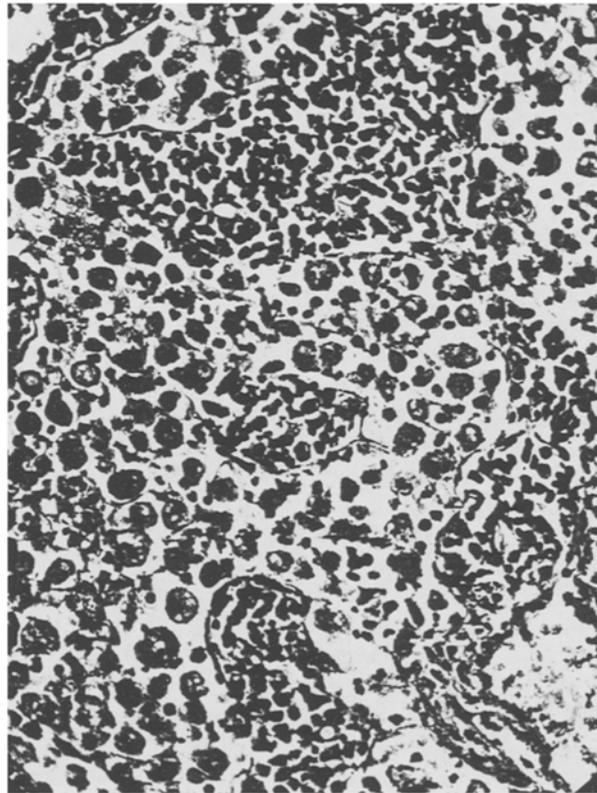


Abb. 5. Dasselbe wie bei Abb. 4 in der Milz.

Bei der histologischen Untersuchung zeigt sich, daß die schon makroskopisch sichtbare Veränderung in der Leber auf einer ganz enormen Schwellung und Wucherung der Reticuloendothelien beruht, die stellenweise direkt tumorartigen Charakter annimmt. Die *Glissonschen* Gerüstzüge sind mächtig verbreitert durch dicke, die Gefäße umhüllende Zellmäntel, die in ihren Maschen nur spärlichen Raum für Blutzellen lassen. Die Pfortadercapillaren bestehen zuweilen aus mehreren Schichten großer, protoplasmareicher Zellen mit längsovalen, ganz hellem und unregelmäßig kontuierstem Kern, die bei engen Capillaren das Lumen

ausfüllen, bei weiteren Capillaren manchmal zeigen, daß sie nicht mit der ganzen Zellwand dem Gefäßrohr anliegen, sondern daß einer ihrer spitz ausgezogenen Fortsätze frei ins Lumen hineinragt, während sie mit dem anderen Teil noch festhaften; andere sind nicht selten abgelöst und in die Lichtung der Blutbahn abgestossen oder übergetreten. Das Protoplasma dieser Zellen ist heller als das der leicht gekörnten Leberzellen, die sonst durch eine großtropfige Verfettung ausgezeichnet sind. Bei intraacinoser Lage dieser reticulomartigen Bildungen zeigen die umgebenden Leberzellen Zeichen beginnender Druckatrophie. So wünschenswert es wäre, eine histologische Unterscheidung der gewucherten Zellen vorzunehmen, so schwierig gestaltet sich die Feststellung, was als Reaktionsanteil dem Reticulum, was den Capillarendothelien oder Adventitiazellen zukommt; auch nicht mit Hilfe der Gitterfaserdarstellung läßt es sich klären, es scheinen alle Teile davon betroffen zu sein. Ganz analoge Veränderungen in dem gleichen Ausmaß zeigen Milz und portale Lymphknoten. Das Leberbindegewebe ist weder vermehrt, noch infiltrierte; weder eisenhaltiges, noch eisenfreies Pigment läßt sich auch nur in Spuren, in diesen Organen nachweisen, und auch eine Erythrophagocytose hat nicht stattgefunden. Nicht einmal die eingespritzten Bacillen können in den Schnittpräparaten irgendwo nachgewiesen werden, wie es auch nicht gelang, sie aus dem Herzblut, der Milz oder der Galle zu züchten. Die gleichen Ergebnisse erzielte ich an 3 so behandelten Hunden und an 2 Affen, bei denen ich kleinere Kulturmengen einspritzte; diese starben bereits nach der 3. Einspritzung, zeigten aber dieselben auf Leber, Milz und portale Lymphknoten beschränkten Befunde.

Sie zeigen, daß die Pseudotuberkulosebacillen ein ganz spezifisch reticuloendothelio-toxisches, und zwar auf die Reticuloendothelien der Leber, Milz und portalen Lymphknoten abgestimmtes Gift darstellen, das in großen Mengen dem Organismus beigebracht, unter Erzeugung einer großartigen Endotheliose gebunden wird; die Bacillen werden dabei vernichtet. Sie zeigen weiterhin, daß die Leber, Milz und portalen Lymphknoten eine Sonderstellung innerhalb der reticuloendothelialen Organe einnehmen, was wenigstens diese giftbindende Funktion hier anbetrifft; wie weit sich das mit anderen Funktionen deckt, müßten weitere Versuche ergeben. Einen Schritt zu dieser Anschauung von der Selbständigkeit gewisser Gruppen von Reticuloendothelien in gewissen Organen bildet schon die Ansicht *Fahrs* über die Sonderstellung des lymphatischen Portalringes, den wir ja auch bei unseren Fällen von Hämochromatose stets ungleich stärker von der Pigmentierung betroffen fanden, als alle anderen Lymphknoten des Körpers und was wir nicht nur durch eine Abschleppung von Blutschlacken aus der Leber, sondern außerdem auch durch eine örtliche Blutverarbeitung erklären müssen.

Was bedeutet nun diese „Endotheliose“ der Versuchstiere für unsere Fragestellung, was von der Pseudotuberkulose oder Hämochromatose

das primäre sei? Endothelaktivierungen im Verlauf bestimmter Abwehrreaktionen des Körpers gegen Infektionen oder Intoxikationen der Blutbahn sind durch Arbeiten der neuesten Zeit (*Kuczinsky, Oeller, Siegmund*) beschrieben worden; wenn es sich dabei auch nur um ein inselartiges, oft nur submiliares, multiples Auftreten solcher Endotheliosen als Nebenbefund bei typhösen Erkrankungen, Streptokokkämien,

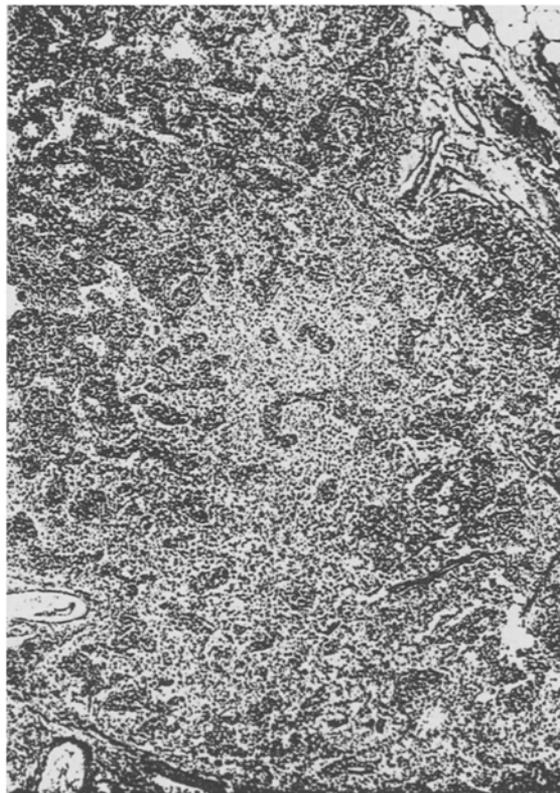


Abb. 6. Dasselbe wie bei Abb. 4 bei schwacher Vergrößerung in einem portalen Lymphknoten.

gewissen Bauchfellentzündungen usw. handelt, so stellt doch eine solche Endothelaktivierung keinen für den Pseudotuberkulosebacillus spezifischen Vorgang dar, wenn er auch die Leber, Milz und den Portalring in bestimmter Weise bevorzugt. Eine eindeutige Klärung dieser Frage durch Tierversuche hätte den Beweis zu erbringen, daß eine Infektion mit Pseudotuberkulosebacillen eine Hämochromatose macht, oder daß eben die primäre Hämochromatose den Boden abgibt für eine Pseudotuberkuloseinfektion. Wenn nach diesen beiden Richtungen hin die

Tierversuche ergebnislos ausfielen, so kann das damit erklärt werden, daß die Verhältnisse beim Hund und Affen in dieser Beziehung anders liegen als beim Menschen. Und doch glaube ich, aus den Ergebnissen der Tierversuche im Verein mit gewissen Überlegungen anderer Art den Schluß ziehen zu dürfen, daß die Hämochromatose primär, die Pseudotuberkulose sekundär ist:

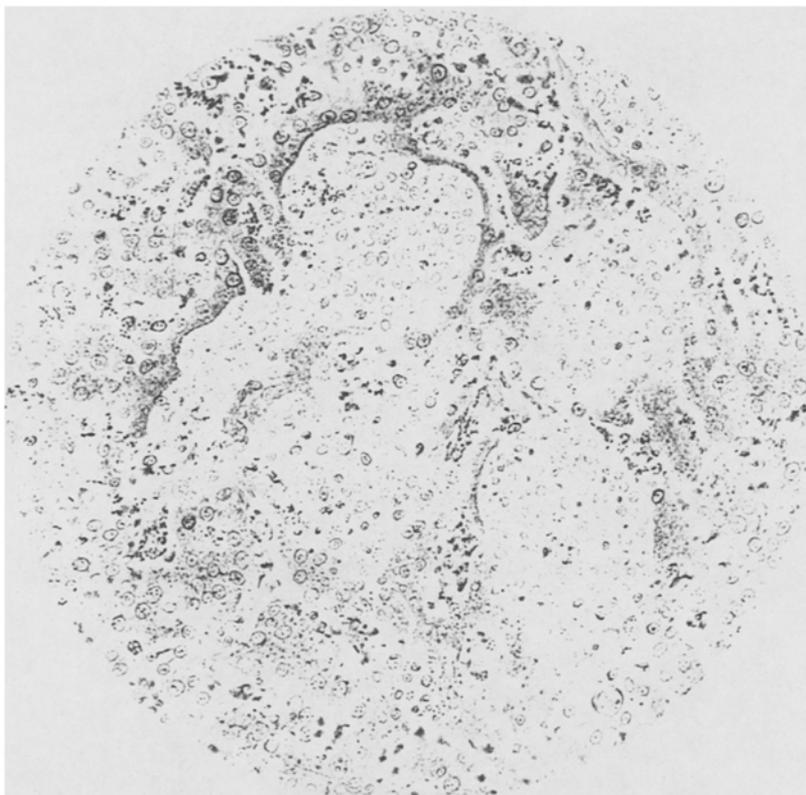


Abb. 7. Dasselbe wie bei Abb. 4.

Der Pseudotuberkulosebacillus stellt ein ganz spezifisches, auf die Reticuloendothelien der Leber, Milz und des Portalringes abgestimmtes reticulo-toxisches Gift dar. Er ist ein weitverbreiteter Saprophyt, der wahrscheinlich häufiger an Darminfektionen beteiligt ist, als man annimmt. Gelangt er jedoch auf dem Blut- oder Lymphweg in die Leber, die Milz und in den Portalring, so wird er dort ohne Schwierigkeiten abgetötet und vernichtet. Dadurch erklärt es sich, daß wir so selten die Pseudotuberkulose beim Menschen wahrnehmen, auch die Hämochromatose, wenn sie bei der häufigen Infektionsmöglichkeit durch den

Pseudotuberkulosebacillus verursacht würde. Sind aber die Reticuloendothelien der obengenannten Organe in ganz bestimmter Weise, und zwar so, wie bei der Hämochromatose, sei es infolge der Eisenblockierung, sei es infolge einer noch dazukommenden anderen Veränderung, so geschädigt, daß sie sich der Pseudotuberkulosebacillen nicht mehr erwehren können, dann siedeln sich diese in jenen Organen an und führen zu einer bestimmten, die Pseudotuberkulosebacillen charakterisierenden Knötchenbildung, und gerade wieder in den Organen, für die sie das spezifisch reticulo-toxische Gift darstellen. Die in einigen Fällen sich mit der Hämochromatose verbindende Cirrhose der Leber braucht dann nicht bei der durchschnittlich 2 Wochen währenden Erkrankung sich in derselben oder in noch kürzerer Zeit zu entwickeln, wie sie es müßte, wäre die Pseudotuberkulose die primäre Erkrankung. Auch daß die Pseudotuberkulose des Menschen nur bei Männern gefunden wird, deckt sich mit der bekannten Tatsache, daß die Hämochromatose fast ausschließlich Männer befällt. Ich schließe damit, daß ich glaube, wenn es gelingen sollte, eine Hämochromatose bei Tieren, für die sonst die Pseudotuberkulosebacillen nicht pathogen sind, zu erzeugen, bei ihnen auch durch eine Infektion mit Pseudotuberkulosebacillen eine Knötchenbildung in der Leber erzeugt werden kann. Zum Schluß spreche ich noch meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. *Fahr*, und Herrn Prof. *Schürmann* für ihre Anregungen und Unterstützungen bei der Fertigstellung dieser Arbeit auch hier meinen Dank aus.

#### Zusammenfassung.

1. Es werden zwei neue Fälle von Pseudotuberkulose beim Menschen mitgeteilt, so daß sich ihre Zahl auf sieben erhöht.

2. Die Pseudotuberkulose des Menschen stellt eine bestimmt charakterisierte Erkrankung dar, die dem klinischen Bild des Typhus weitaus ähnlich ist, sich aber in diagnostischer Hinsicht gut gegen dieses abgrenzen läßt.

3. Pathologisch-anatomisch ist sie durch bestimmt gekennzeichnete Granulationsbildungen in Leber, Milz und portalen Lymphknoten und durch eine Vergesellschaftung mit einer allgemeinen Hämochromatose charakterisiert.

4. Die Hämochromatose ist die primäre Erkrankung; die Pseudotuberkulosebacillen stellen für die Gruppe der Reticuloendothelien in Leber, Milz und portalen Lymphknoten ein spezifisch wirksames reticulo-toxisches Gift dar, das unter normalen Verhältnissen von diesen leicht unschädlich gemacht werden kann; erst bei einer besonderen Schädigung dieser Reticuloendothelien, wie sie, bei der Hämochromatose vorhanden ist, können die Pseudotuberkulosebacillen aus der Blut- oder Lymphbahn in das Gewebe jener Organe einbrechen und dort eine Knötchenbildung erzeugen.

## Schrifttum.

*Albrecht*: Wien. klin. Wschr. 1910. — *Amsler*: Zbl. Path. 23, (1912). — *Bongert*: Z. Hyg. 37, 449. — *Eppinger*: Die hepato-lienalen Erkrankungen. — *Fraenkel*: Z. Hyg. 101 (1924). — *Gruber*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. Leber. — *Hayem*: Semaine med., 1891, 35. — *Henle*: Arb. path. Inst. Göttingen, 1893. — *Kantschewa*: Inaug.-Diss. Heidelberg 1922. — *Kaufmann*: Lehrbuch der speziellen Pathologie, 1911. — *Konschegg*: Virchows Arch. 241 (1923). — *Kutscher*: Z. Hyg. 18, 327. — *Lorey*: Z. Hyg. 68, (1911). — *Roman*: Virchows Arch. 222 (1916). — *Rößle*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. Leber. — *Saisawa*: Z. Hyg. 73 (1913). — *Schmorl*: Münch. med. Wschr. 1920. — *Schneider*: Virchows Arch. 219 (1915). — *Schwarz*: Virchows Arch. 254 (1924). — *Virchows Arch.* 255 (1925). — *Seifried*: Erg. Path. 22 (1927). — *Wrede*: Beitr. path. Anat. 32 (1902).