

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg
[Vorstand: Geh. Hofrat Prof. Dr. *M. B. Schmidt*].)

Ein Beitrag zur Entstehung der gestrüppartigen Eisen- und Kalkablagerungen der Milz.

Von

Dr. W. Brackertz,

damaliger Assistent des Instituts, jetzt Assistent an der Chirurg. Klinik der Universität
Erlangen.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen an 26. April 1932.)

Herdförmige Eisen- und Kalkablagerungen in der Milz gehören, seit *Gandy* sie als erster im Jahre 1905 beschrieb in Form von kleinen orangefarbenen Knötchen von etwa Stecknadelkopfgroße, die im mikroskopischen als aus fibrösem Gewebe bestehend mit einer inneren Pigment- und einer äußeren blutdurchtränkten Zone sich darstellen, nicht mehr zu den Seltenheiten. Eine Reihe von Beschreibern (*Eppinger*, *Gamna*, *Christeller* und *Puskeppelies*, *Lubarsch* u. a. m.) haben sich mit diesem Krankheitsbild beschäftigt und diese Veränderungen bei allen möglichen Erkrankungen der Leber und der Milz gefunden (Lebercirrhose, hämolytischer Ikterus, luische Lappenleber, metastastische Lebercarcinose, Pfortaderthrombose, Morbus Banti, Lymphogranulomatose, Pfortadersklerose). Während die bisherigen Untersucher das Eisen- und Kalkpigment in den Wänden der erkrankten Balkengefäße oder in deren Umgebung fanden, konnten *Hennings*, *Klinge* und *Talman* es in bindegewebigen Narben der Milz nachweisen. Die Beschreibungen und Abbildungen des Prozesses stimmen fast bei allen Untersuchern bis auf kleine Abweichungen überein: Entweder in den Trabekeln oder in dem im Parenchym der Milz auf Kosten der zugrundegegangenen Pulpa neugebildeten Bindegewebe finden sich Eisensalzablagerungen, teils um die Gefäße, teils unabhängig von diesen, in Form von stäbchenförmigen Gebilden, die sich gestrüppartig verflechten und häufig mit Haematoxylin blau färben. Die Eisensalze sollen entweder die Bindegewebsfasern durchtränken oder zwischen diesen als unförmige Schollen oder doppelt geränderte Stäbchen ausfallen. Neben diesen finden sich dann in mehr oder weniger reichlicher Zahl kugelige Gebilde, manchmal ebenfalls mit doppeltem Rand. Auch diese färben sich zum großen Teil mit Hämatoxylin blau. Über die Herkunft

des Eisens aus dem Blute sind sich wohl alle bisher erwähnten Beschreiber einig. Auseinander gehen nur die Meinungen darüber, ob dem Eisen auch Calcium beigemischt ist, oder ob es sich lediglich zum Teil wenigstens um Eisenphosphat handelt, das in neuerer Zeit von *E. I. Kraus* in ähnlicher Ablagerungsweise in einer vergrößerten Milz bei lymphatischer Leukämie mikrochemisch dargestellt ist. Ein Teil der Untersucher hat nämlich mit der Gipsreaktion typische Krystalle entstehen sehen, ein anderer dagegen nicht. Vereinzelt wurde von französischer Seite (*Nanta, Pinoy, Grunz*) bis in die neueste Zeit hinein die Ansicht vertreten, daß diese Eisen- und Kalkablagerungen durch eine spezifische Pilzerkrankung der Milz mit einer Aspergillusart hervorgerufen sei, und zwar sollten die gestrüppartigen Ablagerungen die vereisenten und verkalkten Mycelfäden der Pilze, die kugeligen Gebilde deren Fortpflanzungsprodukte sein. Es würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten, das Für und Wider dieser Ansicht auseinanderzusetzen. Es muß infolgedessen auf das einschlägige Schrifttum verwiesen werden. Hier sei nur soviel festgestellt, daß eine Pilzerkrankung als Ursache der Eisen- und Kalkablagerungen heute im allgemeinen abgelehnt wird. Die Entstehung dieser Eisen- und Kalkablagerungen ist indessen heute noch nicht so unbedingt sicher klargelegt, so daß ich mich veranlaßt sehe, einen weiteren einschlägigen Fall hier darzulegen, zumal er mir geeignet scheint, weiteres zur Klärung des Krankheitsbildes beizutragen.

Die klinischen Angaben des zu beschreibenden Falles verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. *Foerster*, Vorstand der Inneren Abteilung des Juliusspitals Würzburg.

Auszug aus der Krankengeschichte: 23jährige Kranke. Familienvorgeschichte belanglos. Bis zum 20. Lebensjahr nie ernstlich krank. Damals ärztlicherseits Blutarmut mit Milzschwellung festgestellt. Dreimal mit Röntgenstrahlen bestrahlt, jedoch ohne erkennbaren Erfolg. Deshalb Klinikaufnahme am 18. 3. 29. Dabei folgender Befund: Haut und sichtbare Schleimhäute blutarm; Leber, Milz stark vergrößert, kein nachweisbarer Baucherguß. Sonst innere Organe o. B. Blutbild: rote Blutzellen 2 590 000, weiße 6400, davon Gelapptkernige 29%, Stab. 8%, Lymphz. 40%, Eos. 5%, Mono. 8%, Hb. 57%. F. I. 1,2. Deutliche Anisocytose mit Mikro- und Makrocyten.

Klinische Diagnose: Morbus Banti? Splenomegale Lebercirrhose?

Im Verlauf des Klinikaufenthaltes zunehmende Verschlechterung mit hohem Fieber; unter zunehmender Blutarmut Tod am 15. 5. 29.

Auszug aus dem Leichenbefundbericht, soweit er für die Beurteilung des Falles wichtig ist: Magere weibliche Leiche, sichtbare Schleimhäute leicht gelbsüchtig und blutarm. Im Bauchraum 300 ccm leicht gelblich gefärbter Flüssigkeit. *Brustorgane*: Abgesehen von einer Bronchopneumonie des linken Unterlappens und streifiger Verfettung des Herzmuskels keine Besonderheiten. *Bauch*: Milz durch derbe feste Verbindungen mit der Zwerchfellunterfläche, Magen und Bauchspeicheldrüsenschwanz verwachsen, auf das 6—7fache vergrößert, 22 : 12 : 10 cm; Gewicht 935 g. Kapsel stark verdickt. Milzgewebe sehr fest. Auf dem Schnitt dunkelbraun, fast schwarz. Pulpa von derbem, vielfach verästeltem, sich durch braunrote bis goldgelbe Farbe abhebendem Bindegewebsnetz durchzogen. Inmitten dieser Bindegewebsstränge sehr zahlreich klaffende Gefäßlichtungen. Knötchen als kleine

glasige Punkte erkennbar. Unabhängig von den Strängen, wahllos verstreut über das Milzgewebe rundliche, eine braunrote Mittel- und goldgelbe Randzone aufweisende, hin und wieder bis kirschgroße Gebilde. Milzblutader bis zu ihrer Einmündung in die Pfortader recht weit. In ihrem Verlauf zahlreiche vergrößerte, stark braunrote Lymphknoten. Magen, Zwölffingerdarm und Darm braungefärbt, sonst unverändert. Bauchspeicheldrüse entsprechend groß, kantig, lappig, stark braun. Keine Vermehrung der Bindegewebszüge darin. Leber kaum vergrößert, sehr fest, mit feinhöckeriger Oberfläche, stark braun gefärbt. Auf dem Schnitt Lebergewebe in unregelmäßige Felder eingeteilt, mit erhabener Mitte und eingesunkenem Rand. Übrige Bauchorgane o. B.

Sektionsdiagnose: *Laennecsche Lebercirrhose mit chronischer Milzschwellung. Hämochromatose, fettige Entartung des Herzmuskels, Bronchopneumonie des linken Unterlappens.*

Mikroskopischer Milzbefund: Stücke aus den verschiedensten Teilen der Milz wurden untersucht, in Alkohol und Formol fixiert, die einzelnen Schnitte den üblichen Kern-, Fett- und Bindegewebsfärbungen unterzogen, sowie der Eisenreaktion nach *Perls* und *Turnbull*. Schon bei schwacher Vergrößerung recht eigenartige Bilder: Kapsel stark verdickt, fast ausnahmslos durch kollagenes, nur vereinzelt elastische Fasern enthaltendes Bindegewebe. Unterhalb dieser eine schmale, an elastischen Gebilden reiche, wohl der alten Kapsel entsprechende Zone. Milzbalken zum Teil unverändert, teilweise aber an Umfang stark vermehrt. Von den verbreiterten Balken, ebenso wie von der Kapsel ausstrahlend in die Milzpulpa kollagene, an elastischen Faserbündeln arme Bindegewebszüge, häufig fast das ganze Milzgewebe ersetzend. An vielen Stellen Blaufärbung des Gewebes der Milzbalken und der Wände der in ihnen enthaltenen Schlagadern mit Hämatoxylin; Blaufärbung, wie geeignete Untersuchungen ergeben, durch phosphorsauren Kalk bedingt. In den Balken ebenfalls elastische Fasern vermindert. An den verkalkten Teilen derselben fehlend. In der Pulpa Lymphknötchen, wenn auch spärlich, jedoch in guter Form erhalten. Hin und wieder ein einzelnes bindegewebig umgewandelt mit Verkalkung der *Elastica interna* seiner Schlagader. Das von Kapsel und Balken sich in die Pulpa erstreckende hyaline Bindegewebe fast ohne elastische Fasern. Im noch erhaltenen Pulpagewebe keine Vermehrung seiner elastischen Teile, selbst nicht um die Pulpagefäße.

In dieses zellarme hyaline Bindegewebe eingelagert große Mengen im ungefärbten Schnitt bei durchfallendem Licht farblos erscheinende, im Hämatoxylinchnitt teils gelbgrün, teils violett, teils blau sich färbende Gebilde, manchmal in recht großen Klumpen, die sich aber bei stärkerer Vergrößerung in einzelne Bröckel auflösen lassen (Abb. 1d). An anderen Stellen diese Einlagerungen mehr von netzartiger Charakter, manchmal auch in einzelne Stücke zerbrochen, recht lebhaft an ein Mycelgeflecht erinnernd. Auch hier Übergang der Farben im H.-E.-Schnitt vom Gelbgrün bis zum Dunkelblau fortlaufend. Zwischen den netzartig und klumpig abgelagerten Gebilden rein gestaltlich zahlreiche Übergänge derart, daß stellenweise netzartige und schollige Ansammlungen dicht beieinander liegen oder ineinander übergehen. Manche der Schollen und Stücke von vielkernigen Riesenzellen eingeschlossen. Dazwischen oder auch allein in einer Bindegewebsinsel der Pulpa hin und wieder kugelige, häufig doppelt-geränderte Gebilde, sich ebenfalls bei der H.-E.-Färbung teils grüngelb, teils violett, teils mehr blau färbend und vereinzelt von Riesenzellen eingeschlossene Gebilde. Keine Abgrenzung dieser Einlagerungen gegen die Umgebung durch weiße Blutzellen. In der noch erhaltenen Pulpa das Reticulum gut ausgebildet, von mäßigem Zellgehalt; bei der Malloryfärbung recht oft verbreitert, seine Fasern verdickt und eng miteinander verfilzt. Hier elastische Fasern an die Seite gedrängt, Zellen innerhalb des Reticulums kaum noch vorhanden. Sinus stellen-

weise recht weit, gut blutgefüllt, Uferzellen vermindert. Überall verstreut auch hier wieder sehr reichlich pigmentierte Gebilde, teils als einzelne Stäbchen und Schollen, teils in ausgesprochen netzartigem, Hohlräume umschließendem Verbande mit roten Blutzellen als Inhalt. Zuweilen haben diese pigmentierten Gebilde auch die Form eines Kreises oder zweier nebeneinander gelagerter Stäbchen, die ganz den Eindruck von quer- oder längsgetroffenen Capillaren machen, in denen eben-

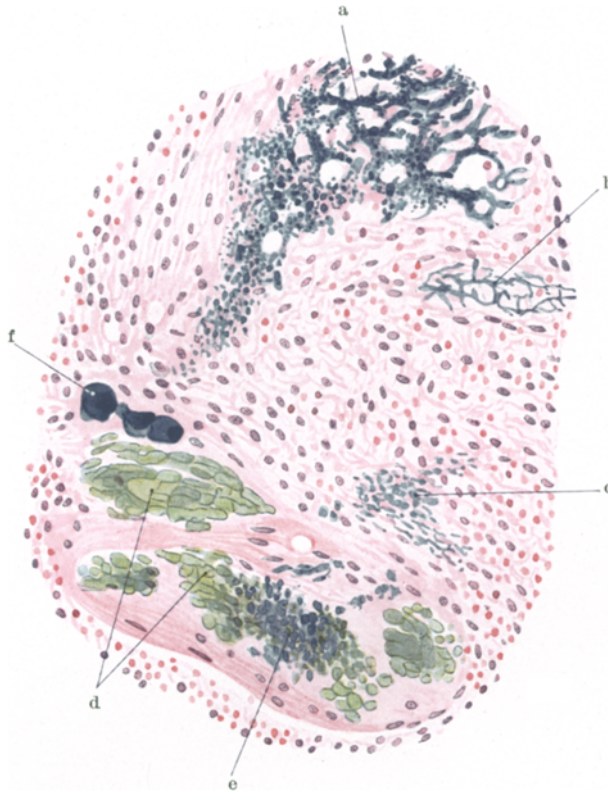


Abb. 1. Ausschnitt aus der Milz. Vergrößerung 300 : 1; Hämatoxylin-Eosinfärbung. a, b, c Pigmentablagerung in netzartigem Verbande, teils violett, teils blau gefärbt. An einzelnen Stellen ist das Pigment in Stücke zerbrochen. d Scholliges grünes Pigment, das bei e schon verkalkt ist. f Kalkkugeln.

falls rote Blutzellen liegen. Dabei an einer Stelle, an der sich die Wand einer Präcapillare im H.-E.-Präparat eben schwachgrün färbte, noch ein Endothelbelag vorhanden. Vereinzelt auch wieder die eben beschriebenen kugeligen Gebilde erkennbar. Bindegewebige Abgrenzungen hier noch nicht eingetreten, lediglich in nächster Umgebung eine Verbreiterung und Quellung des Pulpareticulums mit auffallend geringem Zellgehalt. Breite der netzartig abgelagerten Stäbchen dabei sehr schwankend. Neben solchen bei starker Vergrößerung eben sichtbaren, auch recht breite vorhanden (Abb. 1a, b, c).

In der Färbung verhalten sich die pigmentierten Gebilde im H.-E.-Präparat ähnlich wie es vorhin für die vom Bindegewebe schon eingescheideten Pigmentherde beschrieben worden ist. So kann man rein gelbgrüne und blaue und mehr

violette Teile unterscheiden (Abb. 2a und Abb. 1a, b, c). Dort, wo Pigmentablagerungen vorhanden, sind Pulpazellen nicht mehr erkennbar. Recht häufig in der Umgebung eines Pulpagesäßes eine frische Blutung. Hier dann neben mehr oder weniger veränderten roten Blutzellen im Gewebe Hämosiderinkörner in Zellen.

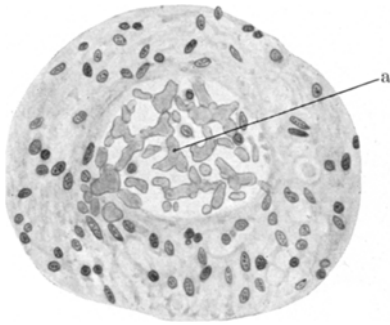


Abb. 2. Ausschnitt aus der Milz. Vergrößerung 400 : 1; Hämatoxylin-Eosinfärbung. Bei a grünes Pigment, noch in netzartigem Verbinde, hin und wieder in einzelne Stücke zerbrochen.

Histochemische Untersuchung der Pigmente: Zunächst einmal gaben beide Pigmente, sowohl das grüne, als auch das blau sich färbende die Turnbulls und auch die Berlinerblaureaktion, und zwar färbt sich das grüne Pigment bei der Reaktion nach *Perts* mehr blaugrün, das blaue mehr kornblumenblau. Diese Unterschiede am deutlichsten, wenn man im Hl-E.-Präparat möglichst die Stellen aussucht, an denen das grüne und das blaue Pigment in reiner Form vorkommen, dann am ungefärbten Nachbarschnitt diese Stellen im Mikroskop wieder einstellt und Ferrocyankali und Salzsäure unter dem Deck-

glas durchsaugt. Auf diese Weise sehr einfach feststellbar, daß die blauen Stellen die *Kossasche* und die Gipsreaktion geben, während beide bei dem grünen Pigment fehlen. Bei Zusatz verdünnter Salzsäure keine Gasblasen. Die blauen Abschnitte also durch ihren Gehalt an phosphorsaurem Kalk gekennzeichnet. Das grüne Pigment wegen des Fehlens der Phosphatreaktion nicht dem von *E. I. Kraus* vor einigen Jahren als Eisenphosphat bei lymphatischer Leukämie in der Milz, beschriebenem Pigment gleich, obgleich es in der Art der Ablagerung, in Farbe und seinem Verhalten zu einigen Reagenzien manches mit ihm gemeinsam hat. So ist es äußerst widerstandsfähig gegen Basen, selbst Antiformin löst es nach tagelanger Einwirkung nicht auf. Bei dieser Behandlung ändert sich lediglich seine Farbe etwas, indem sie von Gelbgrün ins Braune nachdunkelt. Verdünnte Säuren lösen das Pigment rasch bis auf einen farblosen Rest, über den später noch einige Worte zu sagen sein werden. Tannin und Pyrogallol rufen an dem Pigment eine Graufärbung hervor.

Die netzförmige Anordnung, namentlich der feinen und feinsten Bälkchen, sowohl des grünen, als auch des blauen Pigmentes, ließ nun vermuten, ob bei dieser Art der Ablagerung nicht das Milzreticulum eine Rolle spiele. Zur Klärung wurde folgendermaßen vorgegangen.

Zunächst Vorfärbung des Schnittes mit Hämatoxylin zu besonders deutlicher Sichtbarmachung des Pigmentes, dann Entfärbung dieses Schnittes unter dem Mikroskop mit 5%iger Salzsäure, bis hinzugegebene Ferrocyankalilösung keine Eisenreaktion mehr hervorruft.

Dabei ergab sich recht häufig, aber durchaus nicht immer, daß für die verkalkt gewesenen Teile ein feines farbloses Netzwerk zurückblieb, das in der Form genau der des abgelagerten Kalkes entsprach. Auch für das grüne Pigment bestanden ähnliche Verhältnisse. Saugte man nun nach gründlichem Durchspülen mit Aqua dest., um die Salzsäure und das Blutlaugensalz zu entfernen, *van Giesonsches* Pikrofuchsin durch, so gelang es sehr gut, das Milzreticulum darzustellen. Die verkalkt gewesenen Teile hierbei häufig schwach gelb, ähnlich die Überbleibsel

des grünen Pigmentes. Dabei verhältnismäßig häufig Zusammenhänge dieser schwach gelb sich färbenden Überbleibsel mit dem dann gelbbrot aussehenden Milzreticulum. Wurden nun auf die gleiche Weise die scholligen Pigmentmassen entkalkt, so lösten sie sich wie folgt auf: Es bleiben farblose Netze, manchmal auch nur Bruchstücke derselben, in deren Maschen sich dann vereinzelt geschichtete Kugeln finden, etwa

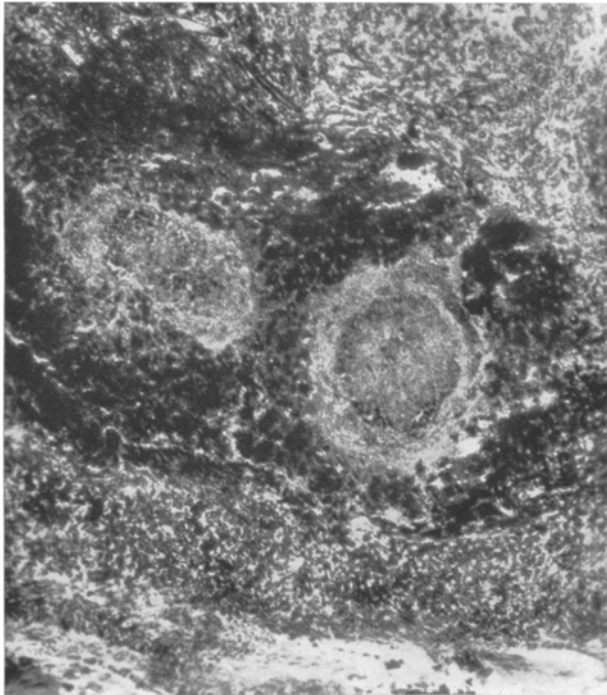


Abb. 3. Übersichtsbild von einem Milzknoten. Vergrößerung 20 : 1. Man erkennt zwei zentrale, hämorrhagische, runde Stellen (hellere Partien) mit dunklem Pigmentkranz.

in der Farbe des Hämosiderins. Bei weiterer Behandlung geben diese Kugeln Ringe ab, verkleinern sich immer mehr, bis auf einen kleinen farblosen Rest, der auch mit konzentrierter Salzsäure nicht mehr zum Verschwinden zu bringen ist. Dann war auch eine Eisenreaktion natürlich nicht mehr zu erzielen. Der netzförmige Rest, manchmal auch der der Eisenkugeln, färbte sich wiederum mit Pikrofuchsin schwachgelb. Suchte man nun eine Stelle aus, an der eine isolierte Kalkkugel in der sonst unveränderten Pulpa lag, so ließ sich auf diese Weise sehr gut nachweisen, daß die Kugel in einem nach *van Gieson* sich schwach gelbrosa färbenden, mit dem übrigen Milzreticulum in Verbindung stehenden netzförmigen Gebilde lag. Uferzellen konnten hier nicht mehr nach-

gewiesen werden. Bei Untersuchung der durch ihre mittlere rote und ihre goldgelbe Randzone recht deutlich aus dem Milzgewebe sich abhebenden bis zu kirschgroßen Knoten im Übersichtsschnitt ließ sich folgendes feststellen. Die braune Mittelzone erweist sich als Blutung mit Nekrose des Milzgewebes; um diese herum eine breite Pigmentzone, das Pigment netzartig oder schollig angeordnet.

Dabei erscheint der der Blutung benachbarte, innerste Teil des Pigmentringes im Hämatoxylin-Eosinpräparat meist gelbgrün. Je weiter man nach außen vordringt, desto mehr nimmt das Pigment die blaue Farbe an. Vielfach die ganzen Herde von straffem Bindegewebe eingeschidet, dessen Fasern sich auch häufig wieder blau färben. In der Pigmentzone dann auch sehr schön, teils quer-, teils längsgetroffene Gefäße mit verkalkter Wand und roten Blutzellen in der Lichtung. An größeren Pulpagefäßen ist die Verkalkung an die *Elastica interna* gebunden, der dann die unveränderte oder verdickte Intima aufsitzt. In den Herden außerdem reichlich Hämosiderin neben Hämatoidin in Tafeln.

Bei weiterer Untersuchung des Falles wurde nun darauf geachtet, ob sich nicht auch in den Lymphknoten, die ja wohl in ihrer Leistung der Milz nahe verwandt und hier in ausgedehnter Weise durch Eisenpigment braun gefärbt sind, ähnliche Veränderungen wie in der Milz finden würden. Zu diesem Zweck wurden dann die teilweise recht stark vergrößerten Lymphknoten aus folgenden Gebieten untersucht: Aus der Leiste, aus dem Gekröse, von der Lungenwurzel, der Halsgegend und sämtliche im Verlaufe der erweiterten Milzblutader und an der Leberpforte befindlichen Lymphknoten. Dabei wurde die überraschende Feststellung gemacht, daß diejenigen Lymphknoten, die sich im Verlaufe der Milzblutader und an der Leberpforte vergrößert und in sehr stattlicher Zahl fanden, sämtlich Eisen- und Kalkablagerung aufwiesen, die übrigen Lymphknoten dagegen lediglich reichliches körniges Hämosiderin in Zellen. Selbst in einem Käseherd eines Lungenwurzellymphknotens konnte trotz dieser doch guten Vorbedingung für eine Verkalkung und scheinbar doch reichlichen Angebotes des Körpers nichts von Kalk-einlagerungen gefunden werden. Die Kalk- und Eiseneinlagerungen enthaltenden Lymphknoten des Bauchraumes waren in einer viel geringeren Weise verändert als die Milz. In manchen konnte nur an einzelnen Stellen Eisen und Kalk nachgewiesen werden. Namentlich war auch die bindegewebige Umwandlung noch nicht so weit vorgeschritten. Die Untersuchung gerade dieser Lymphknoten bot nach unserer Ansicht bei der Geringfügigkeit der Veränderungen die beste Aussicht, das ganze Krankheitsbild in der Entwicklung zu erfassen. Die ausführliche, mit geringen Schwankungen auf alle so veränderten Lymphknoten passende Beschreibung anbei:

Lymphknotenkapseln kaum verdickt. Von ihnen aus Balken in regelrechter Form ins Drüseninnere ziehend; Balkengefäße weit, manche mit verkalkter Wand.

Lymphadenoides Gewebe an den meisten Stellen reichlich vorhanden, an anderen Stellen aber Knoten und Markstränge etwas verkleinert. Zellkerne gut gefärbt. Lymphsinus unter der Kapsel recht weit. Über das ganze Blickfeld verteilt reichlich braunes bröckliges Hämosiderin, vorwiegend in Zellen gelagert, aber auch frei in den Sinus liegend. Fast ganz frei davon die Knoten. Im Gebiete der Sinus, manchmal auch der Follikel, auch hier wieder, genau wie in der Milz, das feine Gerüstwerk von netzartigem Charakter eingelagert, das sich teils gelbgrün, teils mehr violett, teils dunkelblau mit Hämatoxylin färbt.

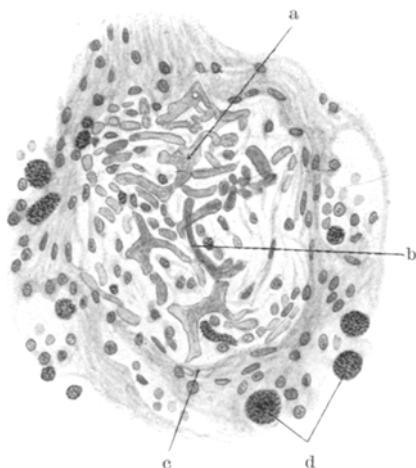


Abb. 4. Ausschnitt aus einem veränderten Lymphknoten des Bauchraumes. Vergrößerung 400:1; Hämatoxylin-Eosinfärbung. Bei a grünes Pigment in netzartigen Veränden mit vereinzelt Übergängen in das hyalin gequollene Reticulum. Bei b partielle Verkalkung des grünen Pigmentes, bei c beginnende bindegewebige Abgrenzung, bei d hämosiderinbeladene Zellen.

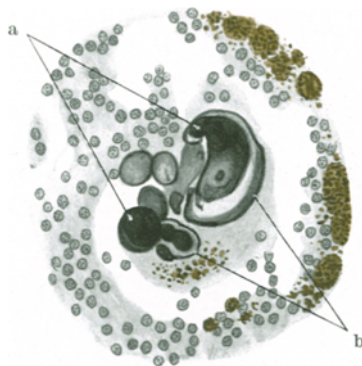


Abb. 5. Ausschnitt aus einem veränderten Lymphknoten des Bauchraumes. Vergrößerung 400:1; Hämatoxylin-Eosinfärbung. a Eisen- und Kalkkugeln, b schalenförmige Ablagerung auf denselben.

Auch hier Farben an vielen Stellen ineinander überfließend; häufig Gerüstwerk in einige kurze Stäbchen oder gabelförmige Gebilde zerbrochen. Bei weiterem Suchen ab und zu geschichtete im Hämatoxylin-Eosinpräparat sich teils mehr grün, teils mehr blau färbende Kugeln sichtbar. Diesen sitzt vereinzelt ein schalenförmiges Gebilde seitwärts auf, das bei der Färbung ebenfalls Hämatoxylin annimmt (Abb. 5 a und b).

Viele dieser Pigmentablagerungen bindegewebig abgegrenzt, andere wieder nicht.

Untersucht man diese Pigmente mit denselben Methoden, so decken sich die Ergebnisse vollkommen mit denen der Milz. Die grünen, sowohl, als auch die blauen Pigmentmassen geben sämtlich Eisenreaktion, die blauen allein erweisen sich als aus phosphorsaurem Kalk bestehend. Auch hier nach Entkalkung und *van Gieson*-Färbung unter dem Mikroskop an einzelnen Stellen Zusammenhänge mit dem übrigen Lymphknotenreticulum. Die mancher Kalkkugel aufsitzende Schale steht ebenfalls mit dem Reticulum in Zusammenhang.

Die Natur des bei der Entkalkung zurückbleibenden Restes des Pigmentes zu klären half mir der Zufall. Während der Bearbeitung des Falles stieß ich bei der Leichenöffnung von einer 75jährigen Frau, die an

Herzschwäche mit chronisch gestauten Organen starb, auf eine sehr kleine Milz, die ebenfalls Eisen- und Kalkpigment in der gleichen Form und Ablagerung und chemischen Zusammensetzung wie in dem vorher beschriebenen Fall aufwies. Hier gelang es mittels Antiformin, da die Milz in unfixiertem Zustand verarbeitet werden konnte, das ganze Pigment, das dabei, wie vergleichende Untersuchungen im Schnitt ergaben, keinerlei Veränderungen einging, herauszulösen. Hierdurch wurden aus der etwa 20 g schweren Milz 2 mg Pigment gewonnen. An der fixierten Milz des ersten Falles gelang dies nicht mehr. Die auf diese Weise herausgelösten pigmentierten Gebilde, die dann in Form von kleinen unregelmäßigen Bröckeln und astförmigen Stäbchen aus der Flüssigkeit abfiltriert werden konnten, wurden unter dem Mikroskop mittels Salzsäure langsam aufgelöst. Es blieb aber immer ein farbloser Rest übrig, der, wenn man größere Bröckel nahm, netzförmig war, und in dessen Maschen man ab und zu die geschichteten Kugeln erkennen konnte, die unter Salzsäureeinwirkung sich zusehends verkleinerten, sich häufig vollkommen auflösten, manchmal aber auch einen farblosen Rest zurückließen. Eisenreaktion war dann nicht mehr zu erzielen. Gab man nun nach Entfernung des Ferrocyankali und der Salzsäure nach Durchsaugen von Aqua dest. Salpetersäure dazu und erhitze leicht über der Mikroflamme, so färbten sich die Reste, sowohl das Netz, als auch einige Male die Überbleibsel der Eisenkugeln leicht gelb, gaben also Eiweiß-Xanthoproteinreaktion.

Beim Vergleich meiner Befunde mit denen der Voruntersucher ist folgendes festzustellen. Die von mir beschriebenen blaugrünen, netzartigen oder scholligen Ablagerungen in der vergrößerten Milz bei Lebercirrhose sind von allen anderen Beschreibern, die sich vorher mit dem Krankheitsbild befaßt haben, in fast gleicher Form, Farbe und Ablagerungsweise erkannt worden. Während aber bei den früheren Untersuchern das Pigment sich lediglich in den verbreiterten Balken und in fibrösen Herden der Milzpulpa fand, sind meine Befunde weitergehend. Hier lagen die Pigmentablagerungen nicht nur in den Milzbalken und deren Schlagaderwänden, sowie in bindegewebigen Herden der Milzpulpa, sondern auch in einem nur wenig geschädigten Pulpagewebe als feinste Ablagerungen, ohne jegliche bindegewebige Abgrenzung, ein Befund, der, wie später zu erörtern sein wird, meiner Ansicht nach für die Erkenntnis der Entstehungsweise der Ablagerungen von Bedeutung ist; des weiteren gelang es mir, in den Lymphknoten, die sich im Verlaufe der weiten Milzblutader und an der Leberpforte, also der cirrhotisch veränderten Leber vorgelagert fanden, ähnliche, teils bindegewebig abgegrenzte, teils nicht abgegrenzte Pigmentmassen nachzuweisen. Es ist dies ein Befund, der, soweit ich das Schrifttum übersehe, einzig dastehend ist. Die im Hämatoxylin-Eosinpräparat sich teils grün, teils blau färbenden netzförmigen Pigmentablagerungen sind von einigen Untersuchern auf Grund

histochemischer Untersuchung als Eisenphosphat angesprochen worden, während andere Beschreiber das grüne Pigment lediglich als Eisensalz, nicht aber Phosphat gelten lassen wollen, dem dann an den mit Hämatoxylin sich blau färbenden Stellen Kalk beigemischt ist. Meine Untersuchungen machen mich nun glauben, daß es sich bei *dem grünen Pigment wohl um ein Eisensalz, nicht aber um ein Eisenphosphat* handelt, und daß *den blaugefärbten Teilen phosphorsaurer Kalk* beigemischt ist. Es gelang mir nämlich nicht, trotz energischster (Sonnenlicht) und längerer Einwirkung von Silbernitrat eine Phosphatreaktion zu erzielen; im Gegenteil, das grüne Pigment behielt seine Farbe bei.

Über die Art der Ablagerung dieser Pigmente, die von den Anhängern der Pilzerkrankung als vereisente und verkalkte Mycelbfäden eines aspergillusartigen Pilzes angesehen wurden, ist lange auch von denjenigen Untersuchern, die eine Pilzerkrankung nicht als Ursache des Krankheitsbildes anerkennen wollten, gestritten worden. Von diesen glaubten die einen eine Ablagerung bzw. Durchtränkung der in der Milzpulpa neugebildeten und wieder entarteten elastischen und kollagenen Fasern mit Eisensalzen vor sich zu haben. Andere ließen die Eisensalzausfällungen in Gewebslücken des geschädigten Milzgewebes vor sich gehen und hielten sich zu dieser Annahme um so mehr für berechtigt, als es *Askanazy* und *Bamatter* in jüngster Zeit gelang, durch Einwirkung von Ammoniumphosphat und Salzsäure auf verschiedene Eisensalze im Reagensglas Gebilde zu erzeugen, die in der Form eine gewisse Ähnlichkeit mit den hier beschriebenen Eisensalzablagerungen hatten. Auf Grund meiner Untersuchungen glaube ich nun die Befunde in einer etwas anderen Weise deuten zu müssen. Ich konnte nachweisen, daß diesen Ablagerungen häufiger ein durchsichtiger farbloser Grundstock zugrunde liegt, dessen Eiweißnatur sich mittels der Xantho-Proteinreaktion einwandfrei darstellen ließ. Des weiteren konnte ich feststellen, daß dieser farblose eiweißartige Grundstock häufig mit dem übrigen Pulporeticulum in Zusammenhang stand. Infolgedessen glaube ich auch in der Annahme nicht fehl zu gehen, wenn ich als Ablagerungsstätte dieser Eisen- und Kalksalze das regressiv veränderte Pulpa- und Lymphknotenreticulum ansehe. Zur Entstehung der Kalkkugeln, die von den meisten Untersuchern lediglich als kolloidale Ausfällungen im Gewebe angesehen werden, sei folgendes vermerkt: Zunächst einmal wurde von mir festgestellt, daß sich diese Kugeln häufig in einem Hohlraum, dessen Wand mit dem übrigen Milz- und Lymphknotenreticulum einwandfreie Zusammenhänge aufwies, fanden. Außerdem ließ sich hin und wieder als Grundstock der kugeligen Gebilde ein Eiweißkern erkennen. Dieser Befund macht es sehr wahrscheinlich, daß diese rundlichen Kalkkugeln als kolloidale Ausfällung innerhalb eines Sinus entstehen. Der nach der Entkalkung und Enteisenung übrigbleibende eiweißartige Grundstock könnte dabei gut den Resten der abgestoßenen Endothelien entstammen.

Den sicheren Beweis für diese Ansicht anzutreten gelang mir nicht, da an diesen Stellen Endothelien nicht mehr vorhanden waren. Aus diesen Erwägungen heraus möchte ich, ebenso wie viele andere, eine spezifische Pilzerkrankung als Ursache für die gestrüppartigen Eisen- und Kalkablagerungen, verbunden mit einer Fibrose der Milz ablehnen.

Es sind nun von den früheren Beschreibern die gestrüppartigen Eisen- und Kalkablagerungen bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen, so bei Morbus Banti, hämolytischem Ikterus, Lebercirrhose, tertiärer Lues usw. gefunden worden. Auch mir lag daran, ein möglichst großes Vergleichsmaterial zu gewinnen. Deshalb wurden 76 Milzen, die teils den laufenden Leichenöffnungen, teils der Sammlung entstammten, eingehend auf diese Eisen- und Kalkablagerungen untersucht. Dabei konnte ich in 11 von diesen 76 untersuchten Milzen derartige Ablagerungen finden (d. h. fast 15% der Fälle), so 2mal bei Morbus Banti, 2mal bei atrophischer Lebercirrhose, 2mal in der stark vergrößerten Milz bei Stauungsatrophie der Leber, 2mal in alten organisierten Milzinfarktresten, 1mal bei organisierter Pfortaderthrombose, 1mal in der atrophischen Milz bei chronischer Herzinsuffizienz, 1mal bei myeloischer Leukämie. Die hierbei erhobenen Befunde gleichen mit geringen Abweichungen denen des eben beschriebenen Falles. Lediglich waren die Eisen- und Kalkablagerungen in diesen Milzen häufig recht geringfügig, so daß es schon einiger Übung bedurfte, die richtigen Stellen überhaupt zu finden. Nur zwei Befunde möchte ich hier besonders hervorheben. Zunächst einmal wies eine der beiden Bantimilzen, die durch Operation gewonnen war, am Hilus noch einige Lymphknoten auf. Auch in diesen gelang der Nachweis des Pigmentes. Wichtiger noch erscheint mir der Befund in einem Milzinfarktrest. In diesem bindegewebig umgewandelten Infarkt erkannte man überall neben reichlichem Hämosiderin teils grünes, teils blaues Eisenkalkpigment in reiser- oder gestrüppartiger Anordnung. An einer Stelle fand sich nun ein Gebilde, das vollkommen einem Follikel glich, mit hyalin verdickter Zentralschlagader und roten Blutzellen in deren Lichtung. Der Intima aufgelagert folgte nach außen ein breiter blauer Farbring, dem ein breites netzartiges und rundliches Gebilde rund herum aufsaß. In diesen Maschen des sich zum großen Teil im Hämatoxylen-Eosinpräparat teils grün, teils blau färbenden Netzes waren neben körnigem Hämosiderin noch Rundzellen erkennbar. Es konnte sich somit nicht gut um etwas anderes handeln als um ein in seiner Schlagaderwand und seinem Reticulum mit Eisen und Kalk durchtränktes Knötchen. Dies eine neue Stütze für die von mir vorhin geäußerte Ansicht, daß sich das Eisen und der Kalk im Milz- und Lymphknotenreticulum ablagern.

Fragen wir nun nach der Entstehungsweise der Eisen- und Kalkablagerung in Milz und Lymphknotengewebe, so glaube ich, daß die von mir erhobenen Befunde sehr gut die einzelnen Entwicklungsstufen des Krankheitsbildes erkennen lassen. Ich fand sowohl in der Milz als auch in den Lymphknoten das Pigment in feinster Form der Ablagerung an

das Reticulum gebunden, an Stellen, die nur wenig geschädigt schienen — lediglich war das Reticulum gequollen und wies gar keinen oder nur geringen Zellgehalt auf —; bindegewebige Abgrenzung fand sich hier nicht. Es bereitete sich also an diesen Stellen, die ich eben wegen der Geringfügigkeit der Ablagerung und der fehlenden Reaktion des umgebenden Gewebes als die Anfänge der Veränderung angesehen haben möchte, eine hyaline Quellung vor. Wo das Pigment in größeren Massen auftrat, erwies es sich stets als von Bindegewebe eingeschidet. In diesem Bindegewebe lagen nicht selten Fremdkörperriesenzellen. Es hatte also hier das schon länger abgelagerte Pigment als Fremdkörper gewirkt, der bei der Unmöglichkeit des umgebenden Gewebes ihn aufzulösen oder fortzuschaffen, von diesem bindegewebig abgekapselt wurde und dann als toter Körper an Ort und Stelle liegen blieb.

Ob nun zeitlich die gleichmäßige Eisendurchtränkung der Kalkablagerung vorangeht oder die Kalkablagerung zuerst erfolgt, oder ob beide Veränderungen gleichzeitig einhergehen, ist natürlich schwer zu entscheiden. Ich möchte mich aber dahin aussprechen, daß sich das geschädigte Milz- und Lymphknotenreticulum zunächst gleichmäßig mit Eisen durchtränkt und dann später diese eisendurchtränkten Fasern den Kalk aufnehmen, und zwar deshalb, weil ich in meinen Schnitten mehr nur mit Eisen beladene Teile als schon eisen- und kalkdurchtränkte vorfand. Die Herkunft des Eisens aus dem Blute steht ja wohl bei den reichlich vorhandenen Hämosiderinmengen in der Umgebung außer allem Zweifel.

Für die der Eisen- und Kalkablagerung vorangehende Entstehung der hyalinen Quellung und der Nekrosen im Milz- und Lymphknoten-gewebe kann man nach meinen und den Schrifttumbefunden wohl eine Reihe von Ursachen verantwortlich machen. An erster Stelle stehen dabei sicher die Kreislaufstörungen (Sklerose der Milzgefäße, Pfortaderstauung, Verschluß der Milzschlagader), jedoch lassen die Befunde bei im Schrifttum niedergelegten Fällen, z. B. bei Lymphogranulomatose, Lues bakteriell-toxische Schädigungen nicht ausschließen. Nach neueren Untersuchungen aus dem Jahre 1930 gelang es mittels Alkoholeinspritzung Milznekrosen zu erzeugen, in denen dann nach einiger Zeit gestrüppartige Eisen- und Kalkablagerungen nachzuweisen waren.

Zusammenfassung.

1. Die in Rede stehenden Eisen- und Kalkablagerungen erfolgen in das gequollene und geschädigte Milz- und Lymphknotenreticulum und sind an dieses gebunden.
2. Die Kalkkugeln entstehen wahrscheinlich durch kolloidale Ausfällungen in einem Sinus.
3. Schon deswegen wird die gelegentlich immer noch vertretene Pilztheorie abgelehnt.
4. Bei diesen Ablagerungen handelt es sich um Eisensalze, nicht aber um Eisenphosphat. Die histochemische Phosphatreaktion ist durch beigemischt Calciumphosphat bedingt.

5. An einem größeren Material (76 Fälle) konnten in etwa 15% der Fälle in der Milz derartige Eisen- und Kalkablagerungen gefunden werden. Es sind also die Eisen- und Kalkablagerungen im Milzgewebe gar nicht so selten. Damit konnte die schon von *Lubarsch* festgelegte Ansicht erneut bestätigt werden.

Nachtrag.

Die Arbeit wurde abgeschlossen am 1. Oktober 1930. Ihre Veröffentlichung verzögerte sich aus äußeren Gründen. In der Zwischenzeit sind nun noch einige Arbeiten erschienen, die sich mit dem Krankheitsbild befassen, so von *Glasunow* und *de Vecchi* und *Patrassi*. *Glasunow* lehnt, ohne wesentlich neue Tatsachen zu bringen als die bisher im Schrifttum bekanntgegebenen, an Hand von Untersuchungen, die er an sechs einschlägigen Fällen anstellen konnte, die mykotische Entstehung der Erkrankung ab und glaubt, daß die Eisen- und Kalkablagerungen in der Milz durch dystrophische Veränderungen an den bindegewebigen Knötchenfasern der Milz zustande kommen, die sich dann später mit Eisen- und Kalksalzen beladen. *De Vecchi* und *Patrassi* fassen in ihrer Arbeit noch einmal kurz das Für und Wider der dystrophischen Entstehung der Sideromykose der Milz zusammen und kommen zu dem Schluß, daß es nach den bisher bekannten Untersuchungen noch nicht möglich ist, etwas Sicheres über die Entstehung der eisenhaltigen Bindegewebsknötchen in der Milz auszusagen. Die Pilztheorie lehnen beide ebenfalls ab. Ich glaube aber, daß ich durch meine Untersuchungen einen weiteren Beitrag geliefert habe, der es ermöglicht, zur Klärung des Krankheitsbildes beizutragen, und zwar insofern, als es mir zu zeigen gelang, daß sich die Veränderung zunächst in einem regressiv veränderten Milzreticulum abspielt, und daß sich später diese degenerierten Reticulumfasern mit Eisen und Kalk beladen. Nach Abschluß der Ablagerungen wirken dann diese mit Pigment durchtränkten Fasern als Fremdkörper, die bei der Unmöglichkeit des umgebenden Gewebes dieselben fortzuschaffen, bindegewebig abgekapselt werden.

Schrifttum.

Askanazy u. *Bamatter*: Zbl. Path. **43**, H. 8. — *Catsaras*: Festschrift für *Lubarsch*. Virchows Arch. **275**. — *Christeller* u. *Puskeppelies*: Virchows Arch. **250**. — *Eppinger*: Die hepato-lienalen Erkrankungen. — *Glasunow*: Virchows Arch. **278**. — *Jaffé*: Zbl. Path. **42**, Nr 9. — *Jaffé* u. *Hill*: Arch. f. Path. **6**, Nr 2 (1928). — *Klinge*: Virchows Arch. **255**. — *Kraus, I. E.*: Beitr. path. Anat. **70**. — *Lubarsch*: Handbuch der allgemeinen Pathologie von *Henke-Lubarsch*. Bd. 1/2. — *Nanta*: Ann. d'Anat. path. **4**, No 6 (1927). — *Nanta, Pinoy* u. *Gruny*: Zit. nach *Wylegshanin*. — *Oberling*: Zit. nach *Wylegshanin*. — *Orsos*: Beitr. path. Anat. **75**. — *Rotter*: Virchows Arch. **259**. — *Schuppisser*: Virchows Arch. **239**. — *Siegmund*: Zbl. Path. **33**. — *Talman*: Virchows Arch. **259**. — *de Vecchi* u. *Patrassi*: Virchows Arch. **279**. — *Wohlwill*: Virchows Arch. **254**. — *Wylegshanin*: Frankf. Z. Path. **38**.