

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Graz
(Vorstand: Prof. Dr. TH. KONSCHEGG).

Morphologie und Pathogenese der essentiellen Lungenhämosiderose.

Von

A. PROPST.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. November 1954.)

Die essentielle Lungenhämosiderose (e.LHS) ist eine, im Gegensatz zur Hämosiderose der Stauungslunge beim Herzfehler, sehr selten beobachtete Erkrankung. Sie tritt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle im frühen Kindesalter auf und führt meist in wenigen Jahren zum Tode. Erstmalig wurde die Erkrankung von CEELLEN 1921 an Hand von 2 Fällen genauer beschrieben. Inzwischen sind etwa 25 Fälle mitgeteilt worden. Bei den allermeisten konnte die Diagnose erst durch die Obduktion gestellt werden. Nur 4mal wurde die Erkrankung bisher bei Erwachsenen beobachtet (BORSOS-NACHTNEBEL, WALTON und WILLIAMS und HERZOG).

Die *klinische Symptomatik* ist gekennzeichnet durch eine zunehmende, krisenhaft verstärkt auftretende, hypochrome Anämie, die sich auf eine entsprechende Eisenbehandlung anfangs meist deutlich bessert. Später treten immer schwerere Schübe von Blutarmut — manchmal mit starker Hämoptoe — auf. Im Röntgenbild findet man eine feinnetzige Lungenzeichnung, die durch Hämosiderinablagerung bedingt ist und für die Erkrankung charakteristisch sein soll. Im weiteren Verlaufe werden dann meist zunehmende Atemnot, etwas Fieber und die Zeichen einer beginnenden Dekompensation des rechten Herzens gefunden. Der Tod erfolgt häufig an Lungenödem bei Anämie, während einer Hämoptoe, oder interkurrent an einer Infektion, da die Kranken gegen bakterielle Infektionen sehr anfällig sind. Die Prognose wird übereinstimmend als infaust bezeichnet.

Anatomisch wurde in allen untersuchten Fällen eine hochgradige braune Lungeninduration und ausgedehnte Blutungen in das Lungengewebe gefunden, für die eine Ursache *außerhalb* der Lunge fehlte oder als ungenügend zur Erklärung des Ausmaßes der Lungenveränderungen angesehen wurde (CEELLEN, HAYASHI und HIRLE), während sich in den übrigen Organen — mit Ausnahme der regionären Lymphknoten der Lunge — keine Hämosiderinablagerung fand. Daraus wurde geschlossen, daß die Ursache der essentiellen Lungenhämosiderose in der

Lunge selbst liegen müsse. Als Ausdruck dafür wurden deutliche Veränderungen des elastischen Fasergerüsts der Lunge angesehen, wobei besonders die Lückenhaftigkeit dieses Fasernetzes und „Kalk-Eiseninkrustationen“ der Fasern hervorgehoben werden.

Hinsichtlich der *Pathogenese* herrscht die schon von CEELEN geäußerte Ansicht vor, daß es sich um eine Schädigung des elastischen Fasergerüsts der Lunge handle. Als Folge käme eine chronische Kreislauferschwerung mit Blutungen und hochgradiger Häm siderose zustande. Eine Blutkrankheit oder eine allgemeine Erkrankung der Blutgefäße wurde ausgeschlossen, da die Veränderungen *nur* in der Lunge festgestellt worden waren. Dieser Ansicht schließen sich die meisten Untersucher mit nur unwesentlichen Abweichungen an. Als erschwerende Faktoren werden noch Anomalien an den großen Gefäßen wie offener Ductus *Botalli*, Isthmusstenose der Aorta u. dgl. angegeben. Aus der Reihe dieser Beobachtungen fällt der Fall ANSPACH, bei dem eine nekrotisierende Arteriitis der Lunge bestand, die als Blutungsquelle anzusehen war. Zu einer anderen Auffassung von der Pathogenese gelangte ferner GELLERSTEDT, der als Ursache des Lungenleidens einen chronisch-entzündlichen Infekt im Myokard ansah, durch den es zeitweilig zu einer Insuffizienz des linken Ventrikels, zur Lungenstauung und zu Diapedesisblutungen gekommen sein soll. HAYASHI spricht von einer Stauungslunge bei Offenbleiben des Ductus *Botalli* und mißt so der Herzmißbildung eine ursächliche Bedeutung für die Entstehung der Krankheit bei.

Die Frage, ob eine primäre Fehlbildung der elastischen Fasern oder eine sekundäre Schädigung vorliegt, ist, wie GARSCHKE betont, nicht entschieden. Eine eingehendere Darstellung der im Schrifttum mitgeteilten Fälle von e.LHS erübrigt sich, da HIRLE anlässlich der Veröffentlichung eines Falles vor kurzem die bis dahin bekannten Fälle zusammengestellt und genauer besprochen hat. Kurz erwähnt seien nur später bekannt gewordene, in der Zusammenstellung nicht erfaßte Fälle: HARTL meint, daß die Veränderungen des elastischen Fasergerüsts der Lunge zu sehr in den Vordergrund gestellt wurden und sieht bei seinem Falle eine allgemeine „Gefügedestruktion“ des Lungengewebes als Ursache der e.LHS an. Andere Beschreiber gehen nicht näher auf die Pathogenese ein und halten die Veränderungen der Lungenelastica, insbesondere die Eiseninkrustationen, für sekundär.

Eine Besonderheit stellt der jüngst von HERZOG mitgeteilte Fall dar. Es handelte sich um einen 25 Jahre alten, seit 15 Jahren kranken Mann, bei dem im Gegensatz zu allen anderen bekannten Fällen nicht eine Anämie, sondern eine Polyglobulie bestand. Hämoptoen wurden mehrfach beobachtet. Bei der Obduktion fand sich, wie bei den anderen bekannten Fällen, eine schwere Lungenhäm siderose; zugleich aber eine

viel stärkere Hypertrophie der rechten Herzkammer, als sonst bei den Fällen von e.LHS. Sie könnte durch die außergewöhnlich lange Krankheitsdauer verursacht sein. Vor allem aber unterscheidet sich der Fall durch die erhobenen histologischen Befunde. HERZOG fand nämlich sinuöse Gefäßwucherungen in der Umgebung der kleinen Pulmonalarterienäste und deutliche Wucherungen argyrophiler Fasern. Er bezeichnet daher die Erkrankung als „Angio-Inosis“ bzw. „Angio-Inomatosis“. Diese geschwulstartigen sinuösen Gefäßwucherungen werden von ihm als Blutungsquelle angesehen. Ähnliche Veränderungen wurden bei keinem der bisher bekannten Fälle beobachtet.

Im folgenden sollen an Hand von 2 in der letzten Zeit obduzierten Fällen neben der Schilderung des Krankheitsverlaufes und der morphologischen Befunde die sich ergebenden Anhaltspunkte für eine Klärung der Pathogenese besprochen werden. Dabei ist besonders zu bemerken, daß es sich bei den beiden Fällen um verschiedene Stadien der Erkrankung gehandelt hat, wodurch eine Beurteilung des Krankheitsablaufes möglich wird. Zum Vergleich haben wir eine größere Anzahl von Stauungslungen bei Herzfehlern herangezogen. Außerdem standen uns experimentell erzeugte schwere Lungensiderosen, die wir in anderem Zusammenhange untersucht hatten [PROPST (1)], zur Verfügung.

Untersuchungsmaterial und Methode.

Zur Untersuchung gelangten 2 Fälle von e.LHS (ein Knabe und eine erwachsene Frau). Zum Vergleich wurden normale Lungen (7 Fälle) und Lungen bei chronischer Stauung infolge von Herzfehlern (12 Fälle) untersucht. Ferner standen uns Lungen von Kaninchen zur Verfügung, die 1 Jahr lang mit maximalen Eisensmengen parenteral behandelt wurden und bei denen sich unter anderem eine schwere Lungensiderose entwickelt hatte.

Neben den gewöhnlichen Färbemethoden (mit Hämatoxylin-Eosin nach VAN GIESON, Sudanfärbung, Elasticafärbungen und Gitterfaserfärbung nach GOMORI) wurden folgende Untersuchungsmethoden angewendet:

1. Histochemischer Eisennachweis nach Fixierung des Materials in neutralem Formol und in Alkohol mit Turnbullsblau- und Berlinerblaureaktion an Gefrierschnitten und am eingebetteten Material.

2. Kombination der Eisenreaktionen mit Elasticafärbungen:

- a) Erst Berlinerblaureaktion, dann Elasticafärbung.
- b) Elasticafärbung und folgende Eisenreaktion.

3. Histochemische Methoden zum Nachweis von Calcium:

- a) Mit Purpurin nach GRANDIS und MAININI.
- b) Mit Gallussäure-Formol nach CRETIN.

Als orientierende Voruntersuchung kam die Kossasche Färbung mehrfach zur Anwendung.

4. Prüfung auf metachromatische Substanzen mit s.Thionin an Gefrier- und an Paraffinschnitten.

5. Extraktion des Eisens aus den Schnitten mit 5%iger Oxalsäure 3—48 Std bei Zimmertemperatur (GOESSNER) und mit 20%iger Salzsäure 90 min lang (GEDIGK und STRAUSS).

6. Weiterbehandlung der enteistenen Schnitte:
 - a) Hämatoxylin-Eosin- und van Gieson-Färbung.
 - b) Elasticafärbungen.
 - c) Toluidinblaufärbung zur Prüfung der Basophilie und Metachromasie mit und ohne vorherige Bebrütung mit Hyaluronidase 2—12 Std bei 37°. Es wurden dabei die Präparate „Permease“ (Sanabo Wien¹) mit einer Dosis von 25 Viscositätseinheiten je Schnitt und das Präparat „Kinaden“ (Schering Berlin¹) mit einer Dosis von 10 Schering-Einheiten je Schnitt mit gleich gutem Erfolg verwendet, wie die Kontrolluntersuchung von Nabelschnurschnitten ergab.
 - d) Färbung mit polychromem Methylenblau und Tanninlösung zur Darstellung von Elacin (UNNA).
 - e) Perjodsäure-Schiffreaktion (PAS-Reaktion) nach HORTGIS und McMANUS mit und ohne vorherige Bebrütung mit Hyaluronidase 2—12 Std bei 37°, wie bei c).
 - f) Nach RINEHART und ABUL HAI modifizierte HALESCHE Methode zur Darstellung der sauren Mucopolysaccharide (s.MPS) durch den Nachweis ihrer Eisenbindungsfähigkeit mit und ohne Hyaluronidasevorbehandlung wie bei c).

Bei den in Punkt 6 zusammengefaßten Reaktionen wurde die vollständige Extraktion des Eisens fallweise durch die Berlinerblaureaktion geprüft.

Kasuistik.

Fall 1. 11jähriger Knabe. *Aus der Krankengeschichte:* (Die Angaben verdanken wir Herrn Prim. Dr. D. HARALAMBUS, Vorstand der med. Abt. LKH Feldbach, Steiermark.) Nach Angabe der Eltern war der Knabe schon seit jeher blutarm und litt häufig, besonders in den Sommermonaten, an Atemnot. Nachdem er mehrmals eine „Pneumonie“ durchgemacht hatte, stand er zum ersten Male mit 7 Jahren wegen Anämie in Krankenhausbehandlung. Die damals eingeleitete Eisentherapie wurde zu Hause fortgesetzt und brachte eine deutliche Besserung. Ein neuerlicher schwerer Schub, der eine Anstaltsbehandlung notwendig machte, trat im 11. Lebensjahre — $\frac{1}{2}$ Jahr vor dem Tode — auf. Es bestand Schwächegefühl und Husten, die Erythrocytenzahlen schwankten zwischen 1,9 und 2,1 Mill., die Hb-Werte zwischen 25 und 26. Dabei bestand geringes Fieber mit Temperatur zwischen 37 und 38°. Blutiger Auswurf konnte nicht beobachtet werden, doch war im Stuhl öfter Blut nachweisbar. Auf die entsprechende Therapie — Folsäure, Eisen, Bluttransfusionen — besserte sich der Zustand wesentlich: Erythrocyten 4 Mill., Hb 80 und der Patient konnte wieder entlassen werden. Eine wesentliche Verschlechterung, von der sich das Kind nicht mehr erholte, trat 3 Monate später auf. Die Erythrocytenzahlen waren wieder unter 2 Mill. gesunken, es bestand starke Atemnot und zeitweise Fieber bis 40°. Wiederholt konnten Rasselgeräusche über den Lungen festgestellt werden. Trotz intensiver Behandlung der Eisenmangelanämie — unter anderem auch mit mehreren Bluttransfusionen — stieg die Erythrocytenzahl nie über 3 Mill. und besserte sich der Allgemeinzustand nicht wesentlich. Außer der Anämie stellten sich zunehmende Atembeschwerden ein, doch kam es nie zu einer Hämoptoe. Der Tod erfolgte dann in einem Anfall von Atemnot und Kreislaufschwäche, wobei starke Schmerzen in der Brust aufgetreten waren. Die klinische Diagnose lautete: schwere Anämie, Endokarditis?

Aus dem *Sektionsprotokoll* Nr. 1192/53: Männliche Kindesleiche in herabgesetztem Allgemeinzustand. Die äußere Decke blaß grau-weiß, auffallend blutarm. In den Brustfellsäcken kein fremder Inhalt. Die Pleura zart, glatt und glänzend. Die *Lungen* vergrößert, schwer, derb und zum größten Teil luftleer.

¹ Der Firma Sanabo, Wien, und der Firma Schering, Berlin, wird für die Überlassung der entsprechenden Präparate bestens gedankt.

Auf dem Schnitte dunkelrot bis intensiv rostbraun gefärbt, nur einzelne kirsch- bis walnußgroße Bezirke lufthaltig und dabei stark gebläht, das übrige Lungengewebe von frischen und älteren Blutungen durchsetzt, die Alveolen und die kleinen Bronchien von Blut erfüllt, die Schleimhaut der größeren von blutigem Schleim bedeckt, die Lichtung von schaumiger Flüssigkeit erfüllt. Die Arteria pulmonalis und ihre Äste weit, die Intima zart. Die *Lymphknoten* am Lungenhilus und die anschließenden paratrachealen durchschnittlich auf das $1\frac{1}{2}$ -fache vergrößert, auf dem Schnitte deutlich graubraun. In der Lichtung der Luftröhre, des Kehlkopfes und des Rachens reichlich blutige, schaumige Flüssigkeit.

Das Herz etwas größer als die Leichenfaust, seine Spitze von beiden Kammern gebildet. Mäßige Hypertrophie der rechten Kammer. Starke Ausweitung der Herzhöhlen. Klappen und Endokard zart und glatt, das Herzfleisch blaßgrau und blutarm. Foramen ovale und Ductus Botalli geschlossen, keine Mißbildung an den großen Gefäßen.

Bei den übrigen Organen ist nur die hochgradige Anämie zu erwähnen. Nirgends, insbesondere nicht in Leber, Milz und Knochenmark fand sich eine braune Verfärbung des Gewebes; auch Blutungen in die serösen Häute und die Schleimhäute waren nicht nachweisbar. Bemerkenswert war nur noch der Nierenbefund: Beide Nieren vergrößert, weich, an der Oberfläche einzelne Blutpunkte, die Rinde verbreitert, auf dem Schnitte etwas vorquellend, trüb und graurot.

Histologischer Befund. In den von verschiedenen Lungenteilen angefertigten Schnitten wechseln die Veränderungen stark. Die überwiegende Mehrzahl der durchwegs etwas erweiterten Alveolen ist von Ödemflüssigkeit, der oft mehrere pigmentspeichernde Zellen beigemengt sind, erfüllt, viele enthalten frisches Blut, andere massenhaft dicht aneinanderliegende, hämosiderinspeichernde Alveolarwandzellen. [Wir bezeichnen im folgenden alle hämosiderinspeichernden Zellen der Kürze halber als Hämosiderinophagen (HsPh), gleichgültig ob es sich hierbei um Alveolarwandzellen oder um Makrophagen des Interstitiums handelt.] Diese Veränderungen sind in den verschiedenen Lungenbezirken weitaus vorherrschend. Seltener trifft man auf Felder, wo in den Alveolen als Zeichen der Blutresorption neben den Speicherzellen auch andere Zellelemente, wie Leukozyten, Lymphocyten und einige Fibroblasten nachweisbar sind. Hier trifft man ab und zu auch auf einige einsprossende Capillaren. Die Interalveolarsepten sind im allgemeinen etwas verbreitert und — vorwiegend durch zahlreiche HsPh — zellreich. Sie enthalten außerdem sehr reichlich argyrophile Fasern. Eine deutliche Vermehrung kollagener Faserzüge konnte nicht festgestellt werden. Dagegen findet sich nicht selten eine Hypertrophie der glatten Muskulatur der Bronchuli respiratorii und der Muskelringe an der Alveolenbasis.

Die *Elastica* der Alveolen ist sehr häufig in kurze, plumpe Bündel umgewandelt, die aus zahlreichen, dicht aneinander gelagerten, oft „varicösen“ Fasern bestehen (Abb. 1) und die sich weiterhin manchmal in kleine Körnchen auflösen. Bei den Eisenreaktionen färbt sich die *Elastica* der Interalveolarsepten an ganz wenigen Stellen — und auch hier nicht vollkommen — an. Ähnliche, aber viel deutlichere und weiter fortgeschrittene Veränderungen zeigt die *Elastica* der mittleren und kleinen Lungengefäße, besonders der Venen. Vor allem fällt auf, daß sie bei den Eisenreaktionen sehr häufig positiv reagiert (Abb. 2). Ganz selten finden sich kurze Unterbrechungen im Faserverlauf häufiger Fremdkörperriesenzellen (FKZ) in ihrer Umgebung. Die positive Eisenreaktion der Gefäßelastica übertrifft die der Alveolenelastica bei weitem an Intensität und Häufigkeit. Dies tritt besonders deutlich bei der Kombination der Eisenreaktionen mit roter Elasticaefärbung hervor, wobei sich die zumeist rotgefärbten Fasern der Alveolarsepten deutlich von den durch die Eisenreaktion blauen der Gefäßelastica abheben. Eine schwache

Blaufärbung der Elastica mit Hämatoxylin ist an wenigen kleinen Gefäßen streckenweise erkennbar. Die Kossasche Färbung zeigt jedoch nicht selten

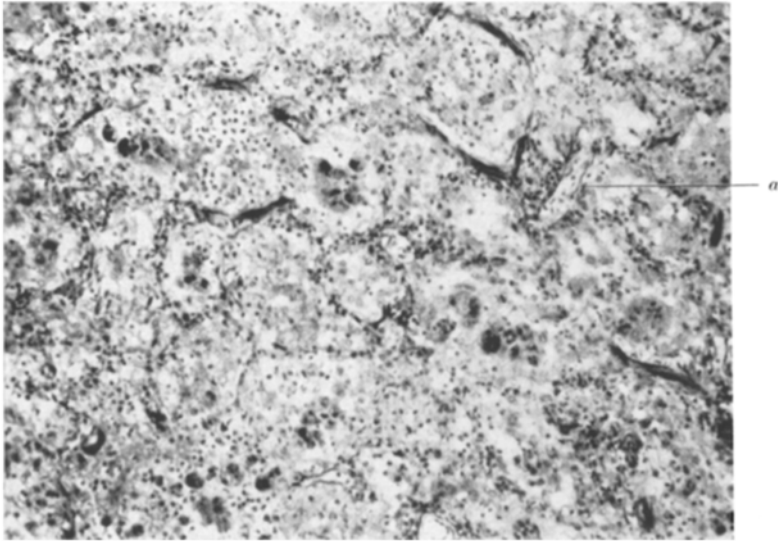


Abb. 1. Sekt.-Nr. 1192/53, 11 Jahre, männlich (Fall 1). Essentielle Lungenhämosiderose. Kurze, starre und plumpe elastische Faserbündel in den Alveolarsepten. Hämosiderinophagen, Blut und Ödemflüssigkeit in den Alveolen. Elasticadefekte in der Wand einer kleinen Vene (a). Formol, Paraffin, Elasticafärbung. 124fach.

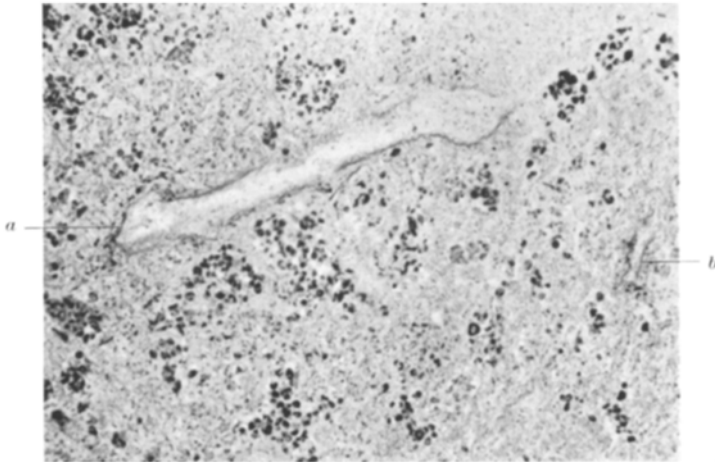


Abb. 2. Wie Abb. 1 (Fall 1). Positive Eisenreaktion der Elastica einer mittleren (a) und kleinen (b) Vene. Elastica der Alveolarsepten negativ. Zahlreiche Hämosiderinophagen. Alkohol, Paraffin, Berlinerblaureaktion. 66fach.

schwarzbraun gefärbte Fasern in den Septen und den Gefäßwänden. Die histochemische Calciumreaktion (Purpurin) ist durchwegs negativ. Nach Extraktion

des Eisens aus den Schnitten sind die elastischen Fasern noch sehr deutlich darstellbar. Toluidinblau ergibt an ihnen oft eine Basophilie, aber keine Metachromasie, letztere kann auch mit s.Thionin nicht erzielt werden. Die Elacinfärbung nach UNNA ist nur an wenigen Gefäßen streckenweise positiv, an der Elastica der Septen negativ. Überrascht wurden wir durch die PAS-Reaktion, da nicht nur die früher durch die Eiseninkrustation gekennzeichneten Fasern rot gefärbt waren, sondern — neben zahlreichen HsPh — eine viel größere Anzahl von elastischen Fasern der kleinen Gefäße und der Septen. An vielen Fasern schwand die positive Reaktion nach Hyaluronidasebehandlung, am intracellulären Restkörper des Pigmentes war sie nicht selten noch vorhanden. Die spezifische Reaktion auf s.MPS (Eisenbindungsfähigkeit) ist an den enteisenen Schnitten nicht so häufig positiv wie die PAS-Reaktion, der Farbton wechselt von blaßblau zu intensiv blau und ist bei der Alveolenelastica nur an den dicken Bündeln deutlich. Nach Hyaluronidasevorbehandlung ist an den Fasern zumeist keine Blaufärbung mehr zu erkennen. Die beschriebenen Elasticaveränderungen fehlen an den größeren und großen Blutgefäßen und an den großen Bronchen.

Die *Lymphknoten* am Lungenhilus und entlang der Trachea zeigen alle sehr reichlich Hämosiderinablagerung im Rand- und Intermediärsinus. Innerhalb der Follikel findet sich nur ab und zu eine mit Pigment beladene Zelle. Im Randsinus und besonders in den großen Lymphgefäßen am Lungenhilus sind außerdem reichlich extracelluläre Pigmentschollen nachweisbar.

Beide Nieren zeigen das Bild einer herdförmigen akuten bis subakuten Glomerulonephritis. In den Rindenkanälchen finden sich ganz selten Erythrocyten, Eiweiß und kleine eisenhaltige Zylinder, ohne daß — wie in dem ähnlichen von GLANZMANN und WALTHARD mitgeteilten Falle — eine Fremdkörperreaktion um das Pigment nachweisbar gewesen wäre.

Alle übrigen Organe zeigten histologisch keine auffälligen Veränderungen, insbesondere fand sich kein Hämosiderin und keine Veränderungen der elastischen Fasern.

Zusammenfassung. Es handelt sich um einen 11jährigen Knaben, der schon in frühester Jugend blutarm gewesen sein soll und an Atemnot litt; mehrmals hatte er „Pneumonien“. Vier Jahre vor dem Tode war die Anämie bereits so hochgradig, daß eine Behandlung im Krankenhaus mit Eisenpräparaten und Bluttransfusionen notwendig wurde. Anämie und Atemnot traten später häufig schubweise und krisenhaft auf. Bei einem schweren Schub $\frac{1}{2}$ Jahr vor dem Tode wurde im Stuhl Blut nachgewiesen. Eine neuerliche mit besond. starker Atemnot, Fieber und zunehmender durch die Therapie unbeeinflussbarer Anämie einhergehende Verschlechterung führte zum Tode. Niemals wurde eine Hämoptoe beobachtet. Anatomisch fand sich neben einer sehr beträchtlichen allgemeinen Anämie eine außerordentliche Hämosiderose der Lungen und der regionären Lymphknoten sowie frische und ältere Blutungen in das Lungengewebe, vor allem aber ein schweres Lungenödem bei einer akuten bis subakuten herdförmigen Glomerulonephritis. Bei der histologischen Untersuchung waren die Veränderungen der elastischen Fasern besonders auffallend. Sie zeigten Brüchigkeit, Vergrößerung und eine starre Beschaffenheit, bedingt durch Eiseninkrustationen. An manchen kleinen Gefäßen fanden sich Elasticadefekte und

Fremdkörperzellen in der Umgebung der Bruchstücke in der Gefäßwand. Das elastische Fasernetz des Lungengerüsts zeigte diese Veränderungen nicht in dem Grade und dem Ausmaße. Alle übrigen Organe zeigten weder Elasticaveränderungen noch eine Hämosiderose. Als Todesursache war das als Folge der Nephritis aufgetretene Lungenödem anzusehen.

Fall 2. 25jährige Lehrerin (klinische Symptomatik des Falles ausführlich mitgeteilt durch WAGNER). *Aus der Krankengeschichte:* Hereditäre Verhältnisse belanglos. Später angeblich nie krank gewesen. Ungefähr 4 Jahre vor dem Tode langsam zunehmende Mattigkeit, Ohrensausen und Schwindelgefühl. Wegen der festgestellten hypochromen Anämie Behandlung mit Leberpräparaten, Eisen und Vitamin B₁₂. Außerdem mehrere kleine Bluttransfusionen. Vorübergehende Besserung. Dann wegen wieder zunehmender Anämie Klinikaufnahme: Erythrocyten 2,9 Mill., Hb 45%, FI 0,7, Leukocyten 5800. Zusammen mit den übrigen Befunden ergab sich das Bild einer Eisenmangelanämie bzw. Blutungsanämie. Auf Eisenbehandlung erhebliche Besserung, die etwa 1 Jahr lang anhielt, aber mehrmals durch Pneumonien mit starkem Hustenreiz und blutigem Sputum unterbrochen wurde. Bei einem neuerlichen Klinikaufenthalt, 1 Jahr vor dem Tode, fand sich bereits röntgenologisch das Bild einer Stauungsinduration, die Anämie war wieder sehr schwer: Erythrocyten 2,6 Mill., Hb 30%, FI 0,57. Abermals guter Erfolg der Eisentherapie (peroral und parenteral). Bei einer Kontrolluntersuchung $\frac{1}{2}$ Jahr vor dem Tode bei bestehender Gravidität im 6. Lunarmonat bestanden subjektiv und objektiv keine Beschwerden. Das Blutbild war weitgehend normalisiert. Nur die Röntgendurchleuchtung der Lunge zeigte eine auffällige netzige Zeichnung. Die 2. Hälfte der Schwangerschaft und das Wochenbett nach normaler Entbindung eines gesunden Kindes verliefen nach mehrfachen Bluttransfusionen ohne Besonderheiten, anschließend trat jedoch eine starke Dyspnoe, Herzklopfen, Schwindel, heftiger Bluthusten und Fieber auf. Die Erythrocytenzahl sank auf 1,9 Mill., die Leukocytenzahl stieg auf 18000. Der Tod trat unter den Zeichen von Dyspnoe und Kreislaufschwäche ein. Die klinische Diagnose lautete: Beiderseitige Pneumonie, hochgradige Anämie, splenomegale Markhemmung?

Aus dem *Sektionsprotokoll* Nr. 1536/53: 174 cm lange, weibliche Leiche von mittelkräftigem Knochenbau, mit gut entwickelter Muskulatur und mäßigem Fettgewebepolster. Die äußere Decke blaßgraugelblich, blutarm. Deutliche Linea fusca, Warzenhöfe stark pigmentiert, etwas Milch ausdrückbar.

Flächenhafte bindegewebige Anwachsung der rechten Lunge über dem Mittel- und Unterlappen. Die linke Lunge frei. Beide Lungen auffallend groß, derb, zum Großteil luftleer und intensiv rostbraun gefärbt. Die linke Lunge 1300 g! (Normalgewicht 297 g), die rechte 1600 g! (Normalgewicht 346 g) schwer. Vielfach, besonders in den Unterlappen verstreut, lobuläre bis nußgroße frische und ältere Blutungen in das Lungengewebe und die Alveolenlichtung. Vielfach eine zarte netzige Zeichnung erkennbar. Die Veränderungen in beiden Lungen gleichmäßig ausgebildet. Im linken Unterlappen ein 8:6:5 cm großer, scharf begrenzter, die Pleura breit erreichender Bezirk mit grobwabiger Beschaffenheit und dicht aneinanderliegenden, zylindrischen und vor allem sackförmigen, von Eiter erfüllten Bronchiektasen. Das dazwischen liegende Narbengewebe weißlichgrau, weder von Blutungen durchsetzt, noch braun gefärbt. Die Lungenschlagader und ihre Äste sehr weit, die Intima zart und glatt. In der Lichtung der großen Bronchen blutiger Schleim. Die *Lymphknoten* in der Umgebung der Bronchen und am Lungenhilus sowie entlang der Trachea vergrößert, zimtbraun bis rostfarben.

Das Herz etwas größer als die Leichenfaust, 300 g schwer. Klappen und Endokard zart und glatt. Der Herzmuskel außerordentlich blutarm, schlaff, die Herzhöhlen erweitert. Mäßige Hypertrophie der rechten Kammer, ihre Wandstärke 3—4 mm, die der linken 12 mm.

An den übrigen Organen war außer der beträchtlichen Anämie kein auffälliger Befund zu erheben, vor allem bestand keine braune Verfärbung.

Histologischer Befund. In den zahlreichen von verschiedenen Lungenteilen angefertigten Schnitten erscheinen die Alveolen durchwegs erweitert, jedoch nur

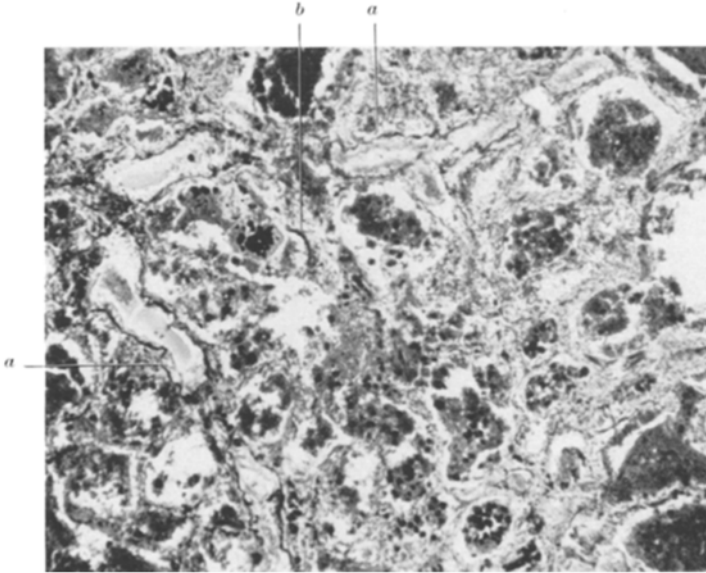


Abb. 3. Sekt.-Nr. 1536/53, 25 Jahre, weiblich (Fall 2). Essentielle Lungenhämosiderose. Alveolen voll Blut und Hämosiderinophagen. Elektive Darstellung der eckig verlaufenden elastischen Fasern stark erweiterter und gefüllter Interlobulärvenen (a) durch Hämatoxylin; seltener der plumpen, elastischen Faserbündel (b) der Alveolarsepten. Formol, Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. 57fach.

eine verschwindend geringe Anzahl von ihnen lufthaltig. Diese lufthaltigen Alveolen liegen ungleichmäßig verstreut. Alle übrigen sind teils von HsPh, teils von Blut erfüllt, wobei oft frische Blutungen mit gut erhaltenen Erythrocyten und ältere mit beginnender oder fortgeschrittener Hämolyse nebeneinander vorkommen (Abb. 3).

Das Lungengerüst ist durchwegs verstärkt und von HsPh durchsetzt, die glatten Muskelfasern sind manchmal zahlreicher als gewöhnlich, während eine Vermehrung kollagener Fasern nicht festgestellt werden konnte, es findet sich in den Alveolarsepten vor allem eine starke Vermehrung der argyrophilen Fasern und die Septen erscheinen dadurch wesentlich verbreitert (Abb. 4). Selten sind Bezirke, in denen die Alveolarstruktur überhaupt nicht mehr erkennbar ist und das Lungengewebe durch gewucherte Gitterfasern ersetzt wird (Induration).

Die *Elastica der Alveolarsepten* zeigt nicht ein zartes zusammenhängendes Netzwerk, sondern bildet, wie bei Fall I — nur viel ausgeprägter —, dicke, plumpe, kurze, wie zerbrochene Bündel und Büschel aus Faserfragmenten, die zumeist miteinander verbacken sind. Sie färben sich oft intensiv mit Hämatoxylin an (Abb. 3)

und erscheinen bei Kossa-Färbung schwarz. Es fällt auch ihre Starrheit besonders auf. Mit Elasticafärbung sind sie durchwegs gut darstellbar. Bei den Eisenreaktionen erweist es sich nun, daß die elastischen Fasern häufig mit Eisen inkrustiert sind und sich an vielen Stellen mit den Eisenreaktionen elektiv darstellen lassen. Manchmal finden sich in der Umgebung der starren inkrustierten Fasern Fremdkörperzellen, wobei ab und zu die Elasticabruchstücke phagocytiert und im Zellplasma nachweisbar sind (Abb. 6 B).

Sämtliche *Blutgefäße* sind beträchtlich erweitert (Abb. 3) und maximal gefüllt. Die elastischen Fasern der mittleren und kleinen Gefäße weisen weitgehende Schädigungen auf. Sie färben sich sehr häufig mit Hämatoxylin blau

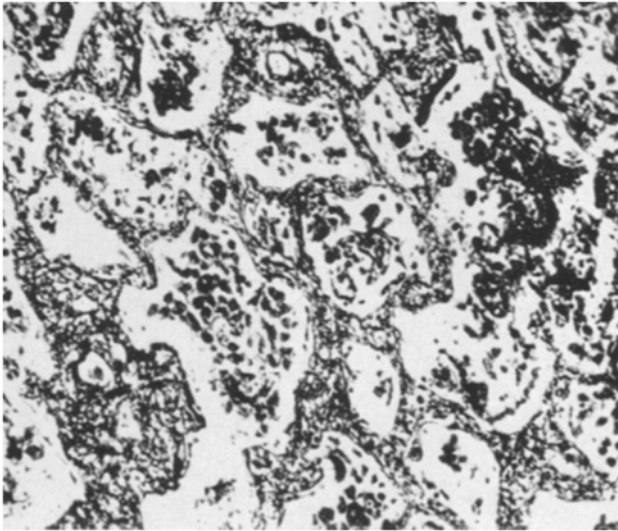


Abb. 4. Fall 2. Verstärkung des Lungengerüsts mit Verbreiterung der Alveolarsepten durch Vermehrung argyrophiler Fasern. Formol, Paraffin. Versilberung nach GOMORI. 100fach.

(Abb. 3); neben der Blaufärbung sind oft auch braune bis graugrüne Farbtöne erkennbar. Auch ihre Starrheit und der eckige, nicht wellige, Verlauf tritt sehr deutlich hervor (Abb. 3). Sie sind in hohem Grade mit Eisen beladen und stellen sich bei den Eisenreaktionen durchwegs deutlich dar, so daß bezüglich der Blutgefäße an vielen Stellen eine elektive Färbbarkeit bei den Eisenreaktionen, wie bei einer Elasticafärbung zu erzielen ist. Es fallen aber noch weitere Veränderungen auf: Häufig sind die elastischen Gefäßmembranen nämlich in kleine Stücke zerbrochen (Abb. 5), ja stellenweise sieht man auch an mittleren Gefäßen richtige Elasticadefekte, Einrisse in der Gefäßwand und frische Blutaustritte. An anderen Stellen sind um die inkrustierten Fasern (Abb. 6 A) oder an dem Defekt Fremdkörperzellen zu finden (Abb. 6 B). Seltener sind Intimawucherungen und Verdickungen als kompensatorische Gefäßwandverstärkungen zu erkennen. Schließlich ist an den Defekten eine Narbe mit fehlenderastica und kompensatorischer Verdickung der übrigen Gefäßwandschichte zu sehen (Abb. 7). Dabei sind diese Gefäße sowie auch andere, bei denen an der gerade untersuchten Stelle kein deutlicher Elasticadefekt nachweisbar ist, von vielen, mantelartig angeordneten, dicht aneinanderliegenden HsPh umgeben (Abb. 7). Besonders gut sind die

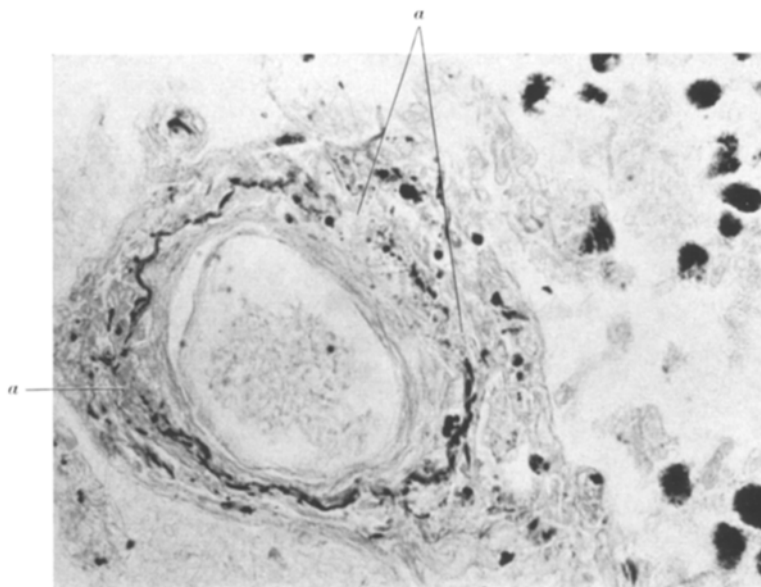


Abb. 5. Fall 2. Mit Eisen inkrustierte, zerbrochene *Elastica interna* einer kleinen Arterie. Kleine *Elasticadefekte* (a). Kompensatorische Intimawucherung. Rechts im Bild Hämo- siderinophagen. Alkohol, Paraffin. *Elastica*färbung kombiniert mit Berlinerblaureaktion. 306fach.

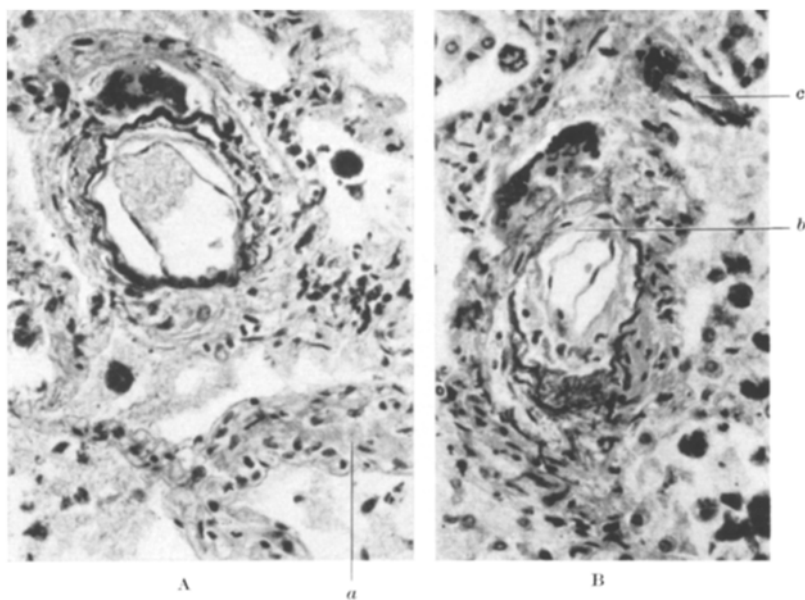


Abb. 6 A u. B. Fall 2. A Eiseninkrustierte, hämatoxylinblaue *Elastica interna* einer kleinen Arterie mit anliegenden Fremdkörperriesenzellen. Verdicktes Interalseptum (a). B Kleines Gefäß mit Fremdkörperriesenzellen an einem *Elasticadefekt* (b). Resorbierte *Elastica*bruchstücke (c) in einer anderen Fremdkörperriesenzelle. Alkohol, Paraffin, Hämatoxylin-Eosin. 243fach.

Elasticaveränderungen zu studieren, wenn man die Eisenreaktionen mit der Elasticafärbung kombiniert (Abb. 5, 7). Es sind dabei 2 Verfahren möglich: wenn man zuerst die Eisenreaktion vornimmt und dann mit Resorcin-Safranin färbt, findet sich, daß häufig — bei der *Elastica* der Alveolen seltener — blau gefärbte Fasern in der Gefäßwand allmählich oder auch plötzlich in rot gefärbte übergehen, d. h. daß die Eiseninkrustation nicht an allen Stellen gleichmäßig ausgebildet ist. Durch den direkten Übergang der Blau- in die Rotfärbung an ein und derselben Faser wird bewiesen, daß es sich tatsächlich um *elastische* Elemente handelt, welche mit Eisen inkrustiert sind. Wenn man dagegen das Verfahren umkehrt und erst die Elasticafärbung, dann die Eisenreaktion anwendet, geben

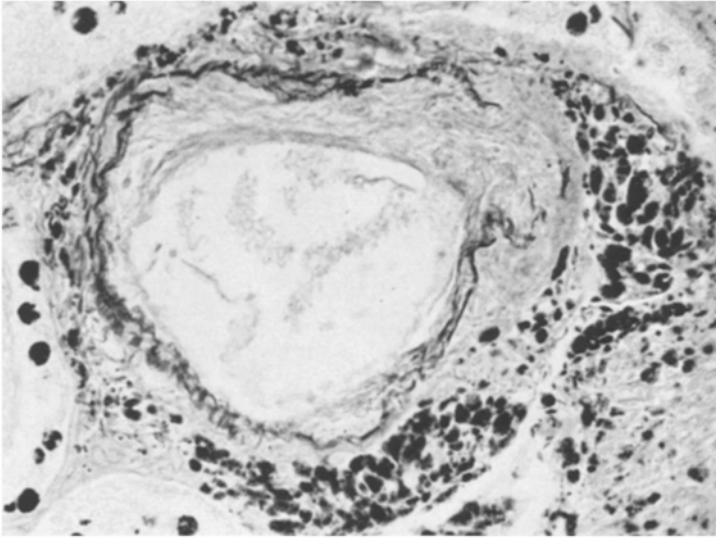


Abb. 7. Fall 2. Kleine Arterie mit vernarbtem Elasticadefekt, die brüchigen elastischen Fasern am Rande der Narbe nach außen gebogen. Zahlreiche Hämosiderinophagen in der Gefäßwand und der Umgebung. Alkohol, Paraffin. Elasticafärbung kombiniert mit Berlinerblaureaktion. 190fach.

die einmal mit Resorcin-Safranin imprägnierten Fasern keine Blaufärbung mehr, weil durch die folgende Berlinerblaureaktion der rote Farbstoff nicht mehr verdrängt werden kann, sondern höchstens eine violette Färbung resultiert. Deshalb erscheinen nun alle elastischen Elemente rot bzw. blaurot und nur das eisenbeladene *nichtelastische* Gewebe blau. Da in diesen Schnitten überhaupt *keine blau gefärbten Fasern*, sondern nur mehr blaues *intracelluläres* Pigment vorkommt, scheint erwiesen, daß *nur* die elastischen Fasern mit Eisen beladen sind und eine Inkrustation von kollagenen und argyrophilen Elementen oder von Muskelfasern nicht eingetreten war.

Bei Kossa-Färbung erscheinen die veränderten elastischen Fasern der Blutgefäße wie die der Alveolarsepten dunkelbraun bis schwarz, während die histochemischen Calciumreaktionen wie bei Fall 1 überall negativ bleiben.

Nach *Extraktion des Eisens* aus den Schnitten ist die Basophilie der elastischen Fasern noch immer sehr deutlich, wenn auch etwas schwächer als vorher. Auch bei Ausdehnung der Extraktion mit 5%iger Oxalsäure auf 48 Std schwand die Basophilie nicht vollkommen. Erst nach Vorbehandlung der enteisenen Schnitte mit Hyaluronidase war die Basophilie der Fasern geschwunden. Die gewöhn-

lichen Elasticafärbungen waren durchwegs, die Elacinfärbung war häufig positiv. Die Färbbarkeit mit Toluidinblau war wesentlich stärker als bei Fall 1, und mit der PAS-Reaktion waren sehr reichlich enteisente elastische Fasern darstellbar. Es konnte jedoch bei Vergleich mit Berlinerblaureaktion nicht sicher entschieden werden, ob sich auch andere als früher mit Eisen inkrustierte Fasern durch diese Färbung darstellen ließen. Eine Metachromasie (s. Thionin) zeigten die Fasern nicht. Die Prüfung der Eisenbindungsfähigkeit der elastischen Fasern an enteisenen Schnitten ergab, daß viele Fasern sich wieder mit Eisen beladen ließen. Im Übrigen zeigte auch der intracelluläre Restkörper des Hämosiderinpigmentes

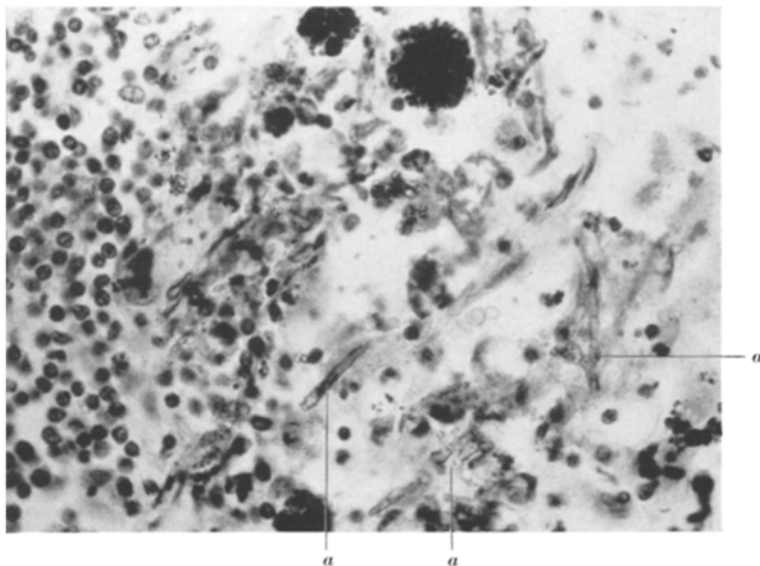


Abb. 8. Fall 2. Lymphknoten vom Lungenhilus. Randsinus mit Hämosiderinophagen und (aus der Lunge abtransportierten) Bruchstücken elastischer Fasern (a). Alkohol, Paraffin, Berlinerblaureaktion. 450fach.

starke Eisenbindungsfähigkeit (s. GEDIGK). Sie nahm nach Hyaluronidasevorbehandlung der Schnitte deutlich ab.

Alle beschriebenen Veränderungen beziehen sich auf die Elastica der mittleren und kleinen Gefäße, sowohl der Arterien als vor allem der Venen. Die größeren und großen Arterien und Venen, insbesondere die am Lungenhilus, zeigten überall eine gut entwickelte Elastica ohne Inkrustationen, Defekte und Zerreißen.

Von den Veränderungen des *Bronchialbaumes* ist zu erwähnen, daß die Bronchen oft reichlich Blut und HsPh enthielten. Der ziemlich reichlich sezernierte Schleim enthält oft kleinste Hämosiderinkörnchen. Die elastischen Fasern der Bronchialwand sind zart, nicht inkrustiert.

Die *Lymphgefäße* am Lungenhilus enthalten reichlich große und kleine Hämosiderinschollen, die zumeist extracellulär liegen, und nur wenige HsPh. Ein Teil des Hämosiderins der Lunge wird also extracellulär mit dem Lymphstrom abtransportiert und erst wieder in den *Lymphknoten* am Hilus und entlang der Trachea intracellulär gespeichert. Rand- und Intermediärsinus dieser Lymphknoten sind nämlich mit HsPh vollgestopft. Zuweilen findet man in den Sinus auch starre, kurze Faserbruchstücke, die sich mit Elasticafarbstoffen schwach färben und eine positive Eisenreaktion geben (Abb. 8), es handelt sich somit um inkrustierte Elasticabruchstücke aus der Lunge.

Bei der histologischen Untersuchung der *übrigen Organe* des Falles fanden sich außer der schweren Anämie und einer, in einigen Organen (Herzmuskel, Leber und Nierenkanälchen) sehr deutlichen fettigen Entartung (durch Anoxämie) keine nennenswerten Veränderungen. Nur in der Milz und im Knochenmark waren einzelne HsPh nachweisbar. Alle elastischen Fasern, auch die der kleinen und mittleren Gefäße, waren gut entwickelt und zeigten kein auffälliges Verhalten.

Zusammenfassung. Es handelt sich um eine 25 Jahre alte Lehrerin, die ungefähr 4 Jahre vor dem Tode mit einer krisenhaft in immer kürzeren Intervallen auftretenden Blutungsanämie und schließlich starker Hämoptoe erkrankte. Auf Eisentherapie wurde anfangs immer eine ausgezeichnete Remission erzielt, so daß während einer solchen mit Hilfe von Eisenpräparaten und Bluttransfusionen eine Gravidität normal beendet werden konnte. Nach dem Wochenbett traten dann sehr heftige Lungenblutungen, eine zunehmende Anämie und eine rasche Verschlechterung des Zustandes ein. Bei der Obduktion fanden sich sehr große, außerordentlich stark hämosiderotisch pigmentierte, zusammen 2900 g schwere Lungen, welche von ausgedehnten frischen und älteren Blutungen durchsetzt waren. Ferner wurde eine beträchtliche Hämosiderose der regionären Lymphknoten und eine allgemeine Anämie festgestellt. Bei der histologischen Untersuchung der Lungen fielen besonders die Elasticaveränderungen auf. Es fanden sich plumpe, oft zerbrochene elastische Fasern mit sehr starker Eiseninkrustation. Dabei waren die Veränderungen der Gefäßelastica bedeutend schwerer und ausgeprägter als die des elastischen Fasergerüsts in den Alveolarsepten. An den mittleren Gefäßen fanden sich zum Teil vernarbte Elasticadefekte und Fremdkörperzellen mit resorbierten Elasticabruchstücken. Auch in den Hiluslymphknoten war die Hämosiderose sehr schwer, es fanden sich reichlich abtransportierte Bruchstücke von elastischen Fasern aus der Lunge. Eine Ursache für die Hämosiderose außerhalb der Lunge wurde nicht gefunden. Die übrigen Organe zeigten weder Elasticaveränderungen noch Pigmentablagerung.

Vergleichsmaterial.

1. In den zum Vergleich mit denselben Methoden untersuchten *normalen Lungen* (7 Fälle) fanden sich ab und zu in dem einen oder anderen Schnitt einzelne plumpe, dicke, elastische Fasern in den Alveolarsepten. Niemals sahen wir eine Inkrustation mit Eisen. Die Elastica der Lungengefäße war immer zart und zeigte einen gleichmäßigen, welligen Verlauf. Die PAS-Reaktion war an den Fasern immer negativ.

2. In den untersuchten *Stauungslungen* bei *Herzfehler* mit Hämosiderose (12 Fälle) fanden wir in allen Fällen einzelne oder mehrere kurze, dicke, plumpe und zum Teil auch starre elastische Fasern in den Alveolarsepten. Sie zeigten in 5 Fällen Eiseninkrustationen und waren in 1 Fall deutlich basophil. Auch die PAS-Reaktion war hier stellenweise positiv. Solche Faseränderungen waren also nicht selten zu beobachten, jedoch betrafen sie immer nur *einzelne Fasern* der Alveolarsepten. Der e.LHS ähnliche Veränderungen an den elastischen Fasern der Blutgefäße fanden wir in dem Vergleichsmaterial niemals.

3. *Experimentelle Siderosen* hatten wir (WAGNER und PROPST) bei anderer Fragestellung durch zahlreiche, über 1 Jahr durchgeführte intravenöse Eiseninjektionen erzeugt. Über die Ergebnisse der morphologischen Untersuchung wurde an anderer Stelle berichtet [PROPST (1)]. Außer den Schnitten stand uns noch Material zur Verfügung, welches wir mit den wichtigsten der angeführten Methoden untersucht haben. Es fand sich, wie schon seinerzeit mitgeteilt [PROPST (1)], unter anderem eine schwere Lungsiderose. Niemals kam es jedoch zu irgendwelchen Veränderungen der elastischen Fasern der Lunge, insbesondere nie zu Eiseninkrustationen, obwohl in den Lungen der Versuchstiere intracellulär und intravascular — als Eisen-Eiweißausfällung im Blutplasma — sehr große Eisenmengen abgelagert waren und der Serumeisenspiegel während der ganzen Versuchsdauer außerordentlich hoch (meist um 300 γ -%) gehalten wurde.

Chemische Untersuchung¹.

Lungenstücke von Fall 2 wurden zur Feststellung des Eisengehaltes chemisch untersucht. Es wurde dabei das von RECHENBERGER und SCHAIRER angegebene, an der menschlichen Leber und Milz bereits erprobte Verfahren angewendet. Dieses gestattet eine genaue Bestimmung des Gewebeeisens nach Ausschluß des Hämoglobineisens durch das von LINTZEL mitgeteilte Extraktionsverfahren. Mit der gleichen Methode wurde der Eisengehalt von Leber und Milz des Falles bestimmt. Er lag mit 17 mg-% (Leber) und 22,9 mg-% (Milz) im Bereiche der Norm des Eisengehaltes der beiden Organe in der entsprechenden Altersklasse. Zum Vergleich

Tabelle 1. *Eisengehalt des Lungengewebes bei Normallungen, bei chronischer Stauung und bei essentieller Lungenhäm siderose.*

Sekt.-Nr.	Alter in Jahren	Diagnose	Gewebeeisen in mg-% (bezogen auf Frischgewicht)
1542/53	28	Schlafmittelvergiftung	62,0
1587/53	18	Verblutung nach Sectio caesarea	15,7
321/54	34	Nephritis, Urämie	38,0
1610/53	32	Chronische Lungenstauung bei Mitralstenose	223,0
1536/53	25	essentielle Lungenhäm siderose	905,0

wurden Lungen plötzlich verstorbener, gleich alter Frauen und eine Stauungslunge bei Mitralstenose mit histochemisch sehr starker Häm siderose untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Die bei den Vergleichsfällen gefundenen Zahlen schwanken außerordentlich stark. Wenn wir aber berücksichtigen, daß die spärlichen Zahlenangaben über den Eisengehalt der menschlichen Lunge, die wir im Schrifttum fanden, Schwankungen zwischen 1,25 und 22,2 mg-% zeigen und daß auch beim Lebereisen 4—20 mg-%, beim Milzeisen

¹ Die Untersuchung wurde am Medizinisch-chemischen Institut der Universität Graz (Vorstand: Prof. Dr. H. LIEB) von Dr. E. PUXKANDL durchgeführt. Es wird darüber an anderer Stelle genauer berichtet werden.

10,7—84 mg-% (bezogen auf Frischgewicht) angegeben werden (CREMER und FÜHR) sind die von uns gefundenen Werte zufolge offenbar bestehender starker individueller Unterschiede verständlich. Überdies ist zu berücksichtigen, daß durch die übliche Bezugnahme des Milligramm-Prozentgehaltes auf *Frischgewicht* die Schwankungen erheblich verstärkt werden können, da das Frischgewicht ja in erster Linie von dem stark schwankenden Flüssigkeitsgehalt des Gewebes bestimmt wird. Die von uns bei den normalen Lungen (Selbstmörder, Unfälle) gefundenen Werte sind im Durchschnitt höher als die im Schrifttum angegebenen. Dies trifft auch für die Stauungslunge bei Herzfehler zu, für welche von den Untersuchern (CREMER und FÜHR) Werte bis 159 mg-% (bezogen auf Frischsubstanz) angegeben werden und wir 223 mg-% fanden. Der Eisengehalt der Stauungslunge beträgt jedenfalls etwa das 6fache eines nach unserer Bestimmung angenommenen mittleren Normalwertes von 38 mg-%.

Bei der essentiellen Lungenhämosiderose beträgt der Gehalt an Gewebe-eisen in der Lunge mit 905 mg-% sogar mehr als das 20fache dieses angenommenen Mittelwertes.

Im Schrifttum fanden wir, daß nur HARTL bei der e.LHS eine chemische Untersuchung über den Eisengehalt der Lunge durchführte. Er fand dabei einen Wert von 47,8 mg-%, gibt aber nicht an, nach welcher Methode die Bestimmung erfolgte, so daß die Zahlenwerte mit unseren nicht verglichen werden können.

Elektronenmikroskopische Untersuchung.

Die elektronenmikroskopische Untersuchung der elastischen Fasern wurde vorgenommen, um die Lagerung der Eisenteilchen in den Fasern zu studieren und um die Beschaffenheit von Fibrillen in den Fasern zu erkennen. Für die Untersuchung verwendeten wir Gefrierschnitte der Lunge von Fall 2. Die Schnitte wurden der Lungenperipherie entnommen, um nach Möglichkeit zu verhindern, daß elastische Fasern von größeren Gefäßen und Bronchen in ihnen enthalten sind.

Präparation. Die im allgemeinen sehr schwierige Isolierung von elastischen Fasern aus dem Gewebe (DETTMER, SCHWARZ), d. h. ihre Gewinnung ohne Beimengung von Kollagen- und Retikulinfasern, gelang bei unserem Untersuchungsobjekt durch besonders günstige Umstände leichter. Die allermeisten elastischen Lungenfasern sind nämlich, wie mehrfach beschrieben, bei der e.LHS durch die Eiseneinlagerung deutlich markiert. Wie lichtmikroskopisch nachgewiesen werden konnte, ist die *Eiseninkrustation* nur bei den elastischen Fasern der Alveolarsepten und der kleinen und mittleren Lungengefäße eingetreten, nicht bei kollagenen und argyrophilen Fasern. Durch diesen Umstand waren die Fasern deutlich von allen anderen zu unterscheiden.

Überdies waren diese Fasern dadurch ausgezeichnet, daß sie, wie histochemisch und histoenzymatisch nachgewiesen werden konnte, reichlich Mucopolysaccharide enthielten. Auch hierdurch war ihre Identifizierung im elektronenmikroskopischen Präparat leichter möglich.

Die Gefrierschnitte wurden auf folgende Art präpariert:

1. Mehrere Gefrierschnitte wurden über destilliertes Wasser in eine Verdauungslösung bestehend aus 0,5%igem Pepsin (pur., sicc.) und 0,2%iger Salzsäure gebracht und dort bei 37° 24—48 Std. verdaut (ROULET). Die zurückbleibenden Fasern mit den anhaftenden Eisenschollen wurden dann nach mehrmaliger Waschung in Aqua dest. und Überprüfung im Lichtmikroskop (nativ und mit Elasticafärbung im Ausstrich) auf der Objektblende angetrocknet untersucht.

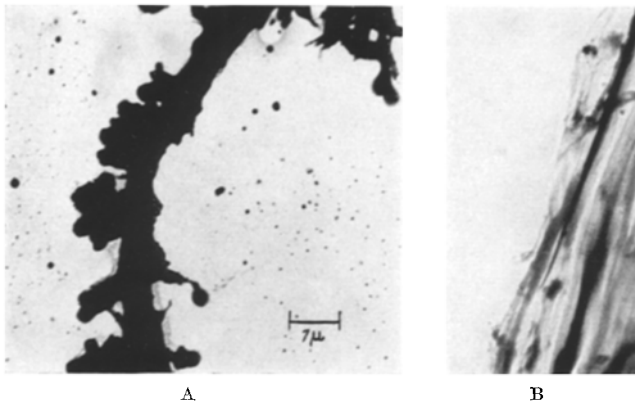


Abb. 9 A u. B. A Essentielle Lungenhämösiderose. Fall 2. Elastische Faser aus der Lunge durch Pepsin-Salzsäurebehandlung gewonnen. Die Faser durch Ein- und Anlagerung von Eisenpigment sehr kontrastreich, ungleichmäßig verdickt und aufgetrieben, keine fibrilläre Struktur erkennbar. B Sek.-Nr. 421/54, 28 Jahre, weiblich. Schlafmittelvergiftung (Suicid), Vergleichsfall. Auf gleiche Weise wie bei A gewonnene elastische Faser aus normaler Lunge. Die Faser kontrastarm, meist gut durchstrahlbar, keine Pigmenteinlagerung. Der fibrilläre Aufbau erkennbar. A und B elektronenoptisch. 6500fach.

Zum Vergleich wurden elastische Fasern aus normalen Lungen, die auf dieselbe Weise isoliert worden waren, im Elektronenmikroskop geprüft.

2. Mehrere Gefrierschnitte wurden wie bei 1. verdaut; die zurückbleibenden elastischen Fasern nach einer Waschung in Aqua dest. und Überprüfung im Lichtmikroskop auf die Objektblende gebracht und hier 6—12 Std. mit Hyaluronidase bei 37° bebrütet, abermals gewaschen und untersucht. Eine Beschallung der Fasern zur Isolierung der Fibrillen wurde nicht vorgenommen. Auch eine „Anfärbung“ der Fibrillen (mit Osmiumsäure oder Phosphorwolframsäure) wurde zur Vermeidung einer Verwechslung mit den vorhandenen Eisenpigmentkörnchen unterlassen.

Ebenso wurde mit einem in gleicher Weise hergestellten Vergleichspräparat aus einer normalen Lunge verfahren.

Die Untersuchung wurde mit dem Siemens-Übermikroskop, Typ 100b der Technischen Hochschule Graz bei einer Strahlspannung von 80 KV vorgenommen¹.

Ergebnisse. Abb. 9A zeigt eine nach Punkt 1 isolierte elastische Faser bei essentieller Lungenhämösiderose. Man sieht grobe Eisenschollen

¹ Herrn Dr. F. GRASENICK (Physikalisches Institut der Technischen Hochschule Graz) danken wir an dieser Stelle für seine freundliche Unterstützung.

in und an der Faser; sie erscheint dadurch sehr kontrastreich. Eine fibrilläre Struktur ist nicht zu erkennen. Das Vergleichspräparat (Abb. 9B) zeigt eine glatte, fast homogene, viel kontrastärmere elastische Faser aus einer normalen Lunge. Die fibrilläre Struktur ist eben angedeutet.

Abb. 10 zeigt den Effekt der Hyaluronidasebehandlung auf eine elastische Faser der Lunge bei e.LHS. Die Grundsubstanz (Kittsubstanz) ist weitgehend abgebaut worden. Dadurch liegen die Pigment-

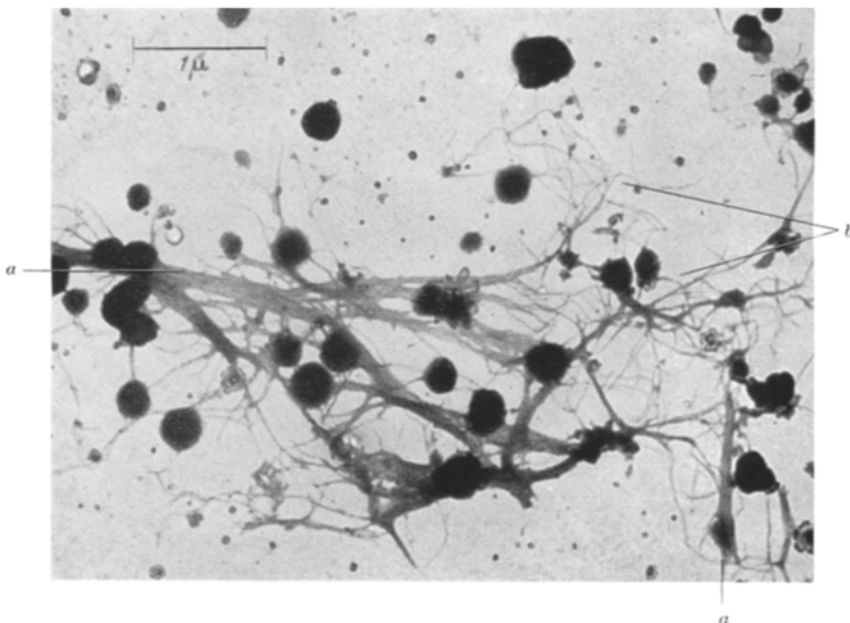


Abb. 10. Essentielle Lungenhäm siderose, Fall 2. Hyaluronidasewirkung auf eine wie bei Abb. 9 A aus der Lunge isolierte elastische Faser; weitgehender Abbau der Grundsubstanz (Kittsubstanz), zahlreiche Eisenpigmentkörnchen dadurch frei liegend. An Stelle der kontrastreichen Faser (vgl. Abb. 9 A), infolge der weitgehenden Entfernung der maskierenden Grundsubstanz durch Hyaluronidase, nur mehr zu dünnen Bündeln (a) gelagerte oder netzförmig angeordnete (b) zarte Fibrillen zu sehen. Elektronenoptisch. 18 000fach.

körnchen, die also offenbar *in* der Grundsubstanz gelegen waren, frei auf der Objektblende. Daß diese Körnchen tatsächlich das Eisenpigment, mit dem die Fasern inkrustiert waren, darstellen, konnte durch ihre Lösung von der Objektblende mit Salzsäure und folgende Eisenreaktion nachgewiesen werden. Von der eigentlichen Faser sind nur mehr die zarten Fibrillen übriggeblieben. Sie bilden ein feines Netzwerk (b) oder sind zu dünnen Fibrillenbündeln (a) aneinander-gelagert. Allenthalben werden sie noch von Grundsubstanz bedeckt. Die Dicke der Einzelfibrillen, welche an den „nackten“ Stellen gemessen wurden, schwankt zwischen 28 und 45 m μ , entspricht also etwa der von

Retikulinfibrillen. Eine Querstruktur, wie sie an den elastischen Fibrillen im Flügelband der Taube (DETTMER) und in der Media der menschlichen Aorta (SCHWARZ) — allerdings nach Schwermetall-, Färbung — gefunden wurde, zeigten unsere Fibrillen nicht. Dies beruht wahrscheinlich auf einer durch die 2malige Verdauung mit verschiedenen Lösungen bedingten Faser- bzw. Fibrillenschädigung.

Beim Vergleichspräparat einer elastischen Faser aus einer normalen Lunge gelang die Darstellung von Fibrillen durch Abbau der Grundsubstanz mit Hyaluronidase nicht. Die Faser erschien gegenüber der in Abb. 9B abgebildeten nur etwas gequollen. Fibrillen waren nicht zu erkennen.

Zusammenfassend können aus der elektronenmikroskopischen Untersuchung folgende Schlüsse gezogen werden:

1. Das Eisenpigment ist bei der essentiellen Lungenhämosiderose in der Grundsubstanz (Kittsubstanz) der elastischen Fasern der Lunge abgelagert.

2. Die Grundsubstanz enthält reichlich saure Mucopolysaccharide und kann durch Hyaluronidase weitgehend abgebaut werden. Es gelingt dadurch zarte Fibrillen zu isolieren. Hiermit werden die erstmals von DETTMER erhobenen und später von SCHWARZ bestätigten Befunde, daß nämlich die elastischen Fasern ein *fibrilläres Stroma* besitzen, erhärtet.

3. Auf elastische Fasern der normalen Lunge wirkt Hyaluronidase nicht in dieser Weise, d. h., es ist nicht möglich, die Fibrillen zur Ansicht zu bringen, weil sie von der durch Hyaluronidase unveränderten Grundsubstanz verdeckt werden.

Infolge der von uns angewandten Präparationsart war es selbstverständlich nicht möglich, im elektronenmikroskopischen Präparat zwischen den elastischen Fasern der Blutgefäße und denen der Alveolarsepten zu unterscheiden.

Besprechung.

Bei den beiden Fällen handelt es sich also um Personen, welche mehrere Jahre an zunehmender, krisenhaft auftretender hypochromer Anämie gelitten haben, wobei in der letzten Zeit vor dem Tode bei Fall 2 mehrmals eine Hämoptoe beobachtet worden war. Die Anämie besserte sich, besonders anfangs, auf eine entsprechende Eisentherapie. Später war sowohl die Verabreichung von Eisen als auch die Durchführung mehrfacher Bluttransfusionen erfolglos. Der Tod erfolgte bei Fall 1 mit 11 Jahren an Lungenödem bei Glomerulonephritis, bei Fall 2 an schwerster Hämoptoe im 25. Lebensjahre. Anatomisch waren neben einer allgemeinen Anämie ausgedehnte Lungenblutungen und eine sehr hochgradige Hämosiderose ausschließlich der Lungen und der regionalen Lymphknoten festzustellen. Bei beiden Fällen bestand als Folge

der Lungenveränderungen außerdem eine mäßige Hypertrophie der rechten Herzkammer. Außerhalb der Lunge fand sich bei keinem Fall ein Befund, der die schweren Lungenveränderungen, die makroskopisch dem Bilde einer sehr hochgradigen Stauungslunge entsprachen, hätte erklären können. Es handelte sich also um Fälle von e.LHS. Die beiden Fälle unterscheiden sich nur graduell, d. h. durch die Schwere der Lungenveränderungen. Bei Fall 1 liegt zweifellos ein früheres Stadium der Erkrankung vor; nicht wegen des jugendlichen Alters, das hierbei wohl keine Rolle spielen dürfte, wie auch die im Schrifttum mitgeteilten Fälle zeigen (HIRRLE), sondern vor allem deshalb, weil die histologische Untersuchung ergab, daß die krankhaften Veränderungen der elastischen Fasern bei Fall 1 viel weniger weit fortgeschritten sind als bei Fall 2. Insbesondere sind bei dem Knaben noch keine größeren Defekte und Narben in der Elastica der kleinen und mittleren Lungengefäße nachweisbar gewesen. Dementsprechend wurde klinisch auch keine stärkere Hämoptoe — nur fallweise Blut im Stuhl — beobachtet. Im Gegensatz zu Fall 2, bei dem zahlreiche schwere Hämoptoen zum Tode führten, war bei Fall 1 das durch die Nephritis bedingte Lungenödem die unmittelbare Todesursache. Bei dem Knaben war die e.LHS noch nicht so weit fortgeschritten, daß sie allein zum Tode geführt hätte. Daraus läßt sich ableiten, daß bei der Krankheit in den ersten Jahren nur Diapedesisblutungen in das Lungengewebe auftreten und es erst im letzten Stadium zur Zerreißung größerer Blutgefäße mit folgender schwerer Hämoptoe kommt. Obwohl durch die bestehende Anämie eine erhöhte Infektanfälligkeit angenommen werden muß, möchten wir die bei Fall 1 schon in der Kindheit vermerkten häufigen „Pneumonien“ nicht als solche werten, sondern glauben, daß es sich schon damals um schubweise auftretende Lungenblutungen gehandelt habe. Es bestand damals schon eine Anämie, die nur durch die Lungenblutungen verursacht gewesen sein kann. Wie die genaue klinische Untersuchung zeigte, handelte es sich um eine typische Blutungsanämie und nicht etwa um eine primäre Anämie mit Blutungsneigung.

Die histologischen Lungenveränderungen waren gekennzeichnet:

1. Durch frische und ältere Blutungen in das Interstitium und die Alveolenlichtung.

2. Durch eine sehr beträchtliche Hämosiderose mit erheblicher intracellulärer Hämosiderinspeicherung in desquamierten Alveolarwandzellen und Makrophagen des Interstitiums.

3. Durch eine, nur stellenweise deutliche, Hypertrophie der glatten Muskelbündel der Alveolargänge.

4. Durch eine diffuse Lungeninduration, vorwiegend durch Vermehrung der argyrophilen Fasern der Alveolarsepten.

5. Durch Veränderungen des *elastischen Gewebes* der Lunge.

a) Der *Elastica* der Alveolargänge und Alveolarsepten in Form von Lückenhaftigkeit, andererseits auch von Vergröberung mit Auftreten von plumpen, oft starren Faserbündeln, Veränderungen der Grundsubstanz derselben durch den Gehalt an sauren Mucopolysacchariden, Inkrustation der Fasern mit Eisen, stellenweise bröckeligem Zerfall mit Fremdkörperreaktion und Resorption der Bruchstücke durch Fremdkörperzellen.

b) Der *Elastica* der mittleren und kleinen Blutgefäße der Lunge ebenfalls in Form von Änderungen der chemischen Beschaffenheit der Grundsubstanz des elastischen Gewebes, Basophilie der Fasern, Inkrustation derselben mit Eisen, stellenweise deutlicher brüchige Beschaffenheit, Auftreten von Fremdkörperzellen in der Wand und der Umgebung derart veränderter Blutgefäße, Auftreten von *Elastica*-defekten und Gefäßrupturen mit Blutung, kompensatorischer Intimawucherungen und Hypertrophie der übrigen Gefäßwandschichten und schließlich Entwicklung fibröser Narben in der Gefäßwand an der Stelle der *Elasticadefekte*.

Die *Basophilie*, die wir an den veränderten elastischen Fasern der kleinen und mittleren Lungengefäße sowie bei dem elastischen Gewebe der Alveolarsepten beobachtet haben, bedarf einer besonderen Besprechung. Die Blaufärbung der Fasern wird nämlich dahingehend ausgelegt, daß außer der durch Eisenreaktionen nachgewiesenen Inkrustation der Fasern auch eine Kalkinkrustation bestehe. Man spricht dabei von „Kalk-Eiseninkrustationen“. Nun hat schon seinerzeit WALTARD (s. GLANZMANN und WALTARD) bei seinem Fall festgestellt, daß sogar die (für Calcium gar nicht spezifische) KOSSASche Reaktion an den Fasern negativ blieb und vermutet, daß *nur* eine Eiseninkrustation vorliege, welche mit einer „organischen Grundsubstanz“, die sich mit Hämatoxylin dunkelblau färbt, vermischt sei. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch GELLERSTEDT. Auch bei seinem Falle war die mikrochemische Calciumreaktion (welche durchgeführt wurde, ist nicht angegeben), negativ. HIRLE, der eine „grünlichbraune bis dunkelbraune“ Farb-reaktion bei der KOSSASchen Färbung sah, spricht wieder von „Kalk-Eiseninkrustationen“. Die positive KOSSASche Reaktion gemeinsam mit der Färbbarkeit durch Hämatoxylin wurde als Beweis dafür angesehen, daß in den Fasern eine Calciumverbindung enthalten sein müsse. Dieser Schluß war um so näherliegend, als die elastischen Fasern zufolge ihres trägen Stoffwechsels als Kalkfänger bekannt sind und gerade in der Lunge eine Einlagerung von Calciumsalzen in krankhaft verändertes Gewebe häufig vorkommt.

Obwohl die KOSSASche Färbung bei unseren beiden Fällen vielfach eine deutliche Braun- bis Schwarzfärbung ergab, haben die eigentlichen histochemischen Calciumreaktionen durchwegs ein negatives

Resultat gezeigt. Histochemisch ist also in den basophilen, eiseninkrustierten elastischen Fasern *kein Calcium* nachweisbar. Der häufig positive Ausfall der KOSSASchen Färbung ist verständlich, da bekanntlich auch Eisenverbindungen eine Schwärzung geben können (ROMEIS, ROULET).

Wir dachten anfangs daran, die Blaufärbung mit Hämatoxylin könnte durch die Eisenimprägnation der Fasern allein hervorgerufen sein. Durch diese werden die Fasern ja gleichsam mit eisenhaltiger Flüssigkeit gebeizt — wie bei den üblichen Elasticafärbungen mit Eisenchlorid. Nach dieser Vorbehandlung kann man das Fuchsin bekanntlich durch andere Farbstoffe ersetzen und dann mit diesen die Elastica elektiv darstellen. Es wäre also denkbar, daß aus diesen Gründen eine Blaufärbung der Elastica mit Hämatoxylin eingetreten wäre. Nachdem die Basophilie aber nach Entfernung des Eisens aus den Schnitten erhalten blieb, mußte diese Erklärung ausscheiden.

Die Basophilie muß also durch andere Stoffe als durch Calcium bedingt sein. Daß es sich dabei um eine „organische Grundsubstanz“ handeln könnte, wurde, wie erwähnt, schon vermutet (GLANZMANN und WALTHARD). Wir konnten feststellen, daß nach Entfernung des Eisens aus den Schnitten, durch die übrigens, insbesondere bei Anwendung von Salzsäure, auch das Calcium mitentfernt würde, die Basophilie der Fasern erhalten blieb. In den so vorbehandelten Schnitten waren die histochemischen Reaktionen auf saure Mucopolysaccharide sowohl im Plasma der Hämosiderinophagen als auch an den veränderten elastischen Fasern der kleinen und mittleren Gefäße und der Alveolarsepten oft positiv. *Die organische Substanz, die die Basophilie verursacht, dürfte demnach reichlich saure Mucopolysaccharide enthalten.* In diesem Zusammenhang sind die neuesten Untersuchungen am Hämosiderinpigment zu erwähnen. GOESSNER konnte durch genaue histochemische Untersuchung an dem nach Extraktion des Eisens (5%ige Oxalsäure) zurückbleibenden Restkörper des *intracellulären Pigmentes* in der Milz von Versuchstieren ein Glykoproteid nachweisen. GEDIGK dagegen fand nach Enteisenen mit 20%iger Salzsäure in Lunge und Leber von menschlichem Untersuchungsgut einen intracellulären Restkörper, der neben Glyko- und Lipoproteiden reichlich saure Mucopolysaccharide enthielt. Er hält diesen Bestandteil des Pigmentes für eine von der pigmentierten Zelle gebildete Substanz, welche als Reaktion auf die Eiseneinlagerung auftritt. Eine starke Affinität zwischen Eisen und sauren Mucopolysacchariden ist zweifellos vorhanden. Dies geht schon daraus hervor, daß eine der besten Nachweismethoden für saure Mucopolysaccharide auf ihrer Eisenbindungsfähigkeit beruht (HALE). Bei *extracellulärer Eisenablagerung* im Bereiche elastischer Membranen ist aber nicht vorstellbar, daß die sauren Mucopolysaccharide in den Fasern als Reaktion auf die Eiseneinlagerung entstehen würde, sondern wir müssen vielmehr annehmen, daß umgekehrt in das Gewebe gelangendes Eisen in schon vorhandenen sauren Mucopolysacchariden

polysacchariden, zufolge ihrer Eisenbindungsfähigkeit, in reichlicher Menge abgelagert wird.

Auf die Frage, ob der *intracelluläre Restkörper* vorwiegend glykoproteidiger Natur (GOESSNER) ist oder überwiegend saure Mucopolysaccharide enthält (GEDIGK), kann in diesem Zusammenhang nicht eingegangen werden. Jedenfalls war bei unserem Material auch nach Enteisenen mit Oxalsäure (GOESSNER) intra- und extracellulär ein basophiler, gegen Hyaluronidase nicht beständiger Restkörper nachweisbar, wodurch GEDIGK bestätigt wird.

Es ist also anzunehmen, daß in den elastischen Fasern zuerst saure Mucopolysaccharide auftreten und dann später, als Folge der Blutungen in das Lungengewebe, neben der intracellulären Eisenspeicherung eine Inkrustation der Fasern, insbesondere der sauren Mucopolysaccharide ihrer Grundsubstanz, mit Eisenpigment eintritt. Diese Annahme wird gestützt durch die Tatsache, daß bei Fall I auch elastische Fasern, die nicht mit Eisen inkrustiert waren, positive Reaktionen auf saure Mucopolysaccharide zeigten. Das Eisenpigment wird, wie durch die elektronenmikroskopische Untersuchung wahrscheinlich gemacht werden konnte, besonders in den sauren Mucopolysacchariden der Fasergrundsubstanz abgelagert, wobei ihr Vorhandensein in der Grundsubstanz *elastischer* Fasern einen sehr auffallenden pathologischen Befund darstellt; denn die erwähnten Substanzen konnten in elastischen Fasern aus normalen Lungen weder histochemisch noch histoenzymatisch, noch durch elektronenmikroskopische Untersuchung nachgewiesen werden.

Nach diesen Befunden dürfen wir annehmen, daß die *Voraussetzung* für eine Eisenpigmentinkrustation der elastischen Fasern in der krankhaften Beschaffenheit der Fasergrundsubstanz zu suchen ist; sie äußert sich im Auftreten von sauren Mucopolysacchariden. Dieses Verhalten erscheint für die Pathogenese der essentiellen Lungenhämosiderose sehr aufschlußreich.

Die von uns geschilderten eigenartigen Veränderungen der elastischen Fasern stellen offenbar keine einmalige, nur bei der essentiellen Lungenhämosiderose zu beobachtende Erscheinung dar. Wir möchten sie mit ähnlichen Vorgängen an den elastischen Fasern der Haut — die allerdings ohne Eiseninkrustation einhergehen — vergleichen. Sie sind seit langer Zeit bekannt und werden nach UNNA als *Elacinbildung* bezeichnet. Es handelt sich dabei um einen degenerativen Vorgang an den elastischen Fasern, der in höherem Alter an den unbedeckt getragenen Hautstellen zur Beobachtung kommt. Dabei erscheinen die elastischen Fasern verbreitert, wie gequollen, und werden, was in unserem Zusammenhang besonders interessiert, *basophil*. Es sind in den Fasern also vermehrt saure Stoffe aufgetreten. Die Untersuchung, ob es sich auch hierbei, wie bei der essentiellen Lungenhämosiderose, um saure Mucopolysaccharide handelt, steht noch aus. Jedenfalls

erscheint uns diese degenerative Veränderung der Greisenhaut, die offenbar auch mit einer Elastizitätsschwäche einhergeht, bemerkenswert und den pathologischen Veränderungen der Gefäß- und Alveolenelastica in der Lunge bei der essentiellen Lungenhämosiderose vergleichbar. Wir haben daher die zur Untersuchung der Haut angegebenen speziellen Färbemethoden für Elacin (UNNA) auch bei unseren Lungenschnitten angewendet und dabei häufig, wie oben genauer ausgeführt wurde, ein gleichartiges färberisches Verhalten der elastischen Gefäßmembranen und der Elastica der Alveolarsepten beobachten können, wie es für das Elacin der Greisenhaut charakteristisch ist.

Schließlich muß noch kurz auf das Verhalten des *kollagenen Bindegewebes* der Lunge bei der e.LHS eingegangen werden. Wir haben auch diesen Fasern im Hinblick auf die Pathogenese besonderes Augenmerk zugewendet und sind dabei an Hand unserer Fälle zu etwas anderen Ergebnissen gelangt als die anderen Untersucher der e.LHS. Fast alle stellten nämlich fest, daß bei ihren Fällen die kollagenen Fasern der Lunge neben einer „Kalk-Eiseninkrustation“ eine deutliche Vermehrung gezeigt haben. Wir fanden bei unseren Fällen wohl streckenweise eine Vermehrung der elastischen Fasern des Lungengerüsts, eine Hypertrophie der glatten Muskulatur an der Alveolenbasis und oft eine sehr deutliche Vermehrung der argyrophilen Fasern in den verdickten Alveolarsepten, die wir vor allem auf den Reiz des im Interstitium reichlich abgelagerten Eisenpigmentes zurückführen möchten. Aber eine Vermehrung von kollagenen Fasern konnten wir nicht feststellen und verweisen dabei wieder auf die morphologischen Befunde unserer experimentellen Siderosen [PROPST (1)], die wir zum Vergleich heranziehen möchten; denn auch bei diesen fanden wir keine auffallende Vermehrung kollagener Fasern in den mit Eisen überladenen Organen. Eine Sonderstellung bezüglich des Verhaltens der Bindegewebsfasern nimmt der bereits kurz erwähnte Fall HERZOGS ein, da bei diesem geschwulstartige Faserwucherungen in Verbindung mit Gefäßwucherungen gefunden wurden, die als Ursache der Erkrankung anzusehen waren. Auf diesen Fall wurde anlässlich der Besprechung ätiologischer Faktoren der e.LHS an anderer Stelle bereits kurz eingegangen [PROPST (2)], wobei vermutet wurde, daß der Fall, der sich auch durch abweichende klinische Symptome und den außerordentlich langsamen Verlauf von allen anderen bekannten Fällen unterschied, aus diesen Gründen eine besondere Stellung beansprucht. Eine Ausnahme bezüglich der Faserveränderungen stellt ferner der von HARTL mitgeteilte Fall dar. Bei ihm wurde nämlich eine abnorme Zerreißbarkeit des *gesamten* Faserstützgerüsts festgestellt und der Autor spricht von einer „Gefügedestruktion“ in der Lunge, wobei nach seiner Ansicht den Elasticaveränderungen entsprechende Befunde am kollagenen und präkollagenen Bindegewebe

bisher in pathogenetischer Beziehung zu wenig beachtet worden seien. Wir fanden, wie erwähnt, keine Vermehrung von kollagenem Bindegewebe. Trotzdem kann von einer „Gefügedestruktion“ keine Rede sein. Im Gegenteil, ganz allgemein war das Lungengerüst, wie aus mehreren Abbildungen (z. B. 4, 6 A) hervorgeht, wesentlich verstärkt. Vielleicht war es beim Falle HARTLS durch den rapiden Verlauf der Erkrankung und durch die schweren Lungenblutungen zu Zerreißen des Lungengewebes in größerem Ausmaße gekommen. Die „Gefügedestruktion“ wäre dann nicht, wie HARTL meint, eine Ursache, sondern eine Folge der Blutungen.

Was nun die „Kalk-Eiseninkrustationen“ von Bindegewebsfasern betrifft, die von den übrigen Forschern allgemein festgestellt wurden, so müssen wir wiederholen, daß Calciumsalze mit histochemischen Methoden in der Lunge überhaupt nicht nachweisbar waren. Weiterhin konnten wir feststellen, daß bei unseren Fällen nur die argyrophilen, nicht aber die kollagenen Fasern eine Vermehrung erfahren hatten, und schließlich, daß es durch die Kombination der Eisenreaktionen mit Elasticafärbungen möglich war, eindeutig zu erkennen, daß *nur* elastische Fasern eine Eiseninkrustation aufgewiesen haben. Dieser Befund hat in ätiologischer Beziehung einige Bedeutung, da man ja bei allgemeiner Faserschwäche an eine konstitutionelle Erkrankung wie z. B. Arachnodaktylie, bei der nach KONSCHegg auch isolierte Organerkrankungen vorkommen, denken müßte. Dafür boten die Fälle jedoch keinen Hinweis.

Bei Vergleich der angeführten Veränderungen mit denen der Stauungslunge beim Herzfehler sind es vor allem graduelle Unterschiede, die zuerst ins Auge springen. Plumpe, dicke, oft auch starre elastische Fasern sind in der Stauungslunge bekannt und werden meist als hypertrophische Fasern angesehen. Ihre Inkrustation mit Eisen sowie das Auftreten von FKZ in ihrer Umgebung stellen zwar nicht die Regel, aber doch ein schon mehrfach beobachtetes Ereignis dar (CEELen). Sehr häufig kommt es bei längere Zeit bestehender Stauung auch zu Blutungen in das Lungengewebe und in die Alveolenlichtung mit nachfolgender Entwicklung einer oft beträchtlichen Hämosiderose. Nie aber entsteht eine so hochgradige Eisenablagerung und vor allem nie eine tödliche Anämie als Folge der Lungenblutungen wie bei der e.LHS. Abgesehen von dem völligen Fehlen irgendeiner faßbaren Ursache für die Entstehung einer Stauungslunge bei den von uns untersuchten Fällen — ebenso auch bei den bisher im Schrifttum mitgeteilten Fällen — finden sich aber sowohl bei dem Knaben als auch bei der erwachsenen Frau die Gefäßveränderungen, welche die Erkrankung grundsätzlich und wesentlich von der gewöhnlichen Stauungslunge unterscheiden. Sie stellen nämlich in Verbindung mit dem Nachweis von s.MPS in der

Grundsubstanz der elastischen Fasern das Besondere und Einmalige der e.LHS dar. Eiseninkrustationen der Gefäßelastica und FKZ in ihrer Umgebung haben auch die anderen Untersucher der e.LHS gesehen; ihnen aber unseres Erachtens zu wenig Bedeutung beigemessen. Das Vorkommen von Elasticadefekten, Gefäßrupturen, kompensatorisch-proliferativen Vorgängen in den übrigen Gefäßwandschichten und Zurückbleiben von Narben ohne Elastica in der Gefäßwand fanden wir dagegen bei keinem Autor erwähnt. Wir möchten aber gerade diesen Befunden eine sehr wesentliche, wenn nicht sogar ursächliche Bedeutung für die Pathogenese der Erkrankung beimessen.

Pathogenese.

Die Darstellung des Ablaufes im Krankheitsgeschehen der e.LHS wird uns dadurch erleichtert, daß wir verschiedene Stadien der Erkrankung bearbeiten konnten. Es sind zwar auch bei Fall 1 die charakteristischen Veränderungen sehr deutlich ausgebildet, doch scheinen sie bei Fall 2 viel weiter fortgeschritten. Wenn wir aus den geschilderten morphologischen Veränderungen und den aufgezählten klinischen Symptomen einen kontinuierlichen Vorgang rekonstruieren, gewinnen wir folgende Vorstellung von der Pathogenese:

Die ersten morphologisch faßbaren Veränderungen sehen wir in einer krankhaften Beschaffenheit der elastischen Fasern der kleinen Lungengefäße und des Lungengerüsts. Sie äußert sich in dem Auftreten von s.MPS in der Grundsubstanz der Fasern, das eine Aufquellung zur Folge hat. Dabei kommt es offenbar, wie bei der Altersveränderung des elastischen Gewebes, zu einer Verminderung der Elastizität. Da diese Veränderungen anfangs vor allem die Elastica der kleinen Lungengefäße betreffen und erst später die der Alveolarsepten, kommt es zu einer Erweiterung der Blutgefäße, zu einer Verlangsamung des Blutstromes und zu Diapedesisblutungen. Als Folge erscheinen breite, mantelförmig angeordnete, perivaskuläre Ansammlungen von Hämosiderinophagen. Das Eintreten der Blutungen wird gefördert durch gleichzeitige oder erst einsetzende Erweiterung der Alveolen mit Vorspringen der erweiterten Capillaren in die Alveolenlichtung, verursacht ebenfalls durch gleichartige Veränderungen an den elastischen Fasern der Alveolarsepten. Diese anfangs offenbar sehr kleinen, aber überall im Lungengewebe gleichmäßig auftretenden Blutungen führen zur Dyspnoe und zu der als erstes klinisches Symptom festgestellten Anämie; keineswegs aber zur Hämoptoe (diese tritt meist erst auf, nachdem die Anämie schon jahrelang bestanden hat). Außerdem führen diese Blutungen zu einer Hämosiderose, wobei neben einer ausgedehnten intracellulären Speicherung reichlich Eisen in den vorhandenen s.MPS der Grundsubstanz der elastischen Fasern gebunden wird. Dadurch kommt als

neuer Faktor bezüglich der Elasticaveränderungen eine Starrheit und Brüchigkeit der Fasern hinzu. Unsere experimentellen Untersuchungen [PROBST (1)] haben bewiesen, daß gesunde elastische Fasern sich auch bei maximalem Eisenangebot nicht inkrustieren. Die Veränderungen greifen später auch auf mittlere Blutgefäße, auch Arterien (Fall 2) über. Die starren, elastischen Membranen zerbrechen dann häufig in kleine Bruchstücke, die sich in den Alveolarsepten aneinanderlegen und kurze, plumpe Bündel bilden. Das elastische Fasergerüst wird lückenhaft. An den Blutgefäßen führt dieser Vorgang zum Auftreten von Elasticadefekten, später auch zu Gefäßrupturen mit oft schwerer Hämoptoe (Fall 2). Die Veränderungen breiten sich immer mehr aus, da die fortwährenden Lungenblutungen immer wieder zu Eiseninkrustationen, zur Brüchigkeit und zum Zerreißen der elastischen Fasern führen.

Als reaktive und kompensatorische Veränderungen finden wir 1. das Auftreten von Fremdkörperzellen an der veränderten Elastica mit Resorption von Bruchstücken, 2. proliferative Intimawucherungen an den Gefäßen mit geschädigter Elastica, 3. Entwicklung fibröser Narben in der Gefäßwand nach Elasticazerreißen, 4. Wucherung der Gitterfasern in den Alveolarsepten und muskuläre Hypertrophie mit Verstärkung des Lungengerüsts.

Wir möchten die Gefäßveränderungen besonders hervorheben, da sie bisher wenig beachtet wurden und unseres Erachtens pathogenetisch eine größere Bedeutung besitzen als die Elasticaveränderungen der Alveolarsepten. Denn wenn man nur letztere in Betracht zieht und nach der herrschenden Ansicht eine Schwäche allein des elastischen Gerüsts annimmt, müßte man erwarten, daß ein schweres Lungenemphysem mit allen seinen Folgen entstehen würde, nicht aber eine zunehmende Anämie, schwerste Häm siderose und Hämoptoe.

Ob die krankhaften Veränderungen der Gefäßelastica allerdings allein das Krankheitsbild verursachen können, vermögen wir nicht zu entscheiden. Jedenfalls wäre es denkbar, daß alle Veränderungen des Stützgerüsts der Lunge auf Gefäßveränderungen und Blutungen zurückgehen, da ähnliche Veränderungen der elastischen Fasern der Alveolarsepten, wie wir sie bei der e.LHS sahen, auch bei einer chronischen Lungenstauung infolge eines Herzfehlers — allerdings in geringerem Ausmaße — eintreten können. Für den Vorrang der Gefäßveränderungen bei der e.LHS würde auch sprechen, daß die Eiseninkrustationen, die wir als pathognomonisch ansehen, zuerst an den elastischen Gefäßmembranen nachweisbar sind.

Nachdem wir nun als erste morphologisch faßbare Veränderung der e.LHS das Auftreten s.MPS in den elastischen Fasern der kleinen und mittleren Lungengefäße, später auch der Alveolarsepten, erkannt haben, erhebt sich die Frage nach der Ursache dieses pathologischen

Vorganges. Wir berühren hiermit bereits *ätiologische Gesichtspunkte* und verweisen auf unsere obenerwähnte Veröffentlichung [PROPST (2)]. Hier sei der Vollständigkeit halber nur zusammenfassend festgestellt:

Da eine allgemeine Gefäßkrankheit und eine Blutkrankheit auszuschließen ist und eine Störung des Eisenstoffwechsels unter anderem auch auf Grund der Ergebnisse unserer experimentellen Untersuchung [PROPST (1)] nicht angenommen werden kann, bleibt die eingangs erwähnte Erklärung CEELENS, daß eine *primäre* (angeborene) *Fehlbildung* oder eine durch krankhafte Einflüsse *sekundär entstandene Schädigung* des elastischen Fasergerüsts der Lunge vorliege, am wahrscheinlichsten. Auf Grund unserer Befunde aber müssen wir hinzufügen, daß die Elasticaveränderungen der Blutgefäße, die offenbar schon früher vorhanden sind, ursächlich eine wesentliche Rolle spielen müssen. Eine Fehlbildung oder Schädigung allein des elastischen Fasergerüsts würde nur zu einem schweren Lungenemphysem führen, nicht aber zum Bilde der essentiellen Lungenhämosiderose.

Der Nachweis der sauren Mucopolysaccharide in der Gefäßelastica führt uns, wie die anderen Autoren, ebenfalls zur Frage, ob eine primäre Fehlbildung oder eine sekundäre Schädigung vorliegt, denn für ihr Auftreten kommen beide Möglichkeiten in Betracht. In normalen elastischen Fasern sind sauren Mucopolysaccharide nicht nachweisbar, auch bei pathologischen Prozessen sind sie dort bisher nicht festgestellt worden. Dagegen findet man sie in großer Menge in der Grundsubstanz des embryonalen Bindegewebes, im reifen Bindegewebe bei der sog. mucoiden Degeneration und oft sehr reichlich im Stroma mancher Geschwülste [PROPST (3)]. Bei der essentiellen Lungenhämosiderose könnte es sich also handeln:

1. Um eine Unterentwicklung des elastischen Fasersystems der Lunge, wobei die im embryonalen Mesenchym reichlich vorhandenen sauren Mucopolysaccharide infolge mangelhafter Differenzierung in den elastischen Fasern erhalten bleiben würden, die Schwäche dieses Fasersystems bedingen und zu den geschilderten Folgen führen könnten.

2. Um sekundär entstandene, degenerative Veränderungen, indem ähnlich wie bei der Degeneration von kollagenem Bindegewebe saure Mucopolysaccharide bei einer Faserschädigung auftreten und histochemisch nachweisbar werden.

Für die zweite Möglichkeit sprechen folgende Umstände:

- a) Die Erkrankung hat bei unserem Fall 2 (25jährige, sonst immer gesunde Lehrerin) erst 4 Jahre vor dem Tode begonnen.

- b) Die Veränderungen schreiten von der Lungenperipherie gegen den Hilus fort, so daß immer größere Gefäße, die vorher offenbar gesund waren, ergriffen werden.

c) Die elastischen Fasern der übrigen Organe zeigen bei keinem Fall vergleichbare Veränderungen.

d) Bei den von uns zum Vergleich untersuchten Lungen mit chronischer Stauung infolge eines Herzfehlers waren in den verdickten elastischen Faserbündeln manchmal ebenfalls saure Mucopolysaccharide histochemisch nachzuweisen.

e) Es ist eine vergleichbare, sicher degenerative Veränderung der elastischen Fasern — allerdings ohne folgende Eisenpigmenteinlagerung — bekannt, bei der die Fasern ebenfalls basophil werden (Elacinbildung in der Greisenhaut).

Die angeführten Umstände machen es wahrscheinlich, daß die *Elasticaveränderungen bei der essentiellen Lungenhämosiderose sekundär-degenerativer Natur* sind und insbesondere der Nachweis saurer Mucopolysaccharide, in Analogie zum kollagenen Bindegewebe, einen degenerativen Vorgang an den elastischen Fasern anzeigt.

Als Ursache der Faserschädigung haben wir Strömungsanomalien vermutet [PROPST (3)], die bei unseren Fällen ihren Ausdruck in einer Verminderung der Anastomosen zwischen Arteria pulmonalis und bronchialis fanden.

Zusammenfassung.

An Hand zweier Fälle von essentieller Lungenhämosiderose, die verschiedene Stadien der Erkrankung zeigten, werden nach kurzem Bericht über den Krankheitsverlauf die Obduktionsbefunde und insbesondere die Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Lunge mitgeteilt. Dabei werden, in Gegensatz zu den anderen Autoren, die die krankhafte Beschaffenheit der elastischen Fasern der Alveolarsepten hervorheben, die Veränderungen an den elastischen Fasern der kleinen und mittleren Lungengefäße, besonders der Venen, in den Vordergrund gestellt.

Alle im folgenden angeführten *morphologischen Besonderheiten* fanden sich nämlich früher und ausgeprägter an den Blutgefäßen:

1. Sehr starke Ausweitung und Inkrustation der Elastica mit Hämosiderinpigment.

2. Starrheit und Brüchigkeit der Elastica, Elasticadefekte, Gefäßzerreißen, Fremdkörperriesenzellen an der inkrustierten Elastica mit Resorption von Bruchstücken, manchmal kompensatorische Intimaproliferationen und schließlich Narben in der Gefäßwand an der Stelle der Elasticadefekte.

3. Durch Kombination der Elasticafärbung mit Eisenreaktionen konnte erwiesen werden, daß nur die elastischen, nicht auch, wie häufig angenommen wurde, die kollagenen Fasern diese Inkrustation mit Eisenpigment zeigen.

Die *histochemische Untersuchung* ergab eine sehr deutliche Basophilie der elastischen Fasern vor und nach Entfernung des Eisens aus den Schnitten. Sie wurde von den Untersuchern als Kalkinkrustation aufgefaßt. Wir deuten sie, da die histochemischen Calciumreaktionen negativ, die histochemischen und histoenzymatischen Reaktionen auf saure Mucopolysaccharide positiv waren, als Ausdruck des Gehaltes an Mucopolysacchariden. Sie waren bei Fall 1 schon vor der Inkrustation der Fasern mit Eisenpigment nachweisbar.

Die angeführten Veränderungen fanden sich teilweise und später auch an den elastischen Fasern der Alveolarsepten. Außerdem zeigte das Interstitium eine Vermehrung der argyrophilen Fasern und eine mäßige Hypertrophie der Muskulatur.

Zum Vergleich wurden normale Lungen und Lungen mit chronischer Stauung bei Herzfehlern untersucht. Bei letzteren waren in einigen Fällen saure Mucopolysaccharide in den verdickten elastischen Fasern der Alveolarsepten nachweisbar, die Gefäßelastica war unverändert. Ferner standen uns zum Vergleich tierische Lungen mit experimentell erzeugter, schwerer Siderose zur Verfügung. Die elastischen Fasern zeigten keinerlei Veränderungen.

Die *chemische Untersuchung* der Lunge von Fall 2 ergab, daß das Lungengewebe etwa die 20fache Menge an Gewebeeisen aufwies als das Gewebe von Normallungen. Der Eisengehalt von Leber und Milz lag im Bereiche der Norm.

Durch die *elektronenmikroskopische Untersuchung* isolierter elastischer Fasern aus der Lunge von Fall 2 konnte festgestellt werden, daß 1. das Eisenpigment in der Grundsubstanz der elastischen Fasern abgelagert war, 2. die Grundsubstanz reichlich saure Mucopolysaccharide, die durch Hyaluronidasen abgebaut werden konnten, enthielt, 3. nach dem Abbau an Stelle der Fasern Fibrillen zurückbleiben. Zur Kontrolle untersuchte elastische Fasern aus Normallungen wurden durch Hyaluronidasen nicht verändert, die Isolierung von Fibrillen gelang nicht.

Schließlich wird auf die *Pathogenese* der essentiellen Lungenhämosiderose eingegangen: Das Auftreten saurer Mucopolysaccharide in der Grundsubstanz der elastischen Fasern, welches als sekundärdegenerativer Vorgang gewertet wird, stellt die erste morphologisch faßbare Veränderung dar, die als Ursache der Elastizitätsschwäche bei den kleinen und mittleren Lungengefäßen und später in den Alveolarsepten anzusehen ist. Sie führt zur Ausweitung der Blutgefäße, zu Defekten in der Elastica, zu Diapedesisblutungen, zu Gefäßzerreißen und zur Hämoptoe. Das von den zahlreichen und zum Teil ausgedehnten Blutungen freiwerdende Eisen wird, abgesehen von einer ausgedehnten intracellulären Speicherung, in großer Menge

— zufolge der starken Eisenbindungsfähigkeit der sauren Mucopolysaccharide—in den krankhaft veränderten elastischen Fasern abgelagert, führt zur Eisenpigmentinkrustation und zur Brüchigkeit des elastischen Gewebes. Die Entstehung weiterer Blutungen wird dadurch gefördert, es entsteht das Krankheitsbild der essentiellen Lungenhäm siderose mit Anämie und schwerster Lungenhäm siderose.

Literatur.

- ANSPACH, W. E.: Amer. J. Roentgenol. **41**, 592 (1939). — BORSOS-NACHTEBEL, Ö.: Zbl. Path. **79**, 174 (1942). — CEELLEN, W.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. III. Berlin: Springer 1931. — CREMER, H. D., u. J. FÜHR: Handbuch der Physiologie und pathologisch-chemischen Analyse, Bd. 5. Berlin: Springer 1953. — DETTMER, N.: Z. Zellforsch. **37**, 89 (1952). — GARSCHKE, R.: Dtsch. med. Rdsch. **1948**, 410. — GEDIGK, P., u. G. STRAUSS: Virchows Arch. **324**, 377 (1953). — GELLERSTEDT, N.: Acta path. skand. (Stockh.) **16**, 386 (1939). — GLANZMANN, E., u. B. WALTHARD: Mschr. Kinderheilk. **88**, 1 (1941). — GOESSNER, W.: Virchows Arch. **323**, 597 (1953). — HALE, C. W.: Zit. nach GLICK. — HARTL, F.: Verh. dtsch. Ges. Path. (36. Tagg) **1952**, 289. — HAYASHI, A.: Mschr. Kinderheilk. **11**, 224 (1913). — HERZOG, Gg.: Ber. Ges. Natur- u. Heilk., Gießen **27**, 199 (1954). — HIRRL, W.: Frankf. Z. Path. **63**, 329 (1952). — HOTCHISS, R. D.: Zit. nach GLICK, D., Technik of Histo- and Cytochemistry. New York: Intersc. Publ. 1949. — JOHNSON, B., B. VAHLQUIST and K. AGNER: Blood **6**, 665 (1951). — KONSCHIEGG, TH.: Wien. klin. Wschr. **1952**, 934. — LENDRUM, A. C., L. D. W. SCOTT and S. D. S. PARK: J. of Path. **62**, 555 (1950). — LINTZEL, H.: Z. exper. Med. **86**, 269 (1933). — PROPST, A.: (1) Schweiz. Z. Path. **17**, 147 (1954). — (2) Verh. dtsch. Ges. Path. (38. Tagg) **1954**. — (3) Frankf. Z. Path. **65**, 97 (1954). — RECHENBERGER, J., u. E. SCHAIRER: Virchows Arch. **312**, 660 (1944). — RINEHART, J., and S. ABUL-HAY: Arch. of Path. **52**, 2 (1951). — ROMEIS, B.: Taschenbuch der mikroskopischen Technik. München u. Berlin: Oldenbourg 1943. — ROULET, F.: Methoden der pathologischen Histologie. Wien: Springer 1948. — SCHWARZ, W., u. N. DETTMER: Virchows Arch. **323**, 243 (1953). — UNNA, P. G.: Encyklopädie der mikroskopischen Technik, 3. Aufl. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1926. — WAGNER, K.: Münch. med. Wschr. (im Druck). — WAGNER, K., u. A. PROPST: Wien. klin. Wschr. **1954**, 277. — WALTON, M., and A. WILLIAMS: Brit. Med. J. **1951**, 390.

Dr. A. PROPST, Graz, Pathologisches Institut der Universität.