

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Genf
(Vorstand: Prof. Dr. E. RUTISHAUSER)

**Zwei Fälle von Ceroidpigmentierung des Mesenterialfettes
und der glatten Muskulatur mit schwerer pseudoperniziöser Anämie
bei Parkinsonismus**

Von

CLAUDE A. LAPERROUZA

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. Januar 1962)

Bei der Autopsie von zwei älteren Männern, die eine schwere hyperchrome Megaloblastenanämie (ohne Verdauungsstörungen) und Parkinsonismus zeigten, haben wir die reichliche Anwesenheit von Lipopigmenten in der Darm- und Gefäßmuskulatur gefunden. Im Fettgewebe fielen diese Pigmente besonders auf und vergesellschafteten sich im Mesenterium mit herdförmigen Veränderungen jenes und des zugehörigen Lymphsystems. Diese zwei Fälle bilden vielleicht ein anatomisch-klinisches Syndrom, dessen Beschreibung wir beim Menschen nicht gefunden haben und dessen Beziehungen zum Vitamin E-Mangel von Interesse zu sein scheinen.

Fall Nr. 1. (Herr L. M. J., 78 Jahre). *Vorgeschichte.* Die zehn letzten Jahre in einer psychiatrischen Anstalt wegen epileptischer Anfälle und leichtem Parkinson. 1951: Mäßige normochrome Anämie. Seitdem guter Allgemeinzustand, nur leichte chronische Obstipation, Fettsucht (86 kg). Seit 1960 Appetitverlust, Abmagerung (16 kg). Am 9. 5. 61 Auftreten von Hämatomen an den Beinen, starke allgemeine Blässe, systolische Geräusche. Blutbild: Schwere makrocytäre Anämie (1730000 Erythro/mm³, Hb 35%). Leuko: 4800/mm³, ausgesprochene Neutrophilie, Rechtsverschiebung, Hypersegmentation. Gerinnungszeit: 8 min 15 sec. BSG stark erhöht (80/124). Überführung in die Medizinische Klinik II, Behandlung mit täglichen Transfusionen und Vitamin K. Nach 3 Tagen leichte Besserung des roten Blutbildes (Erythro: 2140000, Hb 47%), Makrocytose, Anisocytose, Anisochromie und Pökilocytose. Reticulocyten 12%. Thrombocyten normal. Serumseisen: 130 µg/100 ml. Normaler Stuhlbefund. Unerwarteter Tod am 13. 5. 61.

Sektionsbefund (A 338/61, 4 Std p.m.). Greis (72 kg/169 cm). Auffallende Hautblässe, Parodontose mit entzündlichem Einschlag. Zunge o.B. Fettgewebe der Abdominalwand: 4 cm. Bauchorgane in normaler Lage.

Das *Mesenterium* sehr fettreich (8 cm an der Wurzel), von fester Konsistenz. Die Oberfläche zeigt stellenweise ein feines Netzwerk von weißlichen Streifen, das man in der Tiefe wiederfindet. Am Schnitt sieht man daneben, besonders an der Wurzel, gelbbraune, ovale oder runde, unscharf bzw. durch einen weißen Streifen begrenzte Stellen. Letztere sind erbsen- bis nußgroß, und weisen hellgelbe oder weiße Zentren auf. Ihre Peripherie ist von bräunlichen gefäßähnlichen Zügen durchwoben (Abb. I).

Nach Fixierung weist die Dünndarmmuskulatur eine leichte bräunliche Färbung auf. Schleimhaut und Inhalt unauffällig. Hämorrhagischer Herzbeutelerguß von 80 cm³. Herz mäßig erweitert. Nahe der Spitze einige sternförmige Venektasien. Leichte Arteriosklerose der Aorta und Coronararterien. Lungenödem rechts. Einige gemischte Gallenblasensteinen. Leichte Lipomatose des Pankreas. Milz: 320 g.

Histologische Untersuchung. In der *glatten Muskulatur* und im *Fettgewebe* fällt gelbbräunliches scholliges Pigment auf. Letzteres ist auf nicht gefärbten Schnitten wenig lichtbrechend, gelbgrün fluorescierend. Nach Paraffineinschluß ist es leicht sudanophil, ohne Eisen, säurefest, PAS + und mehr oder weniger basophil. Im Gefrierschnitt färbt es sich dunkelblau mit Nilblau, hingegen fällt die Sudan III- und Sudanschwarz B-Färbung ziemlich schwach aus. Bei der Ziehfärbung ist die Säurefestigkeit gut erkennbar, wenn man zur Gegenfärbung schwaches Hämalaun verwendet, da sich das Pigment mit Methylenblau sehr stark färbt.

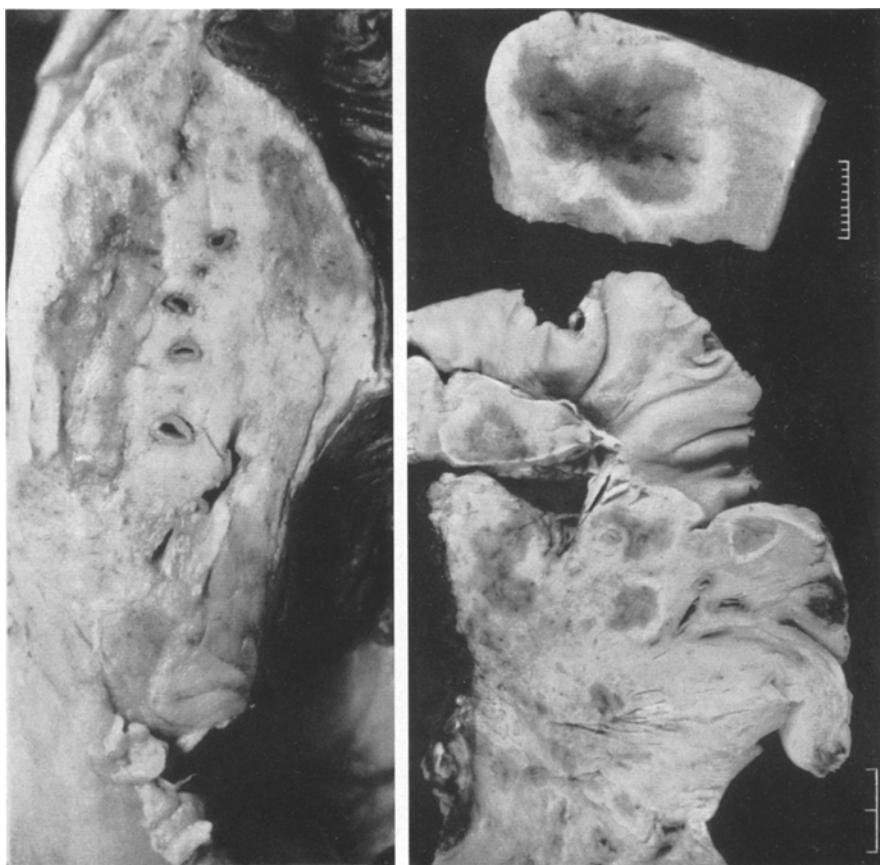


Abb. 1. Ceroidherde in der Mesenterialwurzel. Links, Fall 1; rechts oben Fall 2; (Maßstab in mm) rechts unten Fall 1 (Maßstab in cm)

Dadurch kann man es von gewöhnlichen Lipofuscinen leicht unterscheiden. LILLIE bezeichnet dieses Pigment als „Ceroid“.

Mesenterium und Lymphknoten. Die Mesenterialwurzel wird von breiten Verbänden von Schaumzellen mit kleinem sehr chromatinreichem Kern durchzogen, welche ein Fett enthalten, das sich mit Nilblau blau, mit Scharlach orange färbt (Abb. 4). Sie sind pigmentfrei. Das Zwischengewebe besteht aus argyrophilen und kollagenen Fasern in lockerem Verband. Dieses Fasergewebe ist stellenweise zellarm, anderenorts enthält es reichlich Lymphocyten. Knötchenähnliche Ansammlungen lehnen sich besonders an die Neubildung von Randsinus an. Diese Verbände bilden das weiße Netzwerk, das schon makroskopisch beschrieben wurde. In den gewöhnlichen Fettzellen, dicht an der Membran, findet sich Pigment, jedoch von mehr oder weniger ausgeprägter Basophilie. Diese Körner treten auch in großen Makrophagen des Zwischengewebes auf. Letztere, sowie einige Lymphocyten und Mastzellen, verbreitern es da und dort. In der Muskulatur der Venen und in der Adventitia der Arterien nur wenig Pigment. Die

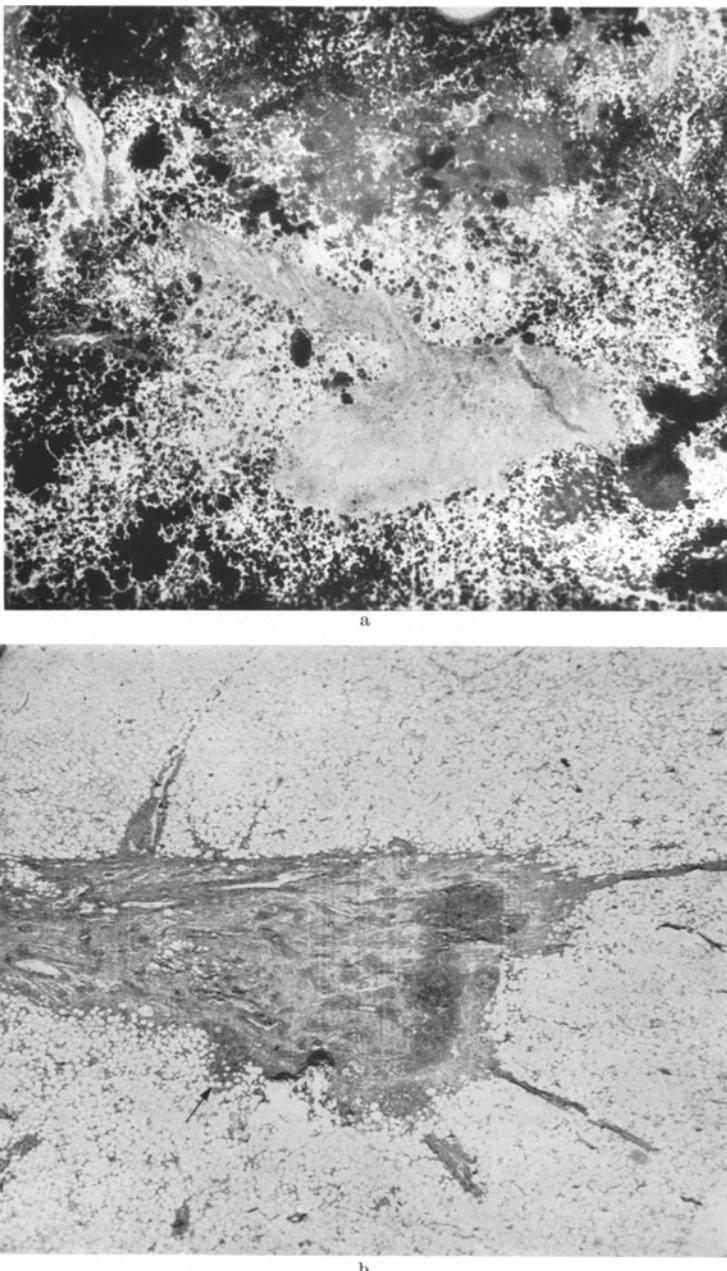


Abb. 2a—d. a Mesenterium Fall 2 (Gefrierschnitt, 8 μ , Sudanschwarz B, 5 \times): einer der Ceroidherde; die Fettarmut, die Sklerose und der zentrale Lymphknoten kommen zum Ausdruck. b Mesenterium Fall 2 (Paraffin, 5 μ , van Gieson, 8,7 \times). Eine Lymphdrüse, die das Zentrum eines Ceroidherdes bildet. Die Sklerose überschreitet die Drüsenkapsel und ordnet sich strahlenförmig längs der zuführenden Lymphgefäße an. Neubildung von Lymphknötchen im intermediären Fettgewebe (↗).

Vasa lymphatica afferentia sind sehr stark verändert. Ihr Durchmesser beträgt im Mittel 200 μ . Alle ihre Muskelzellen sind so stark von basophilem Pigment erfüllt, daß sie ein riesenhaftes Aussehen gewinnen (bis zu 30 μ im Durchmesser). Außerdem verdicken zahlreiche

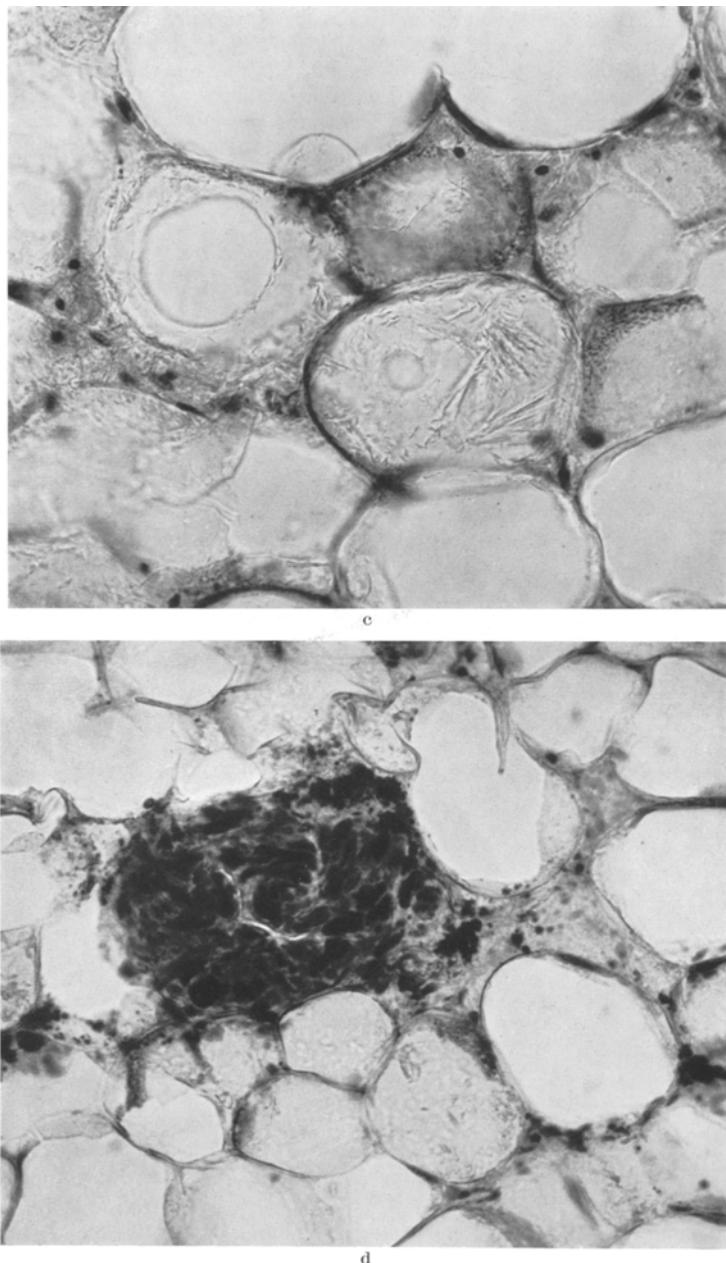


Abb. 2 c u. d. c Mesenterium Fall 2 (Gefrierschnitt, 8 μ , Nilblau, 258 \times): Schlaffe Adipocyten mit Anhäufung des Pigmentes an der leicht kollabierten Membran. Pigment ist auch in den interadipocytären Spalten zu sehen. d Mesenterium Fall 2 (Gefrierschnitt, 8 μ , Nilblau, 140 \times): Ein weiter lymphatischer Raum mit Ceroidanhäufung

dicht pigmentierte Makrophagen die Wand (Abb. 2d und 3) und bilden an den Einmündungsstellen der Vasa afferentia in die Lymphknoten zahnartige Leisten. An diesen Stellen ist das Pigment größer gekörnt und weniger basophil. Die Lichtung ist manchmal stark verengt oder vermauert. Oft durchziehen fibröse Lamellen die Wand. Diese Veränderungen erreichen

ihren Höhepunkt an der Einmündung der Vasa in die Kapsel der Lymphknoten. Letztere sind zahlreich und von verschiedener Größe. Bei der makroskopischen Betrachtung entsprechen sie dem hellen Zentrum in den gelbbräunlichen Herden, während die bräunlichen Fäden die Vasa selbst darstellen. Diese pigmentreichen Stellen enthalten nur wenig Neutralfett (Abb. 2a). Bei der Färbung mit Nilblau fällt nur die Randzone der Fettzellen blau aus, während das Zentrum schwach rosa bleibt. Solche Zellen besitzen oft eine gefaltete Membran (Abb. 2c).

Die Kapsel der *Lymphknoten* ist fibrös verdickt. Ihre Muskelzellen heben sich durch Ceroidanhäufung besonders deutlich ab. Im übrigen ist sie von Lymphocytten, Plasmocytten und Reticulumzellen infiltriert. Diese Zellen erscheinen auch im angrenzenden Fettgewebe, wo sie die pigmentgefüllten Makrophagen vor sich hinschieben und neue Knötchen bilden

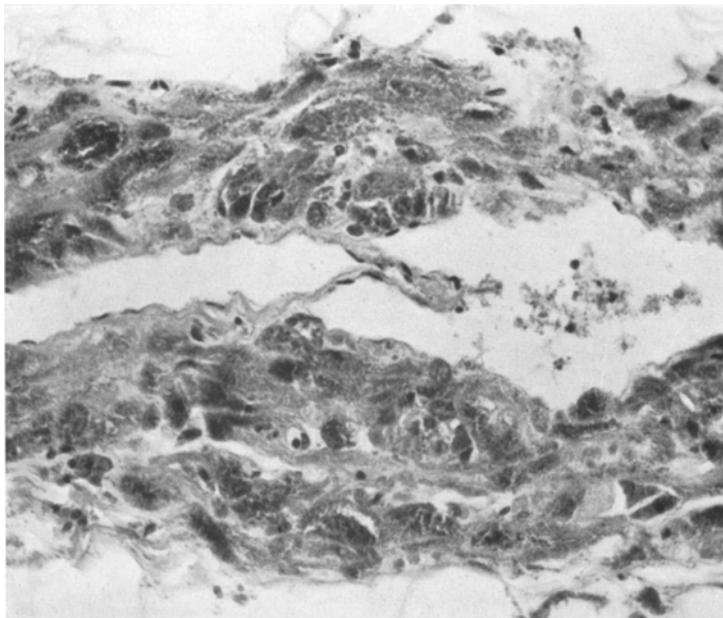


Abb. 3. Mesenterium Fall 2 (Paraffin, 5 μ , HE. 222 \times): Ein zuführendes Lymphgefäß. Die Wand ist verdickt. Muskelzellen und Makrophagen enthalten Ceroidmassen. Eine Klappe ist sichtbar

(Abb. 2b). Trotz der Sklerose erscheinen die Randsinus weit. Die Marksinus sind offen und enthalten einige Pigmentgranula und eine leicht sudanophile Lymphe. Die Markstränge sind zellarm, enthalten einige Lymphocytten, Fibroblasten, Reticulumzellen, deren Protoplasma manchmal schaumig ist, und wenige PAS-positive Histio- und Plasmocytten. Nur in wenigen Makrophagen findet man etwas Pigment. Die Sinus sind oft von einer hyalinen Membran begrenzt, ebenso sind zahlreiche Fasern des Interstitiums hyalinisiert. Die Follikel sind zellarm, ohne Keimzentren. In einigen findet man kleine hyaline Tropfen. Die Wand der Hilus-gefäß ist mäßig pigmentiert; das gleiche gilt für die Vasa efferentia.

Die *paraaortalen abdominalen Lymphknoten* zeigen einen mäßigen Sinuskatarrh, stellenweise Blutungen in die Sinus mit Erythrophagie, leichte Plasmocytose, wenig Hämosiderin, kein Ceroid. Die Wand der Lumbalkollektoren ist leicht pigmentiert, wie auch die der Venen. Ein Lymphknoten des *Lungenhilus* weist eine tuberkulöse Narbe und starke Anthrakose auf. In zwei paratrachealen Lymphknoten findet man einen Sinuskatarrh und einige vacuolisierte Riesenzellen mit manchmal sternförmigen, elastinophilen Einschlüssen, schließlich eine leichte, diffuse oder herdförmige Plasmocytose. Das periganglionäre Fettgewebe zeigt keine Veränderungen. *Lunge*: Leichte Fibrose. Einige Muskelzellen in der Pleura und in den Venen sind pigmentiert. *Herz*: Leichte Hypertrophie, reichliche, aber nicht übermäßige Pigmentierung mit Lipofuscinen. Der Aufbau der *Leber* ist normal außer einer leichten zentrolobulären

Atrophie. In den Leberzellen findet man viel Lipofuscin, kein Ceroid, und ein wenig Hämosiderin, letzteres auch in den Kupfferschen Sternzellen, die manchmal Erythrocyten phagocytieren. *Milz*: Follikelatrophie: In der roten Pulpa Reticulumzellen in Tätigkeit, Erythropagie, Hämosiderose, schließlich einige hämatopoetische Herde mit Megaloblasten und großen U-kernigen Metamyelocyten.

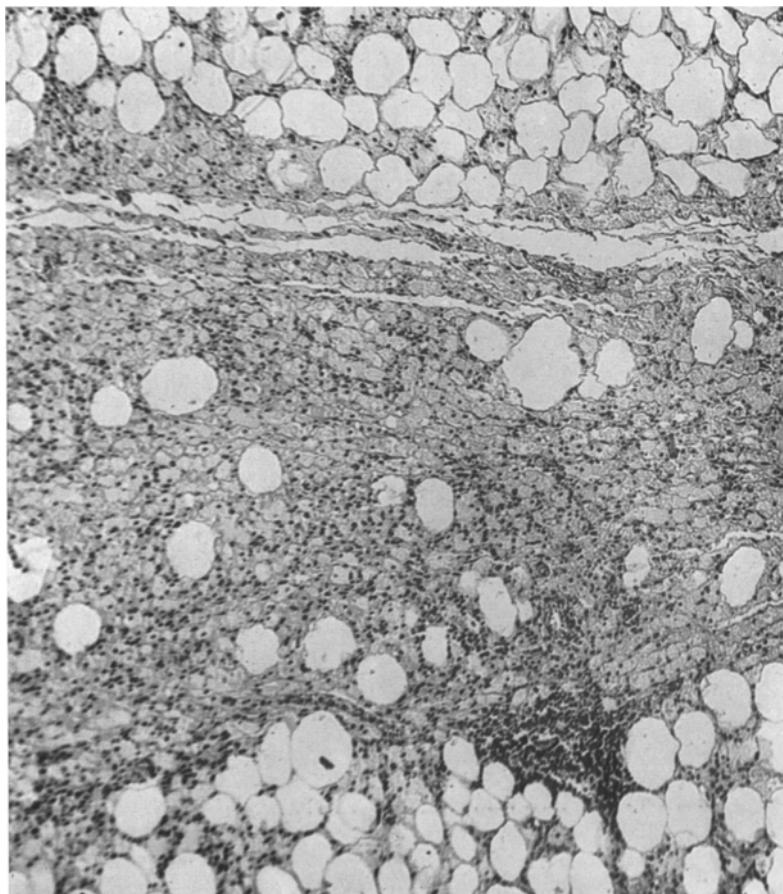


Abb. 4. Mesenterium Fall 1 (Paraffin, 5μ , HE, $84 \times$): Ein Präadipozytenherd (SIMON) mit leichter Sklerose und Lymphocytenhäufchen

Im *Knochenmark* (Rippen) starke Erythropoese mit vielen Megaloblasten. Die Leuko-poese ist ebenfalls sehr aktiv. Man bemerkt im besonderen große U-kernige Metamyelocyten und zahlreiche hypersegmentierte Leukocyten. Die Megakaryocyten weisen stark deformierte Kerne auf. Mäßige Hämosiderose, keine Ceroidose. Auf einem Schnitt der Wirbelsäule fällt die Hyperplasie des Marks auf. Der Knochen ist nicht verändert. Leichte Ceroid-pigmentierung der Fettzellen im paravertebralen Fettgewebe.

Verdauungstrakt. Zunge o. B. Speiseröhre: Wenige Ceroidgranula in einigen glatten Muskelzellen der Submucosa. Die Magenschleimhaut zeigt weder Atrophie noch Metaplasie. Die *Muscularis mucosae* ist leicht pigmentiert, ebenso wie die Muskelzellen der Venen und *Adventitia* kleiner Arterien. Kein Pigment in der *Muscularis propria*. Die vegetativen Ganglionzellen sind im ganzen Verdauungstrakt morphologisch normal. Reichlich subseröses Fettgewebe. In einigen Fettzellenresten befinden sich, kranzförmig angeordnet, pigmentierte Histiocyten. Doch kann man Ceroid auch in erhaltenen Fettzellen, an die Membran angelagert,

finden. Pigmentierte Histiocyten können ebenfalls das Interstitium etwas verbreitern. *Duodenum*: Mucosa und Submucosa normal, allein die beiden Schichten der Muscularis propria sind mit Ceroid stark beladen. Das Jejunum zeigt die gleiche Pigmenttopographie. Sie ist im Ileum etwas verstärkt.

Nieren. Sehr selten einige Ceroidgranula in der Macula densa. Leichte Pigmentierung der Muskulatur des Nierenbeckens und des umliegenden Fettgewebes. *Pankreas*: Leichte Arteriosklerose und schwache Sklerose des Interstitiums. Leichte Pigmentierung des umliegenden Fettgewebes, ebenso der Muskulatur einiger Venen und Ausführungsgänge. *Nebennieren*: Reichlich Lipofuscin in der Reticularis. Basalmembranen der Hodenkanälchen hyalinisiert. Die Spermatogenese fehlt bis auf einige Spermatogonien. In den Zwischen- und Stützzellen reichlich Lipofuscin. Die *Skelettmuskulatur* (Hals und Bauch) enthält kein Pigment. Einige isolierte Muskelfasern homogen und stärker färbbar, wie bei der Zenkerschen Degeneration; *Haut*: Senilatrophisch, sehr wenig Pigmentgranula im subcutanen Fettgewebe. *Gehirn* (Dr. E. WILDT): Im Nucleus niger Neuronen verringert. Wenig Melanin ist in die Microglia verlagert. Keine entzündlichen Veränderungen. In den Rinden- und Kernneuronen reichlich Lipofuscin, aber ohne Besonderheiten in der Topographie und Stärke der Pigmentierung.

Fall Nr. 2. Herr K. F. R., 82 Jahre. *Vorgeschichte*. Vom 50. Lebensjahr ab häufige Bronchitiden im Winter. Mit 77 Jahren Aufenthalt in der Medizinischen Klinik I wegen Hiatushernie. Magenfunktion: Leichte Hyposekretion, normale Acidität. Leichte chronische Obstipation, normaler Stuhlbefund. BSG 50/88. Blutbild: Leichte hyperchrome Anämie (Erythro 3100000/mm³, Hb 71%, FI 1,12). Leukozyten normal außer einigen hypersegmentierten Formen. Einige Tage Behandlung mit Eisen und B₁₂ ohne Kontrolle. Ein Jahr später neuerliche Einweisung wegen Bronchitis, leichter Herzinsuffizienz, mäßigen Tremor und Rigor. Blutbild: Schwere Anämie (Erythro 2650000/mm³, Hb 63%, FI 1,18), Anisocytose, Poikilocytose (mittlerer Erythrocytendurchmesser: 7,7 μ). Weißes Blutbild normal mit Hypersegmentation. Knochenmark: Wenig Mark, Verringerung der kernhaltigen roten Elemente ohne Megaloblastose. Weiße Reihe: Alleinige Vermehrung der polynukleären Neutrophilen mit Hypersegmentation. Der Kranke verweigert die weitere Behandlung. Letzter Aufenthalt am 7. 9. 61 nach starker Epistaxis. Auffallende Blässe, Tachykardie, systolische Geräusche, Dyspnoe, Zeichen von Emphysem und Bronchitis. Zunge an den Rändern glatt, Zähne fehlend. Neurologisch: Leichte Rigidität mit zahnradartigen Bewegungen, Tremor und deutliche Dysmetrie. Blutbild: Sehr schwere hyperchrome Anämie (Erythro 1280000/mm³, Hb 34%, FI 1,36), Makrocytose, Anisocytose, Poikilocytose. Leukozyten 9000/mm³, starke Neutrophilie, Rechtsverschiebung und Hypersegmentierung. 50000 Thrombocyten, unregelmäßige und sehr große Formen. Gerinnungszeit: 9 min. Prothrombin: 100%. Sternalpunktion: Reichlich Mark mit starker Megaloblastose, Überwiegen der basophilen Formen, zahlreiche Atypien der reifen Formen, Persistenz der normalen Hämatopoiese. Weiße Reihe mit Linksverschiebung: Reichliche Metamyelocytose mit großen U-kernigen Formen, Hypersegmentation der Leukozyten. Wenige nicht tätig scheinende Megakaryocyten. BSG: 70/129. Harnstoff (Blut): 60 mg/100 ml. Leichte hypochlorämische Acidose. Totaleiweiß: 6 g/100 ml. Therapie: Frischblutinfusionen, Antibiotica, tägliche Injektionen von 1000 μ g B₁₂. Trotzdem nach 3 Tagen nur 11% Reticulocyten, Erythro 1930000/mm³, Hb 47%, FI 1,24. Plötzlicher Tod am 5. Behandlungstag.

Sektionsbefund (A 621/61, 15 Std p.m.), Greis (76 kg /178 cm), auffallende Hautblässe, Zunge an den Rändern glatt, belegt. Subcutanfett der Abdominalwand 3 cm dick, dunkelgelb. *Mesenterium* fettreich, an der Wurzel 4 cm dick. Auf Schnitt bemerkt man gelbbräunliche Stellen vom gleichen Aussehen wie im ersten Fall. Es fehlt aber das weiße Netzwerk. Duodenal- und Jejunalmuskulatur bräunlich. Ileum nur schwach pigmentiert. Magen und Dickdarm normal gefärbt. Magenschleimhaut normal. Drei frische Erosionen in der Pars superior duodeni. Lungenemphysem und Ödem. Schleimig-eitrige Bronchitis.

Histologischer Befund. Sehr gut erhaltene *Magenschleimhaut*. Mäßige Pigmentierung der Muscularis mucosae. Kein Pigment in der Muscularis propria. Schleimhaut im *Duodenum* und *Jejunum* normal. Starke Pigmentierung beider Muskelschichten, während die Muscularis mucosae kein, und die Venenwand etwas Pigment enthalten. *Dickdarm*: Sehr schwache Pigmentierung der Muscularis propria.

Mesenterium und Lymphknoten. Die Befunde entsprechen weitgehend den bereits im ersten Fall beschriebenen. Hier vereinigen sich jedoch die Schaumzellen nicht zu breiten, leicht sklerösen Verbänden, sondern sind zwischen den Fettzellen in kleinen Haufen angeordnet. Diese Fettzellen sind der Sitz schwerer Veränderungen und zeigen große Ansammlungen von Pigment an der Zellmembran. Ebenso gibt es im Interstitium viele von Ceroid erfüllte Phagocyten. Häufiges Auftreten von nekrotischen Fettzellen, die von pigmentierten Histiozyten in kranzförmiger Anordnung resorbiert werden. Die Gefäßwände sind leicht pigmentiert, die Capillaren gelegentlich erweitert. Keine Blutungen, kein Eisenpigment. Die Vasa lymphatica afferentia zeigen die gleichen Veränderungen wie im ersten Fall. Die Lymphknoten weisen auch ähnliche Verhältnisse auf, man findet aber einige Unterschiede: Freie Pigmentgranula sind zahlreich in den Sinus. Die Markstränge sind beträchtlich verbreitert, leicht sudanophil, enthalten nur wenige Fibroblasten, Lymphocyten, einige pyknotische Reticulumzellen und pigmentierte Phagocyten, endlich auch etwas freies Pigment. Das argyrophile Netzwerk ist erhalten. Es zeigen sich aber hyaline Ablagerungen, die ein staubartiges, oft verschwommenes Aussehen aufweisen (wohl Fettablagerung). In den Follikeln sind die Lymphocyten spärlich vertreten und oft pyknotisch.

Paraaortale Bauchlymphknoten. Sinuskatarrh, Sinusblutungen mit Erythrophagie, leichte Hämösiderose, kein Ceroid. *Milz:* Follikelatrophie, Stauung in der roten Pulpa, Reticulumaktivität wie im ersten Fall, keine Hämatopoese, deutliche Hämösiderose. *Knochenmark:* Mäßige Megaloblastose, normale Erythropoese sehr aktiv. Weiße Reihe: Zahlreiche U-kernige Metamyelocyten, Leukocyten hypersegmentiert, manifeste Hämösiderose. Markhyperplasie sehr deutlich sichtbar auf einem Schnitt der Wirbelsäule, ebenso in der Femurdiaphyse, wo Megaloblasten zahlreich auftreten. *Lunge:* Massives Ödem, Stauung. Ceroid in den Muskelzellen der Pleura und von Venen. *Herz:* Hypertrophie der Muskelfasern, kleine fibröse Narben, Hyalinose der Arteriolen. Lipofuscin in normaler Menge vorhanden, wenig Ceroid in den subepikardialen Fettzellen. *Leber:* Veränderungen im Sinne einer chronischen Stauung. Aktivität der Kupfferschen Sternzellen und Hämösiderose wie im ersten Fall. Lipofuscin reichlich zentrolobulär vorhanden. *Nieren:* Narben nach abgelaufener Pyelonephritis mit schilddrüsähnlichem Bild, Papillensklerose, etwas Ceroid im umliegenden Fettgewebe. Mäßige Lipomatose des *Pankreas*. *Schilddrüse:* Fibrös, etwas Pigment in der Adventitia einiger Arterien. Nebennieren, Hoden, Haut und quergestreifte Muskulatur zeigen denselben Befund wie im ersten Fall. Das *Gehirn* histologisch nicht untersucht.

Diskussion

Die dargelegten Fälle werfen eine Fülle von Problemen auf. Die Beziehungen der Symptome Ceroidose, Megaloblastenanämie und Parkinsonismus sind sicher sehr komplexer Natur und da vor allem die Ceroidose, speziell des Mesenteriums, auffiel, interessiert uns besonders ein Zusammenhang mit einer eventuellen Hypo- oder Avitaminose E. Im Experiment entstehen Lipopigmente bei diesem Vitaminmangel reichlich. Ihre Natur ist sehr eingehend in der Arbeit von GEDIGK und FISCHER (2) (1958) erörtert.

Experimentelle Ceroidose. Man beobachtet beim Kaninchen, bei der Ratte und beim Meerschweinchen unter Vitamin E-Mangel eine Ceroidpigmentierung der Uterus- und Darmmuskulatur und dystrophische Veränderungen der Skelettmuskulatur, die der Zenkerschen Degeneration ähnlich sind (MASON und EMMEL, SWEETEN). Bei letzteren Tieren findet man Pigment in den Keimdrüsen (PAPPENHEIMER und SCHOGOLEFF).

Wird nun den Ratten eine Diät, arm an Vitamin E und reich an ungesättigten Fettsäuren (Lebertran), verfüttert, so treten Veränderungen des Fettgewebes auf (MASON, DAM und GRANADOS). Man beobachtet eine Verdichtung der Fettzellenperipherie mit Auftreten von Ceroid an der Zellmembran, Wucherung und Nekrosen von Fettzellen mit Pigmentphagocytose durch interstitielle Zellen, welche sich oft um abgestorbene Fettzellen zu Riesenzellen verbinden. Pigmentierte Phagocyten treten in den Lymphknoten, der Leber und der Milz auf. Das braune Fett nimmt bemerkenswerterweise an der Ceroidspeicherung nicht teil. GRANADOS und DAM zeigen andererseits das Auftreten von Peroxyden im Fettgewebe. In Nerzzuchstanstalten in Amerika, in welchen die Tiere mit Fischabfällen ernährt werden,

kennt man eine Krankheit, die durch eine schwere Muskeldystrophie und eine gelbräunliche Verfärbung des Fettes gekennzeichnet ist. Diese „Yellow Fat Disease“ wird durch die Zuführung von Vitamin E geheilt und kann mit einer Diät arm an Vitamin E und reich an ungesättigten Fettsäuren experimentell hervorgebracht werden (DAVIS und GORHAM). Die Veränderungen im Fettgewebe sind von ganz gleicher Art, wie bei der Ratte in den Experimenten von MASON, DAM und GRANADOS. In einigen Anstalten sind auch makrocytäre Anämien, die eine Zeitlang auf Folsäure ansprechen, dann aber die Zuführung von roher Leber erfordern, bekannt (WHITEHAIR u. Mitarb.).

Beim Hühnchen unter Vitamin E-Mangel ist eine hämorrhagische Encephalopathie, die ihren Sitz hauptsächlich im Kleinhirn hat, bemerkenswert (DAM). Beim Rhesus-Affen unter dem gleichen Vitaminmangel beschreiben DINNING und DAY (1) eine Muskeldystrophie, aber im besonderen eine äußerst schwere makrocytäre Anämie mit leichter Reticulocytose. Diese Anämie bessert sich rasch auf Vitamin E-Gaben, welche eine enorme Reticulocytenkrise auslösen. Die Autoren verzeichnen eine beträchtliche Granulocytose und leichte Lymphopenie im Blut, veröffentlichten jedoch leider keine Markuntersuchungen. Biologische Studien mit Freiwilligen (HORWITT) erlauben festzustellen, daß der Bedarf an Vitamin E direkt mit der zugeführten Menge ungesättigter Fettsäuren in der Nahrung zunimmt. Doch verliefen diese Experimente anscheinend symptomlos. Bei Kindern mit Gallengangsatresien und cystischer Pankreasfibrose haben biologische Untersuchungen die Tatsache eines Vitamin E-Mangels gesichert (GORDON u. Mitarb.). Bei dieser Krankheit hat OPPENHEIMER herdförmige Nekrosen der quergestreiften Muskulatur beschrieben, und hat ihre Ähnlichkeit mit der experimentellen Muskeldystrophie hervorgehoben. Schließlich haben HORWITT und BAILEY bei einem atrophenischen Säugling, der mit Injektionen von Linolensäure behandelt worden war, herdförmige rote Erweichungen im Kleinhirn festgestellt und haben sie mit der hämorrhagischen Encephalopathie des Hühnchens verglichen.

Wirkung des Vitamins E. Trotz der sehr zahlreichen Untersuchungen (ALFIN SLATER, SCHWARZ) sind die genauen Angriffspunkte des Vitamin E im Stoffwechselablauf noch nicht bekannt. Eine allgemeine Rolle als Antioxydans, besonders wichtig für die Kontrolle der Elektronenübertragung in den Atmungsfermentketten, scheint sichergestellt zu sein (DONALDSON u. Mitarb.). Die Peroxydierung der Fettsäuren bei Tieren unter Vitamin E-Mangel dürfte von einem solchen Mechanismus abhängen, aber alle Erscheinungen des Vitamin E-Mangels können nicht durch die Gabe von Antioxydantien, wie z.B. von Selen, aufgehoben werden (MUTH u. Mitarb., BIERI). Schließlich haben DINNING und DAY (2) gefunden, daß die Aufnahme von markierter Ameisensäure beim an Vitamin E-Mangel leidenden Rhesus-Affen erhöht ist (Knochenmark und quergestreifte Muskulatur). Aber dieser Prozeß steht zugleich unter dem Einfluß der Folsäure.

Morpho- und pathogenetische Hypothesen. Die Muskelceroidose wurde bereits von vielen Autoren unter verschiedenen pathologischen Bedingungen beschrieben (PAPPENHEIMER und VICTOR, ZOLLINGER, BLANC u. Mitarb.). Dabei ist eine E-Avitaminose oft gesichert oder vermutet worden (Sprue, Gallenfisteln, cystische Pankreasfibrose usw.). Den Besonderheiten der Lokalisation im Verdauungs- trakt und in den Blutgefäßen wurde bereits von LUBARSCH Aufmerksamkeit gewidmet. Die Granula in den Parenchymzellen unserer Fälle scheinen sich nicht vom gewöhnlichen Lipofuscin zu unterscheiden. Dagegen sind die Veränderungen im Fettgewebe von größerem Interesse. Im Subcutanfett und in den Fettkapseln der Organe sind die Ceroidgranula locker zerstreut an die Zellmembran angelagert, während im Mesenterium makroskopisch sichtbare Flecken entstanden sind. Die Morphogenese scheint sich sehr hypothetisch an folgende Linien zu halten: Eine Peroxydierung der Fettstoffe darf angenommen werden. Diese würde sich an der Fettzellenperipherie konzentrieren, was vielleicht die Besonderheiten der Nilblaufärbung erklärt. Hier wird dann ein Teil des veränderten Fettes in ein Pigment, das mit zunehmendem Alter mehr und mehr basophil wird [GEDIGK und FISCHER (1, 2)], umgewandelt. Ein Teil diffundiert in das Interstitium.

Stellenweise sterben die Fettzellen ab, und ihr Inhalt wird von kranzförmig gelagerten Histiocyten eingenommen; es entsteht das typische Bild des beginnenden Lipogranuloms (PFUHL, BLANC). Die noch lösliche Fraktion des umgewandelten Fettes und das befreite Pigment werden teils im Interstitium phagocytiert, teils werden sie mit der Lymph in die Lymphknoten abgeführt. Die stärkste Pigmentierung erscheint in den Muskelzellen der Vasa afferentia, was durch den besonders hohen Gehalt an Fettsäuren der Lymph bedingt sein kann. Auch die Herzmuskelzellen, die mit der glatten Muskulatur nahe verwandt sind, können ihren Energiebedarf fast nur aus den zirkulierenden Fettsäuren decken (BERNSMEYER). Die Lymphknoten in den Ceroidherden werden von Sklerose und Nekrose (im zweiten Fall) befallen, was ebenfalls eine Folge der Resorption von Peroxyden und Fettsäuren sein kann. Solche durch Fettzerfall bedingte Sklerosen sind gut bekannt (BLANC). Lymphknotenbildung wurde bereits von RUTISHAUSER und BORER, im besonderen bei der mesenterialen Sklerose des Morbus Whipple, studiert. Eine interessante Tatsache ist schließlich, daß die Schaumzellenverbände zwar umgewandeltes Fett, aber kein Pigment, enthalten, wie das braune Fett bei der Ratte in den Experimenten von MASON, DAM und GRANADOS. Im ersten, mehr chronisch erscheinenden Falle sind diese Schaumzellen, die wir als „Präadipocyten“ (SIMON) deuten, viel zahlreicher und ihre Wucherung gibt ein gutes Maß der gestörten Funktion des Fettgewebes. In den Versuchen von MASON, DAM und GRANADOS, sowie von DAVIS und GORHAM werden Riesenzellen beschrieben. Diese kommen in unseren Fällen nicht vor, sonst sind die pathologischen Veränderungen im Fettgewebe sehr ähnlich. Läsionen im zugehörigen Lymphsystem werden nicht erwähnt.

In unseren zwei Fällen wurde eine schwere *megaloblastäre pseudoperniziöse Anämie* gefunden. Es ist aber kein Grund für die Annahme eines Vitamin B₁₂- oder Folsäuremangels zu beobachten: keine Steatorrhoe, kein Fehlen der Magensäure (zweiter Fall), kein „blind loop“, keine histologische Veränderungen der Magen- oder Darmschleimhaut. Ferner hat die Zuführung von B₁₂ in höchsten Dosen im zweiten Fall keine deutliche Reticulocytenkrise herbeigeführt (nur 11% wie im ersten, nicht behandelten Fall). Dieses Blutbild erinnert an die schwere makrocytäre Anämie beim Rhesus-Affen unter Vitamin E-Mangel [DINNING und DAY, (1)]. Bei diesen Tieren kommt es zu einer leichten spontanen Reticulocytose, die die Autoren als Folge einer Hämolyse deuten. Die Ablagerung von Hämosiderin im Knochenmark, in der Milz und Leber bei unseren Fällen könnte durch diese Hämolyse verursacht sein, wie dies beim Morbus Biermer bekannt ist. Obwohl wir den biologischen Beweis nicht erbracht haben, glauben wir doch, daß am ehesten ein Vitamin E-Mangel-Syndrom vorliegt. Auf alle Fälle ist die Ceroidose der glatten Muskulatur und experimentell des Fettes für diesen Vitaminmangel sehr typisch. Auch der Hinweis auf die Sprue-Anämie ist erlaubt, da bei dieser Krankheit von mehreren Seiten eine Hypovitaminose E festgestellt wird (ADLERSBERG und SCHEIN, usw.). Es würden uns besonders unter diesem Gesichtswinkel die funktionellen Interrelationen von Vitamin E und Folsäure interessieren. Das Fehlen von Ceroid im Fettgewebe bei der Sprue ist vielleicht durch die Steatorrhoe erklärt. Bei den Versuchstieren finden es die Autoren bemerkenswerterweise nur dann, wenn diese gleichzeitig wenig Vitamin E und viel ungesättigte Fette mit der Nahrung erhalten. Dadurch

erscheint die mäßige Fettsucht unserer Fälle pathogenetisch wichtig, vielleicht absolut notwendig zu sein. Zum Schluß ist die Existenz von Zeichen eines *Parkinsonismus* in beiden Fällen eine interessante Tatsache, deren Beziehungen zum Vitamin E-Mangel gänzlich unklar sind.

Zusammenfassung

Es werden zwei Fälle von schwerer hyperchromer megaloblastärer Anämie mit Parkinsonismus, ohne Verdauungsstörungen, bei älteren Männern untersucht. Diese klinischen Symptome sind von einer Ceroidpigmentierung der Darm- und Gefäßmuskulatur begleitet. Ferner befinden sich Herde von Ceroid und Sklerose im mesenterialen Fettgewebe sowie im zugehörigen Lymphsystem. Eine mögliche Beziehung zum Vitamin E-Mangel wird diskutiert.

Summary

Two severe cases of hyperchromic megaloblastic anemia with Parkinsonism occurring in aged men without any signs of digestive disturbance are studied. The clinical symptoms are associated with ceroid pigmentation of the smooth muscle cells of intestinal and vascular walls. In addition, focal ceroidosis and sclerosis are found in the mesenterial adipose tissue and in the related lymph nodes and lymphatic vessels. A possible relationship between these findings and a vitamin E-deficiency is discussed.

Wir sind den Herren Professoren G. BICKEL, R. S. MACH und J. DE AJURIAGUERRA der Universität Genf für die freundliche Überlassung der Krankengeschichten zu Dank verpflichtet. Wir danken herzlichst Herrn P. SPATH für seine Hilfe bei der Übersetzung und Fräulein J. MERLO und D. DUVILLARD für ihre technische Arbeit.

Literatur

- ADLERSBERG, D., and J. SCHEIN: Clinical and pathological studies in sprue. J. Amer. med. Ass. **134**, 1459 (1947).
- ALFIN SLATER, R. B.: Relation of vitamin E to lipid metabolism. Amer. J. clin. Nutr. **8**, 445 (1960).
- BIERI, J. G.: The nature of action of selenium in replacing vitamin E. Amer. J. clin. Nutr. **9**, 4/II, 89 (1961).
- BLANC, W. A.: Syndromes nouveaux de pathologie adipeuse. Thèse de Genève No 1948. Paris: Masson & Cie. 1951.
- J. D. REID and D. H. ANDERSEN: Avitaminosis E in cystic fibrosis of the pancreas. Pediatrics **22**, 494 (1958).
- BERNSMEYER, A.: 27. Tagg. der Dtsch. Ges. für Kreislaufforsch. 1961 (im Druck).
- DAM, H.: Studies on vitamin E-deficiency in chicks. J. Nutr. **27**, 193 (1944).
- DAVIS, C. L., and J. R. GORHAM: The pathology of experimental and natural cases of "yellow fat" disease in swine. Amer. J. vet. Res. **15**, 55 (1954).
- DINNING, J. S., and P. L. DAY: (1) Vitamin E-deficiency in the monkey. I. Muscular dystrophy, hematologic changes and the excretion of urinary nitrogenous constituents. J. exp. Med. **105**, 395 (1957).
- — (2) Vitamin E-deficiency in the monkey. III. The metabolism of sodium formate C^{14} . J. biol. Chem. **233**, 572 (1958).
- DONALDSON, K. O., A. NASON and R. H. GARRETT: The role of lipids in electron transport. IV. Tocopherol as a specific cofactor of mammalian cytochrome C-reductase. J. biol. Chem. **233**, 572 (1958).

- GEDIGK, P., u. R. FISCHER: (1) Über die Entstehung des Ceroidpigmentes bei der hämorrhagischen Fettgewebsnekrose. *Virchows Arch. path. Anat.* **331**, 341 (1958).
 — — (2) Über die Entstehung von Lipopigmenten in Muskelfasern. Untersuchungen beim experimentellen Vitamin E-Mangel der Ratte und an Organen des Menschen. *Virchows Arch. path. Anat.* **332**, 431 (1959).
- GORDON, H. H., H. M. NITOWSKY, J. T. TILDON and S. LEVIN: Studies of tocopherol deficiency in infants and children. V. An interim summary. *Pediatrics* **21**, 673 (1958).
- GRANADOS, H., and H. DAM: On the histochemical relation between peroxidation and the yellow-brown pigment in the adipose tissue of vitamin E-deficient rats. *Acta path. microbiol. scand.* **27**, 591 (1950).
- HORWITT, M. K.: Vitamin E and lipid metabolism in man. *Amer. J. clin. Nutr.* **8**, 451 (1961).
- , and P. BAILEY: Cerebellar pathology in an infant resembling chick nutritional encephalomalacia. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* **1**, 312 (1959).
- LILLIE, R. D., F. S. DAFT and W. H. SEBRELL jr.: Cirrhosis of the liver in rats on a deficient diet and the effect of alcohol. *Publ. Hlth Rep. (Wash.)* **56**, 1255 (1941).
- LUBARSCH, O.: In HENKE-LUBARSCH's Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. IV/3, S. 35 u. 72. Berlin: Springer 1929.
- MASON, K. E., H. DAM and H. GRANADOS: Histological changes in adipose tissue of rats fed a vitamin E-deficient diet high in cod liver oil. *Anat. Rec.* **94**, 265 (1946).
- , and A. F. EMMEL: Vitamin E and muscle pigment in the rat. *Anat. Rec.* **92**, 33 (1945).
- MUTH, O. H., J. E. OLDFIELD, L. F. REMMERT and J. R. SCHUBERT: Effects of selenium and vitamin E on white muscle disease. *Science* **128**, 1090 (1958).
- OPPENHEIMER, E. H.: Focal necrosis of striated muscle in an infant with cystic fibrosis of the pancreas and evidence of lack of absorption of fat soluble vitamin E. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **98**, 353 (1956).
- PAPPENHEIMER, A. M., and C. SCHOGOLEFF: The testis in vitamin E-deficient guinea-pigs. *Amer. J. Path.* **20**, 239 (1944).
- , and J. VICTOR: "Ceroid" pigment in human tissues. *Amer. J. Path.* **22**, 395 (1946).
- PFUHL, W.: Die Aufräumung zugrunde gegangener Fettzellen durch Histiocyten im Trypanblauentzündungsherd. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **110**, 533 (1940).
- RUTISHAUSER, E., et F. BORER: Aspects morphologiques dans la pathologie de l'intestin grêle. II. La maladie de whipple. *Bibl. Gastroent.* **2**, 80 (1960).
- SCHWARZ, K.: A possible site of action for vitamin E in intermediary metabolism. *Amer. J. clin. Nutr.* **9**, 4/II, 71 (1961).
- SIMON, G.: Genèse et structure du tissu adipeux chez l'homme. *Acta anat. (Basel)* (im Druck).
- SWEETEN, M. M. O. B.: Vitamin E-deficiency in the rat. V. Uterine changes in chronic deficiency. *Biochem. J.* **37**, 523 (1943).
- WHITEHAIR, C. K., A. E. SCHAEFER and C. A. ELVEHJEM: Nutritional deficiencies in mink, with special reference to hemorrhagic gastroenteritis, "yellow fat" and anemia. *J. Amer. vet. med. Ass.* **115**, 54 (1949).
- ZOLLINGER, H.: Lokalisation und Bedeutung des Ceroidpigmentes. *Schweiz. Z. allg. Path.* **16**, 1026 (1953).

Dr. CLAUDE A. LAPERROUZA,
 Pathologisches Institut der Universität, Genf (Schweiz)