

Hämosiderinbefunde in Leber, Milz und Lunge bei Neugeborenen und Säuglingen

M. Riße und G. Weiler

Institut für Rechtsmedizin am Universitätsklinikum Essen-GHS, Hufelandstrasse 55,
D-4300 Essen 1, Bundesrepublik Deutschland

Hemosiderin Findings in the Liver, Spleen and Lungs of Newborns and Infants

Summary. The content and distribution of hemosiderin in the liver, spleen and lungs of stillborn children, newborns and infants were determined histologically by Perl's method (Prussian blue reaction). We describe a study of 59 deaths up to the age of 2 years. The hemosiderin content depends on age and decreases with increasing age. No relevant differences were found in cases of sudden infant death syndrome (SIDS). In the liver hemosiderin is localized preponderantly in the periphery of the lobules. The spleen shows a diffuse siderosis of the red pulp. Minimal intrapleural, septal and perivascular depositions of hemosiderin can be found in the lung tissue. The significance of these findings is discussed.

Key words: Deposition of hemosiderin – SIDS and hemosiderin – Newborns and hemosiderin

Zusammenfassung. Mit der Berliner-Blau-Reaktion wurde histologisch Gehalt und Verteilung von Hämosiderin in Leber, Milz und Lunge bei Totgeburten, Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern untersucht. Die Untersuchung erstreckte sich auf insgesamt 59 Todesfälle im Alter bis zu 2 Jahren. Der Hämosideringehalt erweist sich als altersabhängig, wobei er mit zunehmendem Lebensalter abnimmt. Fälle von plötzlichem Kindstod lassen keine relevant abweichenden Befunde erkennen. In der Leber ist das Hämosiderin überwiegend läppchenperipher lokalisiert, in der Milz besteht

* Auszugsweise vorgetragen auf der 65. Jahrestagung der Gesellschaft für Rechtsmedizin in St. Gallen 1986

Sonderdruckanfragen an: M. Riße (Adresse siehe oben)

eine diffuse Siderose der roten Pulpa, und in der Lunge finden sich meist nur diskrete intrapleurale sowie septale und perivasale Eisenpigmentablagerungen. Die Wertigkeit dieser Hämosiderinbefunde wird diskutiert.

Schlüsselwörter: Hämosiderinablagerungen – SIDS und Hämosiderin – Neugeborene und Hämosiderin

Einleitung

Blutbildanalysen bei Neugeborenen und Säuglingen zeigen, daß sich während dieses Lebensabschnitts eine physiologische Wandlung der Blutbildung und des Blutabbaus vollzieht, unter der die meisten Blutwerte binnen Tagen oder Wochen erheblich variieren können. Hierbei nimmt der Hämoglobingehalt beim Säugling innerhalb der ersten drei Lebensmonate infolge verringerter Erythropoese und gleichzeitigem Verschwinden fötalen Hämoglobins ab, was eine physiologische, normochrome Anämie bedingt. Auch das Serumeisen unterliegt nach klinischen Angaben erheblichen Schwankungen. So kann innerhalb der ersten 24 Stunden postnatal im Mittel eine Abnahme um $\frac{2}{3}$ des Bestandes festgestellt werden (Fischer 1977).

Die klinischen Befunde lassen demnach erwarten, daß auch die Morphologie des Blutabbaus während dieses Lebensabschnitts einem entsprechenden Formenwandel unterliegt. Dieser Aspekt könnte sowohl für die forensische Problematik von Altersbestimmungen Bedeutung erlangen, als auch zur Diskussion der Theorie etwaiger Reifestörungen beim plötzlichen Kindstod (SIDS) oder anderer Hypothesen zu dessen Pathogenese beitragen.

Untersuchungsgut und Methode

Unter den genannten Aspekten wurden histologische Untersuchungen bei insgesamt 59 Sterbefällen, die makroskopisch keine Zeichen von Fäulnis oder Autolyse boten, durchgeführt.

Tabelle 1. Fe-positive Lungenbefunde bei 59 Sterbefällen

Alter (Monate)	gesamt (n = 59)	Lunge
Totgeborene	4	0
Neugeborene	6	5
0–1	3	3
1–2	7	4
2–3	4	3
3–4	7	4
4–5	5	1
5–6	7	3
6–7	2	1
7–13	10	0
13–24	4	1

Tabelle 2. Fe-positive Leberbefunde bei 59 Sterbefällen

Alter (Monate)	gesamt (n = 59)	Leber
Totgeborene	4	1
Neugeborene	6	6
0-1	3	3
1-2	7	5
2-3	4	4
3-4	7	6
4-5	5	4
5-6	7	5
6-7	2	1
7-8	2	0
8-9	2	1
9-10	3	1
10-24	7	0

Tabelle 3. Fe-positive Milzbefunde bei 59 Sterbefällen

Alter (Monate)	gesamt (n = 59)	Milz
Totgeborene	4	0
Neugeborene	6	5
0-1	3	3
1-2	7	7
2-3	4	3
3-4	7	4
4-5	5	1
5-6	7	1
6-13	12	0
13-24	4	1

Die Fälle unterteilen sich in 4 reife und unreife Totgeburten, 6 reife Neugeborene, 35 Fälle von plötzlichem Kindstod und 14 Kontrollfälle (natürliche und nichtnatürliche Todesfälle). Das Alter bei den plötzlichen Kindstodesfällen betrug im Mittel ca. 5 Monate (3 Tage bis 2 Jahre), 22 Kinder waren männlichen und 13 weiblichen Geschlechts.

In der Kontrollgruppe betrug das durchschnittliche Lebensalter ca. 7 Monate, mit einer Variationsbreite zwischen 9 Tagen und 15 Monaten. Hierbei waren 9mal das männliche und 5mal das weibliche Geschlecht vertreten. Mit der Berliner Blau-Reaktion wurde histologisch Gehalt und Verteilung von Hämosiderin in Leber, Milz und Lunge untersucht. Die jeweiligen Ablagerungen wurden qualitativ bestimmt und graduell in 3 verschiedene Stärken, von leicht über mittel bis stark, unterteilt (+/+ +/+ +/+), wobei diese Einteilung subjektiv bei lichtmikroskopischer Betrachtung in 25-, 100- und 200facher Vergrößerung vorgenommen wurde. Die histologische Befundung wurde zudem an HE-, EvG- und Fettschnitten vorgenommen.

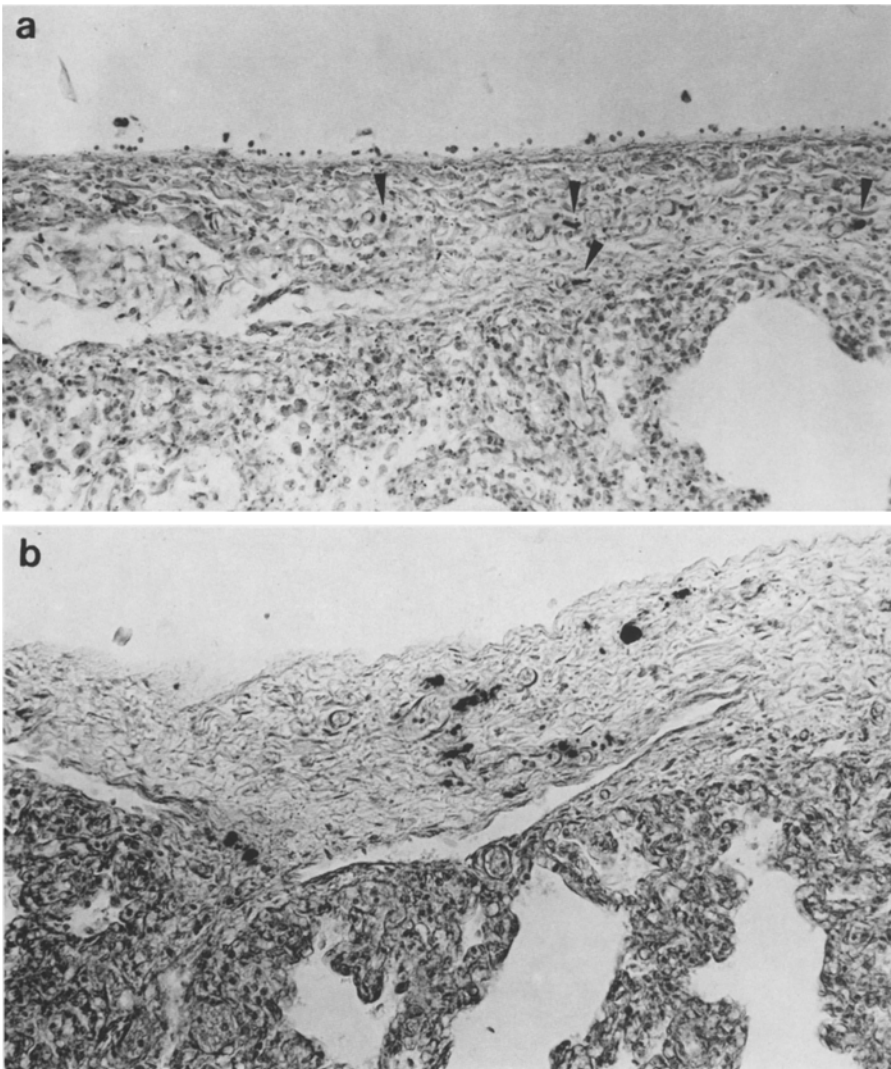


Abb. 1a, b. Intrapleurale Hämosiderinablagerungen in der Lunge. (Berliner Blau, 136 \times) **a** schwach positiv (+), Fötus, 6. Schwangerschaftsmonat **b** stark positiv (+++). SIDS, 3 Tage

Ergebnisse

Die Altersverteilung und die Häufigkeit eisenpositiver Befunde bei den einzelnen Organen aller Sterbefälle ergeben sich aus den ersten 3 Tabellen (Tabelle 1–3). Hiernach zeigt sich, daß in der Leber von Neugeborenen und Säuglingen des 1. Lebenshalbjahres fast regelmäßig Hämosiderin nachgewiesen werden kann. Mit deutlich geringerer Häufigkeit trifft dies für die Milz zu. Im 2. Lebenshalbjahr werden positive Eisenbefunde zunehmend seltener und konnten danach bis zum Ende des 2. Lebensjahres nur in einem von 16 Fällen beobachtet werden. Letzterer Befund trifft auch für Hämosiderinablagerungen in der Lunge zu. Wenn auch hier eisenpositive Befunde mit etwa gleicher Häufigkeit wie in der Milz beobachtet werden konnten, so gab es doch erhebliche graduelle Unterschiede, was den Stärkegrad der Ablagerungen betraf (Abb. 4).

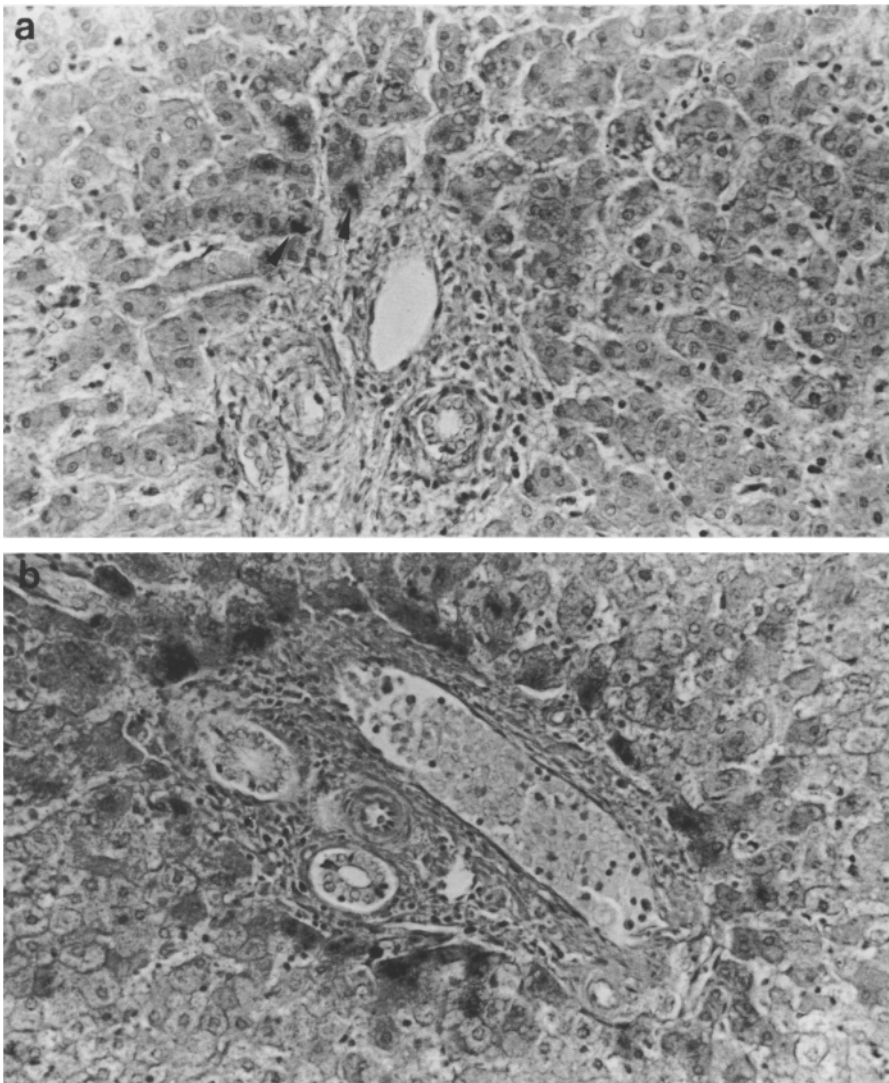


Abb. 2a, b. Läppchenperiphere Hämosiderinablagerungen in der Leber. In **a** feinschollige, in **b** staubförmige, hepatozytäre Eisenablagerungen. (Berliner Blau, 136 \times) **a** schwach positiv (+). SIDS, 6 Monate **b** stark positiv (+++). SIDS, 7 Wochen

In der Gruppe der Totgeburten wurde nur in einem Fall, und hier nur in der Leber, Hämosiderin in diskreter Form gefunden. Jedoch zeigten sich bei einem anderen, tabellarisch hier nicht aufgeführten Fruchttod gegen Ende des 6. Schwangerschaftsmonats sowohl in der Leber als auch in der Milz mittelgradige (++) Eisenablagerungen. Bei zwei weiteren Fruchttodesfällen des 6. Schwangerschaftsmonats konnten diskrete intrapleurale Hämosiderinablagerungen gefunden werden (Abb. 1a). Das morphologische Bild der Lunge zeigt überwiegend intrapleurale sowie septale und perivasale, und auch bei plötzlichen Kindstodesfällen wenig häufig supleurale und interstitiell gelegenes Eisenpigment. Es liegt meist in diskreter Form sowohl intra- als auch extrazellulär vor.

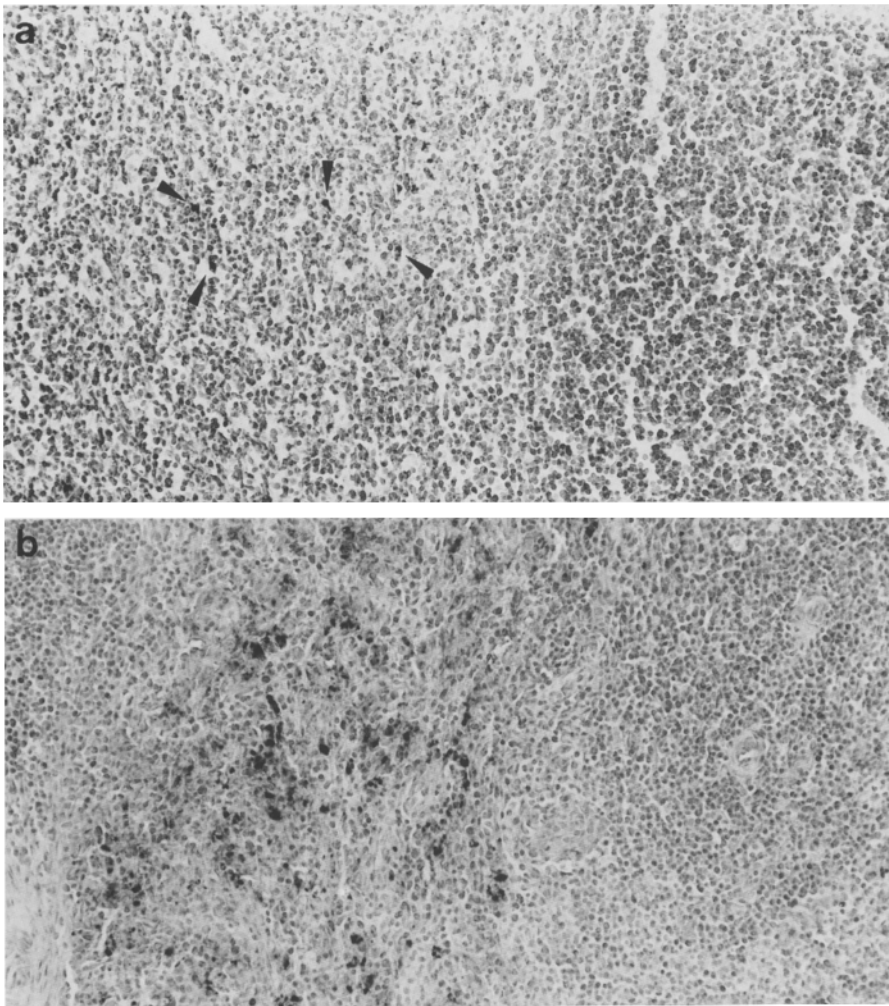


Abb. 3a, b. Hämosiderinablagerungen in der roten Pulpa. In der rechten Bildhälfte Anschnitt eines eisenfreien Follikels. (Berliner Blau, 136 \times) **a** schwach positiv (+). SIDS, 3 Monate **b** stark positiv (+++). SIDS, 5 Wochen

In der Leber ist das Hämosiderin überwiegend läppchenperipher lokalisiert (Abb. 2a und b). Gleichzeitig, wenn auch weniger häufig und in geringerem Ausmaß, findet man es in Portalfeldern. Die staubförmigen und feinscholligen, meist intrazellulär, vorwiegend in Hepatozyten, weniger in Sternzellen befindlichen Ablagerungen lassen hinsichtlich ihrer Verteilung im Lebergewebe bei Kontrollfällen keine Unterschiede erkennen.

In der Milz (Abb. 3a und b) besteht eine diffuse Siderose der roten Pulpa mit vornehmlich intrazellulär, d. h. in den Reticulumzellen gelegenen Eisenablagerungen. Lediglich ein gürtelförmiger, streng subkapsulär gelegener Bezirk ist hiervon ebenso regelmäßig ausgespart wie die Milzfollikel. Auch in der Milz sind, was die Verteilung des Hämosiderin im Gewebe betrifft, zwischen Neugeborenen, Kindstodesfällen und Kontrollfällen keine Unterschiede feststellbar.

Der Hämosideringehalt in Leber, Milz und Lunge erweist sich somit als altersabhängig, wobei organspezifische Verhaltensmuster zu erkennen sind.

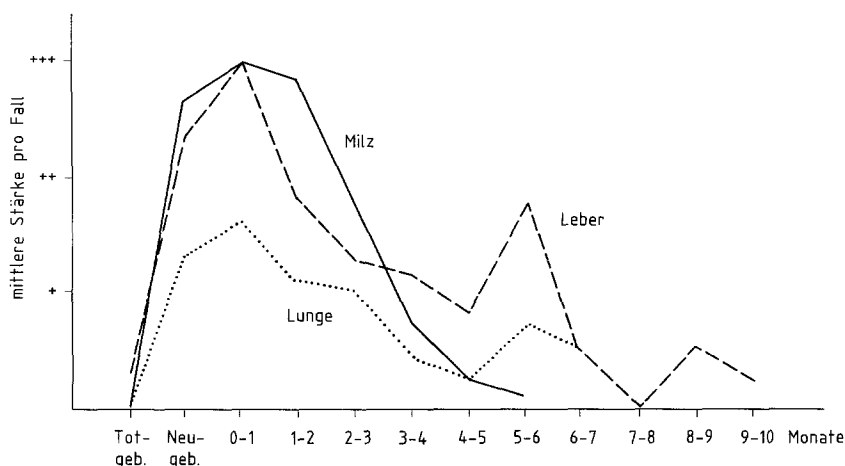


Abb. 4. Graduelle, organspezifische und altersabhängige Hämosiderinverteilung

Unterschiedliche Verhaltensmuster zwischen Kindstodesfällen und Todesfällen der Kontrollgruppe sind nicht feststellbar.

Diskussion

Rechtsmedizinische Untersuchungen im Zusammenhang mit Fragen, die den Eisenstoffwechsel betreffen, finden ihre Bedeutung vor allem in der forensischen Traumatologie. Von besonderem Interesse ist hierbei der zeitliche Ablauf der Wundheilung, die Entstehung hämatogener Pigmente und damit die Möglichkeit zur Eingrenzung des Wundalters (Berg 1972; Janssen 1977; Wille et al. 1969).

Von forensischem Interesse ist weiterhin die Unterscheidung physiologischer und nichtphysiologischer Eisenablagerungen im menschlichen Gewebe in verschiedenen Altersstufen. Die Morphologie der Hämosiderinablagerungen während der ersten Lebensmonate und -jahre war vor der Entwicklung moderner klinisch-chemischer und hämatologischer Untersuchungsmethoden bereits mehrfach histologischer Forschungsgegenstand (Eppinger 1921; Huebschmann 1921; Dubois 1922; Schwarz 1928, 1929; Wallbach 1931; weitere Literatur bei Rotter und Büngeler 1955). Widdowson und Spray berichten 1951 über die chemische Zusammensetzung verschiedener Organe bei Föten und berücksichtigen auch hierbei deren Eisengehalt. Die histologischen Untersuchungen wurden meist in Leber oder Milz durchgeführt. In späterer Zeit wurden derartige Studien durch chemische Untersuchungsmethoden ergänzt, wobei Eisen und andere Spurenelemente quantitativ analysiert wurden. Kernpunkt dieser Untersuchungen waren oft Fragen im Zusammenhang mit Stoffwechsel- oder Elektrolytstörungen als mögliche Ursache des plötzlichen Kindstodes (Lapin et al. 1976; Raie and Smith 1981; Steele et al. 1984; Vawter et al. 1986).

Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Eisenhaushaltes zwischen SIDS-Fällen und Kontrollgruppen konnten nicht festgestellt werden. Auch die Be-

stimmung zahlreicher anderer Spurenelemente erbrachte in den meisten Fällen keinen Anhalt für die Annahme eines Zusammenhangs zwischen plötzlichen Kindstodesfällen und Spurenelementdefizit.

Ein weiterer Gesichtspunkt der Hämosiderinforschung lag in dem Versuch, sog. near-miss-Ereignisse morphologisch zu erfassen. Stewart und Fawcett (1985), die insgesamt 24 Säuglinge im Alter von 1 bis 8 Monaten untersuchten, fanden bei plötzlichen Kindstodesfällen gehäuft interstitielle und subpleurale Eisenablagerungen in der Lunge. Sie diskutieren diese Befunde u. a. als intra-uterines oder perinatales near-miss-Geschehen. Obwohl in allen Fällen auch frische Blutungen im Gewebe der Thymusdrüse festgestellt wurden, fanden sich dort keine Hämosiderinablagerungen. Dies wird dahingehend gedeutet, daß dieses Organ stark kapillarisiert ist und daß möglicherweise hämosiderinhaltige Makrophagen schneller wieder aus dem Thymusgewebe entfernt werden können als aus anderen Organen. Die Autoren halten es aber auch für möglich, daß subletale hypoxische Perioden von nur kurzer Dauer und geringer Intensität zugrunde liegen.

Das von uns festgestellte Hämosiderinverteilungsmuster im Lungengewebe könnte in einigen Fällen ebenfalls für ein vorangegangenes near-miss-Ereignis sprechen. Die Interpretation derartiger Lungenbefunde ist jedoch nicht unproblematisch und mit zahlreichen Unwägbarkeiten behaftet. Um hierzu differenzierte Aussagen machen zu können, müßten Untersuchungen des Lungengewebes auf eine größere Fallzahl, unter Einbeziehung von Föten verschiedener Altersstufen ausgedehnt werden. Auch würden wir es für sinnvoll halten, nach reifen und unreifen Totgeburten und Neugeborenen zu unterscheiden. Ebenso sollte bei Säuglingstodesfällen katamnestisch versucht werden, den Reifegrad zum Zeitpunkt der Geburt in Erfahrung zu bringen.

Essbach (1961) untersuchte 159 Säuglinge, die in der 1. Lebenswoche verstorben waren, und konnte in 107 Fällen (67%) Lungenblutungen verschiedenen Grades und unterschiedlicher Lokalisation feststellen. Bei weiterer Differenzierung ergab sich, daß interalveoläre und septale Blutungen bei unreifen Kindern doppelt so häufig vorkamen wie bei reifen Neugeborenen, während für alveoläre Blutungen ein umgekehrtes Verhältnis bestand. Essbach begründet dieses Verhalten mit einer instabileren Mesenchymlage bei Unreifen, die erythrodiapedetische Kapillarblutung in das Mesenchym ermöglicht. Ohnehin wird der Unreife des Neugeborenen eine nicht unerhebliche Bedeutung für die Auslösung des plötzlichen Kindstodes eingeräumt (Lit. bei Wilske 1984).

Unsere morphologischen Leber- und Milzbefunde lassen sich durch die eingangs erwähnten, physiologisch bedingten Veränderungen im Rahmen der Blutbildung und des Blutabbaus erklären. Das hierbei in der Milz und in der Leber gelagerte Hämosiderin ist demnach als Depoteisen anzusehen. Die Entleerung dieser Bluteisendepots erfolgt weitgehend erst wieder mit zunehmender Synthese von Hämoglobin im 2. Lebenshalbjahr. Hingegen kann die Rolle des Nahrungs Eisens bei Säuglingen hinsichtlich der mikroskopisch sichtbaren Hämosiderinablagerungen vernachlässigt werden, sofern nicht Ernährungsstörungen, Siderosen oder ähnlich relevante Erkrankungen vorliegen. Derartige Fälle, einschließlich solcher mit Bluttransfusionen in der Vorgeschichte, waren in unserem Untersuchungsgut nicht enthalten. Über die Verteilung

des Blut- und Nahrungseisens, z.T. unter Berücksichtigung unterschiedlicher Grunderkrankungen, wurde in der Vergangenheit vielfach berichtet (Eppinger 1921; Huebschmann 1921; Dubois 1922; Schwarz 1928, 1929; Wallbach 1931; Oebike 1950; Sturgeon 1954; Essbach 1961; Schulmann 1961; Cavell und Widdowson 1964; Dittrich et al. 1964; Leibetseder 1964; Leipert 1964; Reimer 1964; Schnack 1964; Seitelberger 1964; Thaler 1964; Wewalka 1964).

Nach Fleischhacker (1964) bestehen geringe tageszeitliche Schwankungen des Plasmaeisenbestandes von 25–30 µg%, wobei morgens die höheren und abends die tieferen Werte gefunden werden.

Die Verteilung des Hämosiderins in der Milz hängt offenbar von den rheologischen Gegebenheiten in diesem Organ ab und scheint mit dessen Gefäßarchitektur in engem Zusammenhang zu stehen. Das in der Milz einströmende Blut ergießt sich letztlich in die Sinus der roten Pulpa, welche, nach unseren Befunden, allein, bis auf eine gürtelförmige, subkapsulär gelegene Zone, Hämosiderin speichert. Dieser subkapsuläre Bezirk ist nach unserer Vorstellung als minderperfundierte „letzte Wiese“ in der Blutversorgung aufzufassen. Nach Thaler (1964) wird das Hämosiderin in der Leber, im Gegensatz zum Lipofuszin, vornehmlich im Parenchym der Läppchenperipherie abgelagert, was durch unsere Befunde bestätigt werden konnte. Bei stark autolytischem Lebergewebe fanden wir diffus-homogene Eisenreaktionen, die sich in der Regel über das gesamte Leberparenchym erstreckten. Nach Klages und Wilhelmi (1974) sind durch Eisenwanderung in faulenden Geweben Möglichkeiten der Fehldeutung forensisch relevanter Befunde gegeben. Wir haben daher Fälle mit Fäulnis oder Autolyse in unserem Untersuchungsgut für die Auswertung unberücksichtigt gelassen. Dennoch sollte unserer Meinung nach die morphologische Bestimmung des Eisengehaltes als ergänzende Untersuchung auch bei fäulnisveränderten, unbekannten Leichen der Fötal-, Neugeborenen- und Säuglingsperiode zur Eingrenzung des Lebensalters nicht völlig außer acht gelassen werden. Die Hämosiderinbefunde in Leber und Milz lassen, ebenso wie diejenigen der Lunge, keine erkennbaren Unterschiede bei plötzlichen Kindstodesfällen und andersartigen Todesfällen erkennen. Allgemein besteht bei einheitlicher Topographie eine altersabhängige Stärke der Hämosiderinbefunde. Die Befunde der untersuchten Totgeburten und Föten belegen, daß Hämosiderinablagerungen bereits intrauterin auftreten, wobei unser Untersuchungsgut nicht ausreicht, den zeitlichen Beginn der Hämosiderinbildung anzugeben.

Literatur

- Berg S (1972) Die Altersbestimmung von Hautverletzungen. *Z Rechtsmed* 70:121–135
Cavell PA, Widdowson EM (1964) Intakes and excretions of iron, copper, and zinc in the neonatal period. *Arch Dis Child* 39:496–501
Dittrich H, Hölbel I, Seifert E (1964) Über das Verhalten des Eisens bei der Steatose der Leber. *Wien Z Inn Med* 45:452–455
Dubois M (1922) Die Hämosiderosis bei den Ernährungsstörungen der Säuglinge. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol* 236:481–503
Eppinger H (1921) Die Milz als Stoffwechselorgan. *Verh Dtsch Ges Pathol* 18:33–46
Essbach H (1961) *Paidopathologie. Kyemopathien, Neogonopathien, Thelamonopathien.* Thieme, Leipzig

- Fischer K (1977) Die physiologische Blutbildung, Untersuchungsmethoden. In: von Harnack GA (Hrsg) *Kinderheilkunde*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 193–194
- Fleischhacker H (1964) Der Eisenstoffwechsel. *Wien Z Inn Med* 45:390–392
- Huebschmann P (1921) Zur pathologischen Anatomie der Ernährungsstörungen der Säuglinge. *Verh Dtsch Ges Pathol* 18:216–222
- Jannssen W (1977) Forensische Histologie. Arbeitsmethoden der medizinischen und naturwissenschaftlichen Kriminalistik, Bd 10. Schmidt-Römhild, Lübeck
- Klages U, Wilhelmi F (1974) Eisenwanderung in faulenden Geweben. *Z Rechtsmed* 74:63–68
- Lapin CA, Morrow G, Chvapil M, Belke DP, Fisher RS (1976) Hepatic trace elements in the sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 89:607–608
- Leibetseder F (1964) Die Auswirkung von Bluttransfusionen auf den Eisenstoffwechsel. *Wien Z Inn Med* 45:477–480
- Leipert T (1964) Zur Biochemie des Eisenstoffwechsels. *Wien Z Inn Med* 45:393–399
- Oebike B (1950) Wesen und Herkunft endogener Pigmente und ihre besondere Bedeutung für die Pigmentstoffwechselstörung der Hämochromatose. Fischer, Jena
- Raie RM, Smith H (1981) Trace elements deficiency and cot deaths. *Med Sci Law* 21:41–46
- Reimer EE (1964) Eisenmangelanämien (Übersicht, Einteilung, Resorptionsmechanismus und Ursachen). *Wien Z Inn Med* 45:466–471
- Rotter W, Büngeler W (1955) Blut und blutbildende Organe. In: Staemmler M (Hrsg) *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, I. Bd, 1. Hälfte. de Gruyter, Berlin, S 414–827
- Schnack H (1964) Pathophysiologie der Eisenspeicherung in der Leber. *Wien Z Inn Med* 45:437–440
- Schulmann I (1961) Iron requirements in infancy. *JAMA* 175:118–123
- Schwarz L (1928) Einfluß der Ernährung auf die Eisenspeicherung der Maus. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol* 269:639–662
- Schwarz L (1929) Vergleichende histochemische und chemisch-quantitative Untersuchungen über den Eisengehalt der Leber und Galle. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol* 275:77–92
- Seitelberger F (1964) Eisenstoffwechselstörungen des Zentralnervensystems. *Wien Z Inn Med* 45:420–429
- Steele RJ, Fogerty AC, Willcox ME, Clancy SL (1984) Metal content of the liver in sudden infant death syndrome. *Aust Paediatr J* 20:141–142
- Stewart S, Fawcett J (1985) Interstitial haemosiderin in the lungs of sudden infant death syndrome: A histological hallmark of “near-miss” episodes? *J Pathol* 145:53–58
- Sturgeon P (1954) Studies of iron requirements in infants and children. I. Normal values for serum iron, copper and free erythrocyte protoporphyrin. *Pediatrics* 13:107–124
- Thaler H (1964) Die Histologie der Eisenspeicherung in der Leber. *Wien Z Inn Med* 45:447–451
- Vawter GF, McGraw CA, Hug G, Kozakewich HPW, McNaulty J, Mandell F (1986) An hepatic metabolic profile in sudden infant death (SIDS). *Forensic Sci Int* 30:93–98
- Wallbach G (1931) Der Eisenstoffwechsel. In: Lubarsch O, von Ostertag R, Frei W (Hrsg) *Ergebnisse der allgemeinen Pathologie*, Bd 24. Bergmann, München, S 186–221
- Wewalka F (1964) Eisenstoffwechselprobleme bei Leberkrankheiten. *Wien Z Inn Med* 45:433–437
- Widdowson EM, Spray CM (1951) Chemical development in utero. *Arch Dis Childh* 26:205–214
- Wille R, Ebert M, Cornely M (1969) Zeitstudien über Hämosiderin. *Arch Kriminol* 144:28–34, 107–116
- Wilske J (1984) *Der plötzliche Säuglingstod*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo