

## XVIII.

### Notizen zur Pathologie des Blutes.

Von Prof. E. Neumann in Königsberg i. Pr.

#### 1. Das melanämische Pigment.

Nach den Untersuchungen von Arnstein<sup>1)</sup> und Kelsch<sup>2)</sup> konnte es als sicher gelten, dass, wie schon früher allgemein angenommen worden war, das bei der Melanämie im Blute auftretende Pigment einer durch das Malariagift herbeigeführten Zerstörung von rothen Blutzellen seine Entstehung verdankt. Die neueren Arbeiten von Laveran<sup>3)</sup>, Marchiafava und Celli<sup>4)</sup>, Golgi<sup>5)</sup>, sowie einiger anderer Forscher haben sodann dargethan, dass es gewisse eigenthümliche Mikroorganismen sind, welche die Malariainfektion verursachen und, in die rothen Blutzellen eindringend, die Bildung der Pigmentkörnchen innerhalb derselben unter allmählichem Verschwinden ihrer Hämoglobinfärbung bewirken. In Anbetracht dieses unzweifelhaften Ursprungs des melanämischen Pigmentes aus dem Hämoglobin ist es jedenfalls von grossem Interesse, die Eigenschaften desselben genau festzustellen, da sich aus demselben Aufschlüsse über die bisher noch immer streitige Bildungsweise anderer, unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen vorkommender, sogenannter „melanotischer“ Pigmente des Körpers erwarten lassen, soweit letztere wenigstens ein mit dem Pigment der Melanämie übereinstimmendes Verhalten zeigen, werden wir auch ihnen einen hämatogenen Ursprung zuzuschreiben berechtigt sein. Was zur Zeit darüber ermittelt ist, kann freilich nicht genügen. Chemische Analysen,

<sup>1)</sup> Arnstein, Dieses Archiv Bd. 61. 1874.

<sup>2)</sup> Kelsch, Archive de physiologie normale et pathologique. 1875.

<sup>3)</sup> Laveran, Nature parasitaire des accidents de l'impaludisme. 1881.

<sup>4)</sup> Marchiava u. Celli, Fortschritte der Medicin, 1883 No. 18, 1885 No. 11 u. 24.

<sup>5)</sup> Golgi, ibidem. 1886 No. 17. 1888 No. 3.

zu welchen die massenhaften Anhäufungen des Pigmentes in gewissen Organen, namentlich in der Milz, Gelegenheit bieten möchten, fehlen meines Wissens gänzlich; unsere Kenntnisse beschränken sich vielmehr auf einige Angaben über die mikrochemischen Reactionen des Pigmentes. Meckel<sup>1)</sup>, welcher dasselbe zuerst im Blute entdeckte und seine morphologischen und chemischen Charaktere festzustellen suchte, constatirte seine mit dem Melanin übereinstimmende grosse Resistenz gegen Mineralsäure und caustisches Kali, letzteres bewirkte eine Zersetzung erst in der Hitze oder nachdem eine Behandlung mit Säuren vorausgegangen war, durch Chlorkalk wurde es gebleicht. Frerichs<sup>2)</sup> fand neben gesättigt schwarzen auch braune und ockerfarbige, selbst gelbrothe Pigmentkörner, welche die verschiedenen Stadien der Umwandlung des Blutroths zu melanotischen Stoffen darstellten, und fand, dass der Widerstand, welchen diese Massen den Säuren und Alkalien entgegensetzen, sehr ungleich sei, die jüngeren Producte wurden zerstört und verloren mehr oder minder rasch ihre Farbe, die älteren dagegen widerstanden tagelang ihrem Einflusse. Die späteren Untersucher haben dem chemischen Verhalten des melanämischen Pigmentes wenig Aufmerksamkeit zugewandt, zwar obige Angaben bestätigt, jedoch unsere Kenntnisse in dieser Beziehung nicht erweitert, und es ist namentlich auffallend, dass ein Punkt, welcher bei der Discussion über die Genese des melanotischen Pigmentes der Geschwülste eine wichtige Rolle gespielt hat, nemlich die mikrochemische Prüfung desselben auf einen Eisengehalt, fast gar keine Berücksichtigung gefunden hat; nur von Perls<sup>3)</sup>, der zuerst die verschiedensten pathologischen Pigmente in Bezug auf ihre Reaction bei Behandlung mit Blutlaugensalz und Salzsäure untersuchte, wird kurz bemerkt, dass das Pigment in der Milz, wenn es nicht krystallinisch war (d. h. aus Hämatoidin bestand) stets, so z. B. auch in der „Intermittensmilz“ sich blau färbte; dass er dabei melanämische Milzen vor Augen hatte und dass er an dem melanotischen Pigment derselben die Reaction gesehen haben wollte, wird zwar nicht ausdrücklich angegeben, ist aber sehr wahr-

<sup>1)</sup> H. Meckel, Zeitschrift für Psychiatrie von Damerow. 1847.

<sup>2)</sup> Frerichs, Klinik der Leberkrankheiten. I. S. 332.

<sup>3)</sup> Perls, Dieses Archiv Bd. 39.

scheinlich, demnach sieht auch Cohnheim<sup>1)</sup>), der sich speciell auf Perls beruft, den Eisengehalt des melanämischen Pigments als erwiesen an. Ebenso kehrt bei Rindfleisch<sup>2)</sup>) dieselbe Angabe in sehr bestimmter Form wieder, ob freilich auf Grund eigener Beobachtungen, ist nicht ersichtlich.

Zu einer neuen Prüfung dieser Frage wurde ich vor Kurzem dadurch veranlasst, dass Herr Dr. Schellong von hier, welcher als Arzt der Neu-Guinea-Gesellschaft sich mehrere Jahre in der Colonie Finschhafen in Kaiserwilhelmsland aufgehalten und daselbst in ausgedehnter Weise schwere Formen der Malaria zu beobachten, auch einige tödtlich abgelaufene Fälle dieser Erkrankung zu sichern Gelegenheit gefunden hatte, mir bei seiner Rückkehr mehrere von diesen Sectionen stammende Präparate übergab. Unter denselben befand sich ein Stück Leber, welches, obwohl seine Farbe, abgesehen von einem blassgrünen icterischen Ton, nichts besonders Auffallendes der makroskopischen Betrachtung darbot, sich mikroskopisch untersucht als reich an schwarzen, in den Blutgefässen enthaltenen Pigmentmassen erwies. Dasselbe war in Alkohol erhärtet und sehr gut erhalten, wenn auch die Färbungen der Schnitte mit Carmin und Hämatoxylin nicht so gut als an frischen Objecten gelangen. Es zeigte sich, dass hauptsächlich die Lebercapillaren der Acini den Sitz der Melaninkörnchen bildeten und dass sie hier, wie es von allen Untersuchern übereinstimmend beschrieben worden ist, in farblosen Zellen eingeschlossen waren; letztere hatten theils eine mehr abgerundete oder eckig polyedrische Form, theils waren sie zu langen spindel- oder keulenförmigen Gebilden ausgezogen; ihre mittlere Grösse überschritt etwas die der gewöhnlichen polynucleären Leukocyten, doch erreichten einzelne auch Durchmesser von 0,03 bis 0,04 mm, bei Zusatz von Essigsäure traten Kerne meistens nur undeutlich hervor. Das Pigment schwankte in seiner Farbe zwischen einem dunkeln Braun und Kohlschwarz, die Grösse zwischen feinsten Körnchen und ansehnlichen unregelmässigen Schollen bis zur Maximalgrösse von etwa 0,008 mm. Das interlobuläre Bindegewebe nahm an der Pigmentirung nur einen untergeordneten Antheil, an den Leberzellen gab sich die

<sup>1)</sup> Cohnheim, Vorlesungen über allg. Pathologie. I. S. 672.

<sup>2)</sup> Rindfleisch, Pathologische Gewebelehre. 6. Aufl. S. 202.

icterische Beschaffenheit durch die Anwesenheit zahlreicher kleiner, aus Bilirubin bestehender Körner und Krystalle zu erkennen, übrigens schienen sie sich in normalem Zustande zu befinden. Was nun das chemische Verhalten des Pigmentes betrifft, so ergab die Untersuchung mit Blutlaugensalz und Salzsäure ausgeführt an Schnitten, die zuvor behufs der Extraction des Gallenfarbstoffes mit Chloroform behandelt waren, ein völlig negatives Resultat; sowohl braune als schwarze Körnchen blieben ganz unverändert, ohne auch nur einen bläulichen Schimmer anzunehmen. Im Uebrigen konnte ich die oben citirten Angaben von Meckel und Frerichs bestätigen, concentrirte Schwefelsäure und Salzsäure lösten das Melanin bei gewöhnlicher Zimmertemperatur selbst bei längerer Einwirkung nicht, dagegen verschwand es bei Zusatz von 33procentiger Kalilauge und ebenso bei Behandlung mit Chlorkalk.

Es war mir sehr erwünscht, gleichzeitig auch die Untersuchung von 2 alten in der hiesigen Sammlung befindlichen Milzpräparaten, die von Intermittenskranken herstammten, vornehmen zu können. Bei beiden besitzt die Milzpulpe eine ausgesprochen schiefergraue Farbe, von der sich die Follikel als weisse Flecken abheben; schwarz pigmentirte Zellen sind in grosser Menge gruppenweise in das Gewebe eingelagert, das Ergebniss der chemischen Prüfung war übereinstimmend mit dem obigen Befunde an der melanämischen Leber: Unlöslichkeit in Mineralsäuren, Zerstörung durch Kalilauge, Ausbleiben der Perlschen Eisenreaction an den Melaninkörnern, während das übrige Milzgewebe (ausser den Follikeln), wie es ja als Regel gelten kann, eine deutliche diffuse blaue Färbung annahm. Durch letztere Erscheinung hat sich, wie ich vermuthen möchte, Perls (welchem übrigens wahrscheinlich zur Zeit, als er hierselbst sich mit der Untersuchung der Pigmente beschäftigte, dieselben Milzen vorgelegen haben) täuschen lassen, was um so leichter geschehen konnte, als damals die Thatsache, dass auch die farblosen Zellen der Milzpulpe häufig Eisenreaction geben, noch nicht bekannt war, sondern erst durch Quincke<sup>1)</sup> festgestellt wurde.

<sup>1)</sup> Quincke, Ueber Siderosis. Festschrift zum Andenken an Albrecht v. Haller. Bern 1877.

Selbstverständlich folgt aus dem angeführten Befunde nicht, dass das melanämische Pigment eisenfrei ist, aber auch die Thatsache verdient Beachtung, dass das Eisen, wenn überhaupt vorhanden, nicht in einer für die mikrochemische Reaction zugänglichen Form (als Oxyd oder Oxydul) in dem Pigment enthalten ist. Sie liefert einen unzweideutigen Beweis dafür, dass das Fehlschlagen dieser Reaction nicht, wie meistens angenommen worden ist, den hämatogenen Ursprung melanotischer Pigmente ausschliesst, und unbedingt auf einen andern Entstehungsmodus derselben hinweist. Hiermit im Einklange steht eine Beobachtung Oppenheimer's<sup>1)</sup>, welcher in dem Pigment einer melanotischen Geschwulst gleichfalls ein Ausbleiben der Berlinerblaureaction constatirte, obwohl die von Nencki ausgeführte chemische Untersuchung einen Eisengehalt erkennen liess und somit einen hämatogenen Ursprung wahrscheinlich machte und auch die neuesten experimentellen Resultate von Martin Schmidt<sup>2)</sup>, welcher unter Arnold's Leitung arbeitete, sprechen in gleichem Sinne; derselbe fand, als er die Umwandlungen untersuchte, welche von der Trachea aus in die Lungen eingespritztes Blut daselbst durchmacht, dass anfänglich zwar die bekannten, von mir<sup>3)</sup> als Hämosiderin bezeichneten, Eisenreaction gebenden Pigmentmassen auftraten, später aber (bei einer Ausdehnung der Versuche bis zur 28. Woche) die Körnchen eine mehr rothbraune bis schwärzliche Farbe annahmen und die Fähigkeit, auf Blutlaugensalz und Salzsäure zu reagiren, allmählich einbüssten<sup>4)</sup>. Demnach beschränkt sich der Werth

<sup>1)</sup> Oppenheimer, Dieses Archiv Bd. 106.

<sup>2)</sup> Dr. Martin B. Schmidt, Ebendasselbst Bd. 115.

<sup>3)</sup> Beiträge zur Kenntniss der pathologischen Pigmente. Dieses Archiv Bd. 111.

<sup>4)</sup> Auch in der melanotischen Leber und Milz von Fröschen finden sich neben Hämosiderinkörnern braune und schwarze Pigmentmassen in allen Uebergängen, welche auf Eisen nicht reagiren und aus jenen hervorgegangen zu sein scheinen. Die Lage dieser pigmentirten Zellen ist grossentheils nicht, wie ich, abweichend von Eberth (dieses Archiv Bd. 40), finde, innerhalb der Blutgefässe, sondern im Gewebe. Trägt man die dünnen durchsichtigen Leberländer ab und bringt sie direct unter das Mikroskop, so sieht man das Blut in den Capillaren unter dem Druck des Deckgläschens sich in Bewegung setzen und, unbehin-

dieser Reaction als Kriterium der hämatogenen Pigmente auf diejenigen Fälle, wo sie in positivem Sinne ausfällt.

Ferner scheint unser Befund zu lehren, dass die Entstehung des melanotischen Pigmentes aus dem Hämoglobin sich direct vollziehen kann, ohne dass es dazu eines Uebergangsstadiums bedarf, in welchem das Pigment die Charaktere des Hämosiderin besitzt; während letzteres sich in Schmidt's Versuchen erst nach längerer Zeit in Melanin umbildete, fehlt bei der Melanämie eine solche Zwischenstufe, denn selbst die in unserem Falle vorhandenen braunen Pigmentkörner gaben keine Reaction und doch mussten dieselben sich erst vor Kurzem gebildet haben, wie sich aus ihrem Sitze innerhalb der Blutgefässe schliessen lässt. Somit wird auch der Mangel von Hämosiderinkörnern und das ausschliessliche Vorhandensein melanotischen, nicht reactionsfähigen Pigmentes in Geschwülsten und in anderen pigmentirten Geweben nicht als Argument gegen den Ursprung aus dem Blutfarbstoff oder dem Hämoglobin geltend gemacht werden können. Um letzteren positiv zu erhärten wird es hier freilich weiterer Untersuchungen bedürfen, einstweilen dürfte das wichtigste Bedenken dagegen [abgesehen davon, dass auch die chemische Analyse in mehreren Fällen<sup>1)</sup> keinen Eisengehalt in melanotischen Geschwülsten ergeben hat] darin liegen, dass die genaueste mikroskopische Untersuchung häufig nichts zeigt, was auf eine innerhalb der Tumoren stattfindende Zerstörung rother Blutzellen hindeutet, ein Bedenken, welches auch durch Schmidt's Vermuthung, dass es sich dabei um eine Verschleppung des Pigmentes von anderen Orten aus handelt, nicht beseitigt wird, da sich dieselbe kaum allgemein durchführen lässt.

dert durch das eingelagerte Pigment, an dem Schnitttrande hervorströmen, letzteres bleibt dabei unbeweglich an seiner Stelle liegen und nur einzelne pigmentirte Zellen werden von der Strömung erfasst und treten mit den Blutkörperchen gemeinsam hervor.

<sup>1)</sup> Fälle von Heintz. (nach Angabe von Perls a. a. O.), Virchow, dieses Archiv Bd. I. S. 477, Berdez u. Nencki, Zeitschr. f. experim. Pathologie. Bd. 20.