

XVIII.

Ueber die Entstehung des Milzpigments.

Aus dem pathologischen Institut in Halle.

Von

Dr. C. Reich,

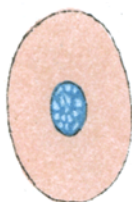
Assistenten am pathologischen Institut in Halle.

(Hierzu Tafel VIII.)

Die Bedeutung und Entstehung des physiologischen, eisenhaltigen Milzpigments ist seit der ersten darauf bezüglichen Notiz Joh. Müller's (1834)²¹ Gegenstand lebhafter Erörterungen gewesen. Während Kölliker¹³ und Ecker⁶ aus ihren Befunden von blutkörper- und pigmenthaltigen Zellen in der Milzpulpa auf eine physiologische Pigmentmetamorphose rother Blutkörperchen in diesem Organ, eben durch die Vermittelung der blutkörperhaltigen Zellen, schlossen, bezogen demgegenüber Gerlach⁹ und Schaffner³⁶ diese Gebilde auf die Entstehung rother Blutzellen, was jedoch Remak³⁵ wieder ebenso ablehnte, wie die Kölliker-Ecker'sche Auffassung, indem er die sog. „blutkörperhaltigen Zellen“ für Blutgerinnsel und die Pigmentzellen als aus fetthaltigen Zellen entstanden erklärte. Für ihn war demgemäss die Milz weder eine Bildungsstätte rother Blutzellen, noch der Ort ihres Untergangs. Später aber bestätigten die experimentellen Untersuchungen und Beobachtungen an Extravasaten von Recklinghausen³⁴, Preyer³¹, Lieberkühn²⁰, Langhans¹⁷, Cordua⁴ u. s. w., ferner analoge Befunde im Knochenmark von Ponfick³⁰ u. a. die Auffassung der blutkörperhaltigen Zellen als Resorptionswerkzeuge und als Bildungs-Stätten eisenhaltigen Pigments. Damit schien im Allgemeinen — was neuere Untersucher, wie Kusnezoff¹⁶, Quincke³², Nasse²², Hunter¹¹, Gabbi⁸ u. a. durchaus anerkannten und bestätigten — das Milzpigment nach seiner Bedeutung erklärt, nemlich als Ausdruck einer physiologisch in der Milz stattfindenden Hämatolyse, und gleichzeitig die Morphologie dieser physiologischen Pigmentbildung



1.



2.



3.



4.



5.



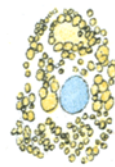
6.



7.



8.



9.



10.



11.



12.

durch den Begriff „blutkörperhaltige Zellen“ genügend gekennzeichnet. Freilich erkannte man bald, dass dies nicht die einzige Entstehungsmöglichkeit sei, dass vielmehr auch aus freien Blutkörpern extracellulär das Milzpigment sich bilden könne; jedenfalls galt aber die hämatolytische Function der Milz für erwiesen. — Von der damit gegebenen Grundlage ausgehend, beschäftigten sich dann späterhin Sokoloff³⁸, Wicklein⁴², Pansky²⁷ und Pansky-Thoma²⁸ vornehmlich mit den Bedingungen für das Auftreten des Milz-Pigments, und fanden dabei als Vorbedingung die Gegenwart von Sauerstoff, also ungestörte Circulation, ein Ergebniss, das den Anschauungen von Langhans, Neumann²⁵, Skrzeczka³⁹, M. B. Schmidt³⁷ und Dürck⁵ über die Abhängigkeit der Hämosiderinbildung vom Stoffwechsel des umgebenden Gewebes nahesteht. — Eine immer weiter fortschreitende Förderung in der Erkenntniss der Milz-Function, wie sie der summarisch angedeutete bisherige Entwicklungsgang vielleicht erwarten liess, ist bisher nicht eingetreten. Im Gegentheil bringen die beiden letzten Arbeiten, von Biondi³ und Latschenberger¹⁹, ganz anders lautende, überraschende Resultate insofern, als sie die hämatolytische Thätigkeit der Milz überhaupt in Abrede stellen. Es drängt sich dabei nur die Frage auf, ob wirklich die Untersuchungsergebnisse eines halben Jahrhunderts, von Kölliker an, so völlig irrthümlich sind, wie die beiden genannten Autoren auf Grund ihrer Beobachtungen annehmen.

Da die angeführten Arbeiten fast ausschliesslich Angaben über die Milz des Menschen und der Säugethiere brachten, so habe ich mich auf Anregung des Herrn Geheimraths Eberth der Amphibien-Milz zugewandt, und dabei die Milz von *Rana esculenta* und zwar von Winterthieren gewählt.

Die angewandte Technik war kurz folgende: Da Deckglasausstrichpräparate von Milzsaft und die Untersuchung frischen zerzupften Materials sich als wenig geeignet erwiesen, so wurden ausschliesslich Milzschnitte untersucht. Nach mehrfachen Versuchen mit Zenker's Gemisch 4 pCt. Formalinlösung, conc. wässriger Sublimatlösung, mit einem Gemisch von conc. wässriger Sublimatlösung + Alkohol absol. ää, und schliesslich mit Combinationen von Formalin mit Sublimat (z. B. Sublimat concentrirt in 4 pCt. Formalinlösung, oder Formalin pur. mit conc. wässr. Sublimatlösung auf 4 pCt. verdünnt) — bewährten sich concentr. wässrige Sublimatlösung und 4 pCt. Formalinlösung am besten als Fixativ. Das nach der Paraffinmethode eingebettete Organ

wurde in Schnitte von 3—5 μ Dicke zerlegt, diese auf dem Objectträger aufklebt und mit Hämalun (Mayer) oder Hämatoxylin (Böhmer) gefärbt. Als Protaplasmafarben dienten Orange G, Congo-Roth und Eosin.

Entsprechend den Angaben von Remak und Hoyer¹⁰ über die Zunahme des Pigments bei Winteramphibien fand ich auch in der Frosch-Milz Pigment von ausgesprochen hämatogenem Charakter in beträchtlicher Menge. Es soll zunächst dieses Pigment kurz beschrieben werden, dann sollen die Befunde, die auf seine Entstehung hindeuten, und schliesslich die sich ergebenden Schlüsse auf die Milz-Function besprochen werden.

Schon bei schwächerer Vergrösserung lässt ein Schnitt der Frosch-Milz gegenüber dem abwechselungsreichen Bilde der Säuger-Milz einen ziemlich einförmigen Bau erkennen, da Trabekel und scharf umschriebene Follikel mit Arterie und Keim-Centrum völlig fehlen. Die Pulpa enthält in ihrem Reticulum rothe Blutkörperchen und lymphoide Zellen (darunter blutkörper- und pigmenthaltige) in gleichmässiger Vertheilung, und die einzigen hervortretenden Gebilde sind hier und da lose Leukocyten-Anhäufungen, nach Hoyer die „Follikel der Autoren“, und zahlreiche Depots meist honiggelben körnigen Pigments, die bei ihrer grossen Anzahl häufig das Bild völlig beherrschen. — Die Grösse dieser Pigmenthaufen schwankt in weiten Grenzen von der Grösse einer rothen Blutscheibe von *Rana* bis zu einem Umfang, der sie schon für das freie Auge als feinste gelbliche Punkte im Milz-Gewebe sichtbar macht. Diese Verhältnisse werden noch leichter erkenntlich an Präparaten, die zuvor der Eisenreaction unterworfen waren, an denen die einzelnen Pigmentkörnerhaufen durch ihre leuchtend blaue Farbe sehr deutlich hervortreten.

Gerade diese Art der Pigmentdeponirung, in einzelnen isolirten Depots, scheint für die Frosch-Milz bezeichnend zu sein, denn in keinem Falle liess sich eine ausgesprochen diffuse und gleichmässige Ablagerung in der Pulpa beobachten, wie sie z. B. Joh. Müller, Billroth⁹ und Remak für die Säuger-Milz angeben; sondern stets war das Pigment in grösseren oder kleineren Nestern im Milz-Gewebe eingesprenkt, und zwar in allen Theilen der Milz ohne eine gerade besonders auffällige Bevorzugung gewisser Regionen. Allerdings kann man aus manchen Präparaten vielleicht doch den Eindruck gewinnen, als seien in manchen

Fällen die peripherischen Zonen des Organs pigmentreicher als die übrigen. Es mag dies etwa auf den Strömungsverhältnissen beruhen, insofern als hier in der direct subcapsulären Region, also am weitesten entfernt von den im Innern des Organs befindlichen Einmündungsstellen der Gefässe in das cavernöse Netzwerk der Pulpa (Billroth), die Geschwindigkeit der Flüssigkeits-circulation erheblich vermindert ist und so ein Sedimentiren von degenerirenden Erythrocyten und Pigmentpartikeln begünstigt wird.

Ob Hoyer's Vermuthung einer Ablagerung von Pigment in „verödeten Follikeln“ zutrifft, möchte ich an der Hand meiner Präparate doch nicht behaupten. Findet sie eine Bestätigung, so wäre man berechtigt, mit Remak von „pigmentirten Follikeln“ zu reden, was ich auf Grund meiner Präparate nicht kann, wenigstens nicht so unbedingt, wie Remak es thut; und dann wären ferner entsprechend den von Billroth und Hoyer angegebenen Lagebeziehungen zwischen Follikeln und Gefässen (Arterien) die Pigment-Anhäufungen im Verlauf der Gefässe, wie sie nicht allzu selten zu beobachten sind, erklärt. Und schliesslich fände auch — wenigstens theilweise — die ausgesprochen nesterweise Deponirung des Pigments in der Frosch-Milz ihre Erklärung. Aber dabei ist hervorzuheben einmal, dass Follikel und Pigmenthaufen sich numerisch gar nicht entsprechen, dass ferner selbst die grössten Pigment-Complexe selten den Umfang einer solchen Leukocyten-Anhäufung erreichen, und endlich, dass bei der grossen Anzahl der Pigment-Depots Pigmenthaufen, die den Gefässen anliegen, doch immerhin recht zurücktreten gegenüber denen, die ohne erkennbare Beziehung zu den Gefässen im Milz-Gewebe localisirt sind. — Es muss daher wohl einstweilen die von Hoyer angeregte Frage nach der Substitution der Follikel-Leukocyten durch Pigment in der Frosch-Milz offenbleiben, und damit gleichzeitig die: warum in der Frosch-Milz das Pigment sich nicht diffus, sondern in isolirten Complexen ablagert.

Was nun die einzelnen Pigment-Nester anlangt, so ist ihre Grösse, wie schon gesagt, wechselnd, ihre Gestalt dagegen im Allgemeinen übereinstimmend, nämlich mehr oder weniger rundlich. So kommt es, dass sie meist auch scharf begrenzt er-

scheinen, obwohl histologisch jede besondere Begrenzung, etwa durch eine Bindegewebskapsel, wie sie Remak von der Milz der Schleie beschreibt, fehlt. Sie sind, wie die übrigen Elemente der Milzpulpa, einfach in das Reticulum eingelagert, ohne Besonderheiten im mikroskopischen Bau zu bedingen, nur dass sie eben durch ihre relative Grösse auffallen.

Schon schwache Vergrösserungen lassen nun in den Pigment-Nestern mehr oder weniger zahlreiche Kerne erkennen, und zeigen ferner, dass sie nicht einheitliche grosse Aggregate vieler einzelner Pigmentkörner sind, dass sie vielmehr aus einer verschieden grossen Anzahl kleinerer, ebenfalls meist rundlicher Pigmentkörnchenballen sich zusammensetzen. Bei starken Vergrösserungen erweisen sich die Interstitien, welche die Pigment-Nester in die bezeichneten kleineren Aggregate scheiden, als Reticulum-Zellen, deren Kerne jetzt auch deutlich hervortreten, sodass diese gleichsam secundären Pigment-Complexe als Ausgüsse der Reticulumräume erscheinen, durch deren Wandungen sie eben von einander getrennt sind. Sie sind offenbar ziemlich fest in dem Netzwerk eingeschlossen, da sie sich an Zupfpräparaten nur schwer isoliren lassen und meist in den noch zusammenhängenden Gewebs-Partien haften bleiben.

Die erwähnte Sonderung der Pigment-Nester in Secundäraggregate ist jedoch nicht der ständige Befund. Man findet sehr oft Bilder, in denen das Reticulum regressive Veränderungen, andere wieder, in denen es sogar schon einen Zustand völliger Atrophie zeigt, sodass der Pigmenthaufen, der anfänglich eine scharfe Sonderung in kleinere, ich möchte sagen „spröde“ erscheinende Complexe erkennen liess, jetzt zu einer breiten gleichmässigen Körnermasse geworden ist, in der da und dort noch Kerntrümmer an die untergegangenen Reticulumzellen erinnern. Die Ursache dieser Auflockerung der Pigment-Nester ist nicht ersichtlich; ebenso wenig ihre physiologische Bedeutung. Hat man in ihr vielleicht eine Vorbereitung zur weiteren Umwandlung des Blutfarbstoffes im Kreislauf der Blutkörperbildung und -Zerstörung im Sinne Quincke's zu sehen?

Die „Ausgüsse“ der Reticulum-Maschen erweisen sich nun bei näherer Betrachtung als verschiedenartige Gebilde.

Zum Theil sind sie zweifellose pigmenthaltige Zellen, an

denen zwar ein Protoplasma-Saum nur schwer zu erkennen ist, die jedoch durch einen Kern und ihre ganze Erscheinung genügend als solche gekennzeichnet sind. Oft sieht man an ihnen degenerative Veränderungen, besonders am Kern, die dann Hand in Hand gehen mit den beschriebenen Vorgängen an dem Reticulum der Pigment-Nester. Die Pigment-Zellen sind übrigens häufiger isoliert im Parenchym anzutreffen, als in den Pigment-Depots. In diesen treten sie zurück gegen einfache Pigment-Ballen, die keinen Kern und keinen Protoplasma-Saum aufweisen und so allem Anschein nach nur fest zusammengeballte Conglomerate freier Pigmentkörner sind. Diese Gebilde entsprechen etwa der von Nasse in seiner morphologischen Eintheilung beschriebenen ersten Form des Milz-Pigments, nur sind sie ihr an Grösse, die Nasse bis 0,03 mm angiebt, entschieden überlegen. — Bei der oben erwähnten Auflockerung der Pigment-Nester erleiden diese kleineren Pigment-Ballen einen Verlust ihres festen Zusammenhanges, ohne dass dabei die kleinsten sie zusammensetzenden Pigmentkörnchen eine erkennbare Veränderung zeigen.

Diese eigentlichen „primären“ Pigment-Partikel, aus denen sich die grösseren Pigment-Complexe und -Ballen zusammensetzen, erscheinen bei Anwendung starker Systeme (Zeiss Achrom. $\frac{1}{2}$, Ocul. 3, bezw. 4) als meist rundliche, homogene honiggelbe Körnchen, deren Grösse selten den Umfang eines Erythrocyten-Kernes (von *Rana*) überschreitet, dagegen abwärts die Kleinheit feinsten Sedimentes erreichen kann. Seltener sind ausgesprochene zackige Körner; Crystalle sah ich nie. Allen ist, wie gesagt, die Homogenität eigen, so dass besonders rundliche grössere Formen als Tropfen imponiren können; und nur dadurch, dass sie stets in grösserer Anzahl dicht zusammengeballt sind — die kleinsten dabei in den Lücken zwischen den grösseren — rufen sie das Bild des „körnigen“ Pigments hervor — eine Bezeichnung also, die nur für bereits grössere Aggregate von Pigmentkörnern, nicht für das eigentliche Pigmentkorn zutrifft. Ganz ähnlich beschreibt z. B. Latschenberger das Pigment des Pferdeblutes; nur „Schollen“ von Pigment konnte ich nicht finden.

Die Färbung der Pigmentkörnchen ist eine relativ eintönige:

honiggelb bis gelbbraun, zuweilen mit einem Stich in's Grünliche. Die sonst am hämatogenen Pigment beschriebene Mannigfaltigkeit der Nuancen von Gelb, Roth, Braun, u. s. w. fehlt also in der Frosch-Milz völlig. Ueber die Färbung des Pigments kann man übrigens dadurch getäuscht werden, dass es die Neigung hat, saure Anilinfarben, wie Orange G, Fuchsin S, Bordeaux R, Eosin und Rubin S an sich zu ziehen, doch immerhin erst bei längerer Einwirkung dieser Farbstoffe. — Neben dem beschriebenen gelben Pigment finden sich noch ziemlich zahlreich schwarzbraune, verschieden grosse Pigmentmassen in der Frosch-Milz, die vielleicht mit dem autochthonen Pigment des Frosch-Organismus Beziehung haben können. Doch soll hier nicht näher darauf eingegangen werden.

Soviel über die Morphologie des Pigments. Ueber die Chemie desselben kann kurz berichtet werden. Das honiggelbe Pigment der Froschmilz ist typisches Hämosiderin. Es antwortet prompt auf die Eisenreaction mit Ferrocyankalium + Salzsäure oder mit Schwefelammonium. Geschieht dies auch verschieden lebhaft, so habe ich doch nie körniges, zweifellos hämatogenes Pigment gesehen, das sich, wie M. B. Schmidt bei seinen Versuchen vom 70. Tage an fand, gegen den Eisennachweis refractär verhalten hätte. Die Eisenoxydul-Reaction mit Ferricyankalium und Salzsäure gelang niemals, ebenso wie die für Hämatoidin charakteristischen Farbenveränderungen bei Gegenwart geeigneter concentrirter Mineralsäuren fehlten. —

Die Entstehung des beschriebenen Milz-Pigments ist schon oben angedeutet worden.

Was die Morphologie der hämatogenen Pigment-Bildung überhaupt anlangt, so wurden bekanntlich drei Entstehungsmodi hauptsächlich erörtert. Zwei derselben hatte Virchow in seiner Monographie über die „Pathologischen Pigmente“ angegeben: einmal Bildung körnigen eisenhaltigen Pigments aus diffundirtem Blutfarbstoff, und dann Einschrumpfung und „Verdichtung“ eines ganzen freien Blutkörperchens zu einem Pigmentkorn. Daneben führten Kölliker und Ecker bald darauf die „blutkörperhaltigen Zellen“ als blutzerstörende Mechanismen ein — ein dritter Modus also, der später in Folge der ablehnenden Beurtheilung der Virchow'schen Bildungsmodi durch Langhans

(1870) sehr in den Vordergrund gestellt wurde und nach Langhans sogar als der einzig exact bewiesene gelten sollte. Eine grosse Reihe späterer Beobachter, wie Orth, Arnold, Cordua, Quincke, Neumann²⁴, M. B. Schmidt, Dürck, Spuler⁴⁰, u. a. haben jedoch in ihren Arbeiten die beiden von Virchow angegebenen Möglichkeiten mehr oder weniger ausdrücklich vertheidigt und ihre Gültigkeit nachgewiesen, so dass heute die drei erwähnten Modi der Pigmentbildung anerkannt werden.

Für die Milz kommen nach den bestehenden Anschauungen nur zwei derselben in Betracht: die Umwandlung rother Blutkörper in Pigment im Protoplasma der „blutkörperhaltigen Zellen“ und die extracelluläre Pigment-Metamorphose, die „Verdichtung“ freier Blutkörperchen. Zwar stand hierbei die intracelluläre Pigmentbildung, entsprechend ihrer Bedeutung für die Entdeckung der Milzfunktion überhaupt naturgemäss von jeher im Vordergrund, doch schon in älterer Zeit wies Kölliker, später Klein u. A. auf eine Pigmentbildung aus frei sich umwandelnden Blutscheiben in der Milz hin. Auch in meinen Schnitten der Winter-Froschmilz liessen sich an Erythrocyten Veränderungen beobachten, die den genannten Bildungstypus illustriren. Da die directe Pigment-Metamorphose freier Blutkörper bisher nur an den kleinen Säugerblutscheiben beschrieben worden ist, so will ich über diesen Vorgang bei den Frosch-Erythrocyten kurz berichten, zumal da deren relative Grösse den Process recht anschaulich macht.

Die Blutscheiben von *Rana* lassen, wie Pappenheim¹⁾²⁹ gezeigt hat, zwei, vor Allem durch die Eigenart ihrer Kerne unterschiedene Haupttypen, Normoblasten und Megaloblasten, erkennen (Fig. 1 u. 2). Die Normoblasten besitzen schmale, dunkel und kräftig sich färbende Kerngerüstfaden, die relativ weite Lücken zwischen sich lassen, dagegen ist bei den Megaloblasten das Fadenwerk des Kernes breit und reich, es umschliesst verhältnissmässig enge Maschenräume und nimmt nur eine zarte blasse Färbung an. Auch das homogene Hämoglobin-

¹⁾ Ich möchte nicht verfehlen, Herrn Dr. Pappenheim auch an dieser Stelle meinen Dank auszusprechen für die Unterstützung, die er mir während seines damaligen Aufenthalts in Halle bei den Vorarbeiten zu meiner Dissertation zu Theil werden liess.

haltige Protoplasma der beiden Erythrocyten-Arten zeigt einen Unterschied, insofern als die Normoblasten „dichter“, resistenter, ich möchte sagen, wie aus haltbarerem Material, die Megaloblasten dagegen zart, weich und meist auch blasser erscheinen. Es könnte scheinen, als seien die Normoblasten zum körnigen Zerfall mehr disponirt, als die Megaloblasten, die in Folge ihrer weicheren Consistenz mehr zum Zerfliessen und zur Auflösung neigten. Gleichwohl habe ich den Zerfall in Pigmentkörner wie an Normoblasten so auch an Megaloblasten gesehen, nur an letzteren seltener, entsprechend ihrem spärlichen Vorkommen.

An der hier kurz charakterisirten Blutscheibe geht nun der Zerfall in Pigment vor sich, derart, dass zunächst das Protoplasma in seinen Randpartien an einer oder mehreren Stellen seine Homogenität einbüsst, ohne jedoch vorläufig eine andere Färbung als der übrige Zelleib zu zeigen. (Fig. 3.) Bald tritt an den so alterirten Stellen ein wirklicher Zerfall in verschieden grosse Körnchen ein, während der übrige Zelleib und ebenso der Kern noch völlig intact bleiben. So entstehen Bilder, in denen das homogene Protoplasma an seiner Peripherie mehr oder weniger umfangreiche Defecte und Lücken aufweist, die jedoch von verschieden grossen rundlichen Kernen ausgefüllt sind. (Fig. 4, 5 u. 6.) Diese Körnchen sind typische Pigmentkörner: sie nehmen die sauren Protoplasma-Farbstoffe nicht so leicht auf wie intacte Erythrocyten, sondern zeigen vielmehr die oben beschriebene honiggelbe Färbung; sie haben dieselben Grössenverhältnisse wie die einzelnen Körner der Pigment-Nester, und vor Allem, sie geben die Eisen-Reaction, — Eigenschaften, wie sie das hämatogene Pigment der Froschmilz auszeichnen.

Beiläufig können diese Bilder als geeignete Illustration für Israels Annahme eines partiellen Zelltodes gelten: an einem Pol ist der Erythrocyt schon in todttes Pigment zerfallen, und am anderen zeigt er noch keine Veränderungen, die ihn von einer intacten Blutscheibe unterscheiden. — Im Weiterschreiten ergreift der destructive Process immer mehr von dem homogenen Protoplasma. (Fig. 7 u. 8.) Es besteht jetzt schon der grösste Theil der veränderten Blutscheibe aus Pigmentkörnchen, zwischen denen da und dort noch ein Rest Hämoglobin-haltiger Substanz sich findet, bis schliesslich als Abschluss und Endresultat des Um-

wandlungsprocesses ein mehr oder weniger lockerer Pigmenthaufen etwa von der Grösse und der ovalen Gestalt einer rothen Blut-scheibe sich ergibt. (Fig. 9 u. 11.)

Während dessen hat auch der Kern eingreifende Alterationen erfahren, und zwar beginnen diese Veränderungen, wie es scheint, stets später als die Degeneration des Protoplasmas. Denn noch zu einer Zeit, wo bereits grosse Theile des Zellleibes zu Pigment umgewandelt sind, zeigt sich der Kern völlig intact und lässt keine Veränderung in der Structur oder Färbbarkeit erkennen. (Fig. 5 u. 6.) Erst wenn der Zerfall bis in die unmittelbare Nähe des Kernes gelangt ist, tritt an diesem augenscheinlich eine Schrumpfung ein: er verliert seine längliche Gestalt, gelegentlich wohl auch seine centrale Stellung, er wird unregelmässig und gleichzeitig derartig chromatophil, dass seine Structur meist nur schwer zu erkennen ist: er wird also pyknotisch. Doch gewinnt man den Eindruck, als färbe sich dies verklumpte Chromatin meist blasser als beim intacten Erythrocytenkern, so dass neben der Pyknose wohl die gleichzeitige Einwirkung karyolytischer Vorgänge anzunehmen ist, die schliesslich bis zum völligen Schwund des Kernes führt. (Fig. 7, 8 u. 9.)

In anderen Fällen liess der Kern die Pyknose völlig vermissen. Hier waren statt deren karyorrhektische Veränderungen eingetreten. Der Kern, der nahe der Zerfallsgrenze noch im homogenen Protoplasma oder auch schon inmitten der Pigmentkörnchen lag, zeigte an Stelle des normalen Gerüsts nur mehr unregelmässige, lose zusammenhängende Chromatinbrocken innerhalb des noch erkennbaren Kerncontours (Fig. 10 u. 11). Aber auch hier wiesen die Kerngerüstreste eine blässere Färbung auf, als normale Kerne. Dies deutet wohl ebenfalls auf eine die Karyorrhexis begleitende Karyolyse hin, derart, dass in dem destructiv veränderten Kern die kleineren Chromatinpartikeln ihre Affinität zu Farbstoffen bereits eingebüsst haben, während die gröberen sie noch besitzen. Durch immer weiteres Abblässen der Kernreste nimmt der Process schliesslich denselben Endausgang, wie bei den zuvor pyknotisch veränderten Kernen: es tritt die völlige Zerstörung des Kernes ein.

Die Zeit, innerhalb deren der Kernuntergang sich vollzieht, scheint in den einzelnen Fällen verschieden zu sein: es fanden

sich Erythrocyten, die erst zum kleineren Theil in Pigment sich umgewandelt hatten und bei denen vom Kern kaum noch ein Rest übrig war, und andererseits wieder Pigmenthaufen von der Grösse und Gestalt einer Blutscheibe, in denen man den freilich nicht mehr ganz intacten Kern noch als zu einem Normoblasten gehörig erkennen konnte.

Auf die Unterschiede, die zwischen den beschriebenen Vorgängen und den Angaben anderer Beobachter über die directe extracelluläre Pigmentmetamorphose bestehen, will ich nicht weitläufig eingehen. Nur einige neuere Untersucher seien erwähnt, da deren Resultate den meinigen nahe stehen. Es sind dies Spuler und Latschenberger. Auch sie weichen von den älteren Darstellungen der directen Pigment-Metamorphose als eines einfachen Zusammenschrumpfens der ganzen Blutscheibe ab und beschreiben einen Zerfall der Blut-Zelle in Pigment, am ausgesprochensten Latschenberger. Während Spuler nur allgemein von einem Zerbröckeln des Blutkörperchens redet, macht Latschenberger sehr detaillirte Angaben über diesen Modus der Pigment-Metamorphose. Er sah in Glycerin-Präparaten Oikoide, die „nur theilweise mit intensiv-gelben Körnchen gefüllt“ waren; der Rest des Sikoids enthielt wohl noch unveränderten Blutfarbstoff, der allerdings durch das Glycerin ausgelaugt worden war. Diese Bilder stellen für Latschenberger die Zwischenformen zwischen intacten rothen Blutkörpern und Pigmentkörnern dar, „nur sind sie“, sagt er mit Rücksicht auf seine Glycerin-Präparate, „noch nicht in unverändertem Zustand gesehen worden“. Ich kann wohl nun annehmen, dass ich in meinen Präparaten diese Uebergangsformen in unverändertem Zustand gesehen habe, und stimme daher völlig mit Latschenberger überein, wenn er sagt, dass die Pigmentbildung „nicht gleichzeitig in allen Theilen des rothen Körperchens beginnt, sondern es nimmt der Process an einer umschriebenen Stelle seinen Anfang; daselbst tritt der Zerfall in Kügelchen ein, und von da aus greift er allmählich auf das ganze Körperchen über“. Nur wenn er, wie seine obige Notiz über die von ihm beobachteten Oikoide anzudeuten scheint, den Zerfall in die Pigmentkörner innerhalb eines geschlossenen Raumes (einer Membran?) vor sich gehen lässt, so muss ich dem entgegenhalten, dass ich stets nur

einen Zerfall in freie Körnchen gesehen habe; wo die Pigment-Metamorphose begann, war der Contour der Zelle unterbrochen, und die Pigmentkörnchen lagen frei in dem Defect des Protoplasmas. — Ebenso möchte ich der weitgehenden Schlussfolgerung, die Latschenberger aus dem circumscrip't beginnenden Zerfall zieht, nicht beipflichten. Ausgehend nämlich von dem zweifellos verschiedenen Alter der Blut-Zellen des Organismus, nimmt er auch für die verschiedenen Theile der einzelnen Blut-Zellen Altersunterschiede an, derart, dass die zuerst körnig zerfallenden Partien auch die älteren, früher entstandenen seien, und demgemäss in den regressiven Umwandlungen, den übrigen ebenfalls voranschritten.

Wollte man dasselbe auf die oben beschriebenen Veränderungen der Frosch-Blutscheiben übertragen, so würde sich zunächst ergeben, dass das Protoplasma des Erythrocyten älter sei als der Kern, da stets am Zell-Leib die Deconstitution der Blut-Zelle begann. Nun setzte aber der Zerfall nicht diffus, sondern nur an einer oder mehreren Stellen ein, woraus sich jetzt wieder entnehmen liesse, dass diese Partien die ältesten Theile des Blutkörperchens wären. Kurz, die Blutscheibe würde sich aus einem Mosaik der verschiedenalterigsten Bestandtheile zusammensetzen, eine Vorstellung, die mit der jetzigen Anschauung von der Cytogenese schwerlich vereinbar wäre. Will man überhaupt, was Latschenberger ja wohl anstrebt, ein der Blut-Zelle selbst innewohnendes ätiologisches Moment für den circumscrip't beginnenden Zerfall suchen, so ist vielleicht noch mehr als Latschenberger's Hypothese die Annahme wahrscheinlich, dass wie im vielzelligen Organismus, so auch in der einzelnen Zelle prädisponirte *Loci minoris resistentiae* bestehen, an denen die Senescenz der Zelle zuerst in die Erscheinung tritt.

Wenn somit in der oben beschriebenen directen Pigment-Metamorphose der freien Zellen ein Modus gezeigt worden ist, nach dem der physiologische Erythrocyten-Untergang in der Milz sich vollzieht, so bleibt noch der Zweite, am meisten erörterte, zu erwähnen. Bekanntlich sind Kölliker und Ecker durch den Befund von blutkörper- und pigmenthaltigen Zellen in der Milz zur Entdeckung der hämatolytischen Function dieses Organs

überhaupt geführt worden. Nachdem die physiologische Möglichkeit der Aufnahme rother Blut-Zellen in das Protoplasma lymphoider Zellen und ihrer Pigment-Umwandlung in deren Innern durch Beobachtungen von Recklinghausen, Preyer, Lieberkühn und Langhans bestätigt worden war, legten in neuerer Zeit Quincke, Hunter und Gabbi in umfangreichen Untersuchungen die Bedeutung dieses Vorganges für die Pigment-Bildung in der Milz dar. Es stünde demnach wohl zu vermuthen, dass man in dem Milz-Gewebe blutkörperhaltige Zellen als imponirenden Befund antreffen würde, zumal in der Frosch-Milz, von der Ecker sagt, dass sie gerade für die Beobachtung blutkörperhaltiger Zellen ein günstiges Objekt sei. Ich war deshalb auch zunächst überrascht, als sich in der Milz der von mir untersuchten Winterfrösche blutkörperhaltige Zellen nur ausserordentlich selten fanden. Die wenigen, die zur Beobachtung kamen, zeigten das bekannte Bild. Dagegen waren in der Pulpa pigmenthaltige Zellen, theils frei zwischen lymphoiden Zellen, theils als Bestandtheile der oben beschriebenen grösseren Pigment-Nester anzutreffen. Sehr viele liessen deutliche Zeichen des Zerfalls erkennen: der Kern war an der Zellperipherie zu einem schmalen Gebilde zusammengedrängt, das Chromatingerüst pyknotisch oder karyorrhektisch verändert, und vielfach der Kern nur noch aus spärlichen Chromatintrümmern erkennbar. Die eingeschlossenen Pigmentkörner schwankten in der Grösse erheblich, vom Umfang eines Erythrocytenkernes bis zu solcher Feinheit, dass eine diffuse Pigment-Infiltration der Zell-Substanz vorzuliegen schien. Nicht selten konnte man sehen, wie an derartig degenerirenden Pigment-Zellen die Körnchen durch Zerfall des Leukocyten-Protoplasmas frei wurden.

Wie lässt sich nun dies scheinbar im Widerspruch zu Kölliker und Ecker u. A. stehende fast völlige Fehlen blutkörperhaltiger Zellen und das einseitige Auftreten von Pigmentzellen in den untersuchten Winter-Froschmilzen erklären? Man kann vielleicht folgende Ueberlegung zur Erklärung heranziehen. Eine Eliminirung rother Blutkörperchen — und wahrscheinlich zunächst alternder Individuen (Quincke, Hunter) — in der Milz besteht. Sie wird vornehmlich durch die phagocytäre

Thätigkeit der Milz-Zellen vermittelt, wie Kölliker, Ecker, Quincke, Hunter, Gabbi u. A. gezeigt haben. Bei der erheblichen Herabsetzung der Lebensprocesse, wie sie der Organismus des Kaltblüters im Winter erfährt, wird auch die phagocytäre Funktion der Milzzellen darniederliegen, so dass die alternden Erythrocyten ohne Ein- und Mitwirkung zelliger Elemente selbständig zu Grunde gehen, da eben die lymphoiden Zellen, die sonst ihre Umprägung in Pigment übernahmen, fehlen. Während bei letzterer Lebensthätigkeit die Phagocytose der Milz-Zellen und der physiologische Untergang alternder Erythrocyten sich combiniren zu der intracellulären Pigmentmetamorphose rother Blutkörperchen, sistirt im Winter die phagocytäre Thätigkeit der Milz-Zellen, und die Katabiose der Erythrocyten spielt sich extracellulär ab. Die zahlreichen pigmenthaltigen Zellen würden dann vielleicht aus einer Periode lebhafterer phagocytärer Thätigkeit der Milz-Zellen herrühren und fallen jetzt dem Untergang anheim.

Oben wurde erwähnt, dass zwei Autoren, Biondi und Latschenberger, eine besondere Stellung zur Frage der Pigmentbildung in der Milz einnehmen. Beide nemlich suchen die Bildungsstätte für das Milz-Pigment nicht in der Milz selbst, sondern ausserhalb dieses Organs. Während Biondi annimmt, dass das eisenhaltige Pigment aus der Leber in Gestalt sideroferer Zellen nach der Milz importirt werde, sieht Latschenberger in dem Pigment einen physiologischen Bestandtheil des kreisenden Blutes, der durch Zerfall von Blutkörperchen innerhalb der Gefässbahnen entsteht und in der Milz wie in einer Art Reusensystem aufgefangen und abgelagert wird. Die beiden Beobachter glauben also der Milz jede selbständige hämatolytische und pigmentbildende Function absprechen zu können und sehen in ihr wohl mehr mit Ehrlich eine grosse „Leichenstätte“, wo verbrauchtes Material deponirt wird.

Wenn nun auch gegen die Untersuchungen der genannten Autoren Einwände nicht direct erhoben werden können — man müsste denn die ganzen Versuchsreihen wiederholen und nachprüfen —, so ist dennoch die absolute Verneinung der hämatolytischen Milzfunction ohne Weiteres abzulehnen. Denn abgesehen davon, dass die Ergebnisse zahlreicher Autoren für eine

lokale hämatogene Pigmentbildung in der Milz sprechen, so müsste man bei der Annahme eines Pigment-Imports nach der Milz entsprechend der Menge des hier anzutreffenden Pigments in den Gefässdurchschnitten zahlreiche siderofere Zellen oder freie Pigmentpartikel antreffen, was jedoch keineswegs der Fall ist, wie meine Präparate erkennen lassen. Dazu kommt ferner der zweifellos erbrachte Nachweis von blutkörperhaltigen Zellen mit allen Uebergangsstufen zu den Pigmentzellen und die physiologische Bedeutung dieser Bilder; und schliesslich die oben beschriebenen Befunde über die Pigmentmetamorphose freier Blutzellen in der Milz — Thatsachen, die wohl zur Genüge beweisen, dass trotz Biondi und Latschenberger in der Milz eine locale hämatogene Pigmentbildung stattfindet, dass also die schon vor einem halben Jahrhundert von Kölliker und Ecker entdeckte hämatolytische Function der Milz noch immer zu Recht besteht.

Ich erfülle mit Freuden an dieser Stelle die angenehme Pflicht, Herrn Geheimrath Eberth sowohl für die Anregung zu diesen Untersuchungen wie für das lebhafteste Interesse, das er ihnen geschenkt hat, meinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen.

Literatur:

1. Arnold, Dieses Archiv, Bd. 58, 1873.
2. Billroth, Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 11.
3. Biondi, Ziegl. Beitr., Bd. 18, 1895.
4. Cordua, Berlin 1877.
5. Dürck, Dieses Archiv, Bd. 130, 1892.
6. Ecker, Zeitschr. f. rat. Med., Bd. 6, 1847.
7. — Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 2, 1850.
8. Gabbi, Ziegl. Beitr., Bd. 14, 1893.
9. Gerlach, Zeitschr. f. rat. Med., 1848.
10. Hoyer, Morph. Arb. v. Schwalbe, Bd. 3, Heft 2.
11. Hunter, citirt bei Gabbi.
12. Klein, ref. in Virchow-Hirsch, 1875.
13. Kölliker, Mitt. d. Züricher naturf. Ges., 1847.
14. — Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 1, 1849.
15. — Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 2, 1850.
16. Kusnezoff, Wien. Sitzungsber., 1872, Abt. III, Heft 2.
17. Langhans, Dieses Archiv, Bd. 49, 1870.
18. Latschenberger, Wien. Sitzungsber., 1888, Abt. II.
19. — Wien. Sitzungsber., 1896, Abt. III.

20. Lieberkühn, Sitzungsber. d. Marburg. naturw. Ges., 1868.
21. Müller, Joh., Müller's Archiv, 1834.
22. Nasse, Sitzungsber. d. Marb. naturw. Ges., 1873.
23. — Med. Facult. zu Marburg, 1889.
24. Neumann, Archiv f. Heilk., 1875, Heft 4.
25. — Dieses Archiv, Bd. 111, 1888.
26. Orth, Dieses Archiv, Bd. 58, 1873.
27. Pansky, Diss. Dorp., 1890.
28. Pansky-Thoma, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 31.
29. Pappenheim, Dieses Archiv, Bd. 145, 1896.
30. Ponfik, Dieses Archiv, Bd. 56, 1872.
31. Preyer, Dieses Archiv, Bd. 30, 1864.
32. Quincke, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 27, 1880.
33. — Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 33, 1883.
34. v. Recklinghausen, Dieses Archiv, Bd. 28, 1863.
35. Remak, Müller's Archiv, 1852.
36. Schaffner, Zeitschr. f. rat. Med., 1894.
37. Schmidt, M. B., Dieses Archiv, Bd. 115, 1889.
38. Sokoloff, Dieses Archiv, Bd. 112, 1888.
39. Skrzeczka, Ziegl. Beitr., Bd. 2, 1888.
40. Spuler, Archiv f. mikr. Anat., Bd. 40.
41. Virchow, Dieses Archiv, Bd. 1, 1847.
42. Wicklein, Dieses Archiv, Bd. 124, 1891.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel VIII.

- Fig. 1. Normaler Erythrocyt. Normoblast.
- Fig. 2. Normaler Erythrocyt. Megaloblast.
- Fig. 3. Megaloblast. An einem Pol des Zelleibes Verlust der Homogenität: Beginn der Degeneration.
- Fig. 4. Normoblast. An zwei Stellen beginnender Zerfall in Pigmentkörner.
- Fig. 5. Normoblast. Weiterschreiten des Zerfalls.
- Fig. 6. Megaloblast. Desgl.
- Fig. 7, 8 u. 9. Spätere Stadien der Pigmentmetamorphose. Kern pyknotisch und karyolytisch verändert.
- Fig. 10 u. 11. Verschiedene Stufen des Zerfalls. Am Kern Karyorrhexis und Karyolysis.
- Fig. 12. Zerfallender Erythrocyt nach Einwirkung von Ferrocyankalium und Salzsäure: Eisenreaction an den Pigmentkörnchen.

Die Figuren sind nach den mit der Immersion von Zeiss $\frac{1}{12}$ -Ocular 3 erhaltenen mikroskopischen Bildern vergrößert gezeichnet.