

105. Levy: Hosp. Meddeleisen, Bd. VI. 1853.
 106. Kézmarcky: Über Lufteintritt in die Venen des puerperalen Uterus.
 Arch. f. Gynäkologie XIII. S. 200. 1878.
 107. Gannet: Boston med. and surg. Journ. CVI. 2. 1882.
 108. Mitchelt: Chicago Medicine 1896 Febr.
 109. Schnell: Über einen Fall von Gasblasen im Blute einer nach Tymp.
 uteri gestorbenen Puerpa. Monatsschr. f. Geb. und Gynäk.
 Bd. IV. Heft 3.
 110. Wächter: Über emphysematöse Fäulnis abgestorbener Früchte und
 Physometra. J.-D. München 1875.
 111. Playfair: A treatise on the Science and Practice of Midwifery.
 Vol. II. 1876. London.
 112. Gurlt: Archiv f. klin. Chirurgie. VIII. S. 219.
 113. Boss: J.-D. über placenta praevia. Breslau 1894.
 114. Hoppe-Segler: In Müllers Archiv. 1857.
 115. Orth: Specielle path. Anatomie. Bd. 1a. 1887. S. 25.
-

XXIV.

Über Pigmentbildung und Organisation, speciell in einem extraduralen Hämatom.

(Aus dem Pathologischen Institut in Bonn).

Von

Dr. Richard Milner,
früherem Assistenten des Instituts, z. Z. Assistenarzt an der Kgl. Charité.

Die Vorgänge, die sich im tierischen Organismus entwickeln, wenn irgendwo in lebenskräftigen Teilen von ihm Blut liegt, das von der Zirkulation ausgeschlossen ist, sind seit langer Zeit Gegenstand von Untersuchungen und Erörterungen gewesen. Daß sie Beachtung verdienen, ist schon dadurch zum Ausdruck gekommen, daß Virchow gleich zu Beginn seiner Laufbahn, vor jetzt über 50 Jahren, Experimente über die Organisation des Thrombus angestellt und über die Veränderungen der roten Blutkörperchen stagnierenden Blutes eine Abhandlung im ersten Bande dieses Archivs veröffentlicht hat,¹ die durch die Fülle der in ihr verarbeiteten Beobachtungen noch heute unsere Bewunderung erregt, wenn auch die dama-

ligen Ansichten Virchows seitdem in manchen Punkten richtiggestellt, in anderen ergänzt werden mußten. Aber eine vollständige Einigung in den Vorstellungen über die Veränderungen des Blutes selbst, die Tätigkeit des umgebenden Gewebes und die Bildung von Pigment ist noch nicht erreicht.

Wenn man die Widersprüche zwischen den verschiedenen Antworten sieht, die auf jede der dabei zu entscheidenden Fragen gegeben worden sind und die ausgedehnten experimentellen Untersuchungen, aus denen sie meist gewonnen worden sind, betrachtet, so leuchtet sofort ein, daß jene Widersprüche zum großen Teil nur dadurch sich erklären, daß unter verschiedenen Verhältnissen die Vorgänge, um die es sich hier handelt, verschieden verlaufen, und daß die Gegensätze der Ansichten nicht so schroff geworden wären, wenn man nicht bisweilen zu sehr hätte verallgemeinern wollen. Wir wissen heute, zumal aus experimentellen Ergebnissen, daß die chemische Zusammensetzung des Hgb. der verschiedenen Tierarten, ferner besondere lokale Verhältnisse, zumal die Durchfeuchtung von der Umgebung her, und endlich die individuellen, nicht genauer definierbaren Eigenschaften des einzelnen Blutkörperchens, der verschiedenen Gewebszellen oder auch des ganzen Individuums einen entscheidenden Einfluß auf die besondere Gestaltung der Pigmentbildung haben. Den ursächlichen Zusammenhang dieser Besonderheiten zu verfolgen hat darum nicht nur Reiz, sondern auch, wie schon Virchow in jener berühmten Arbeit betont hat, Wert, und so möchte ich im folgenden zusammenstellen und erörtern, was ich bei der Untersuchung eines großen, etwa vier Wochen alten äußeren Hämatoms der Dura gefunden habe. Hier wird eine beträchtliche Blutmenge, zwischen wenig proliferationsfähigen Geweben abgeschlossen, sehr allmählich resorbiert und organisiert, und so kann man aus dem Nebeneinander sehr verschiedene Stadien dieser Vorgänge das Nacheinander ablesen.

Das Objekt wurde gewonnen bei der Sektion eines 57 Jahre alten ehemaligen Bergmanns G., der in Bonn seine Invalidenrente verzehrte und vertrank. Er war schon am 2. Februar 1896 in vollständig betrunkenem Zustand in die chirurgische Klinik gebracht, von dort

aber, als er weiter keine krankhaften Erscheinungen zeigte, entlassen worden. Am 11. Februar wurde er Morgens vor seiner Wohnung halb bewußtlos und in ganz durchfrorenem Zustand gefunden und zur chirurgischen Klinik gebracht. Bestimmte Angaben oder Klagen war er weder bei seiner Aufnahme, noch während der späteren Behandlung zu äußern imstande. An beiden Füßen trat Erfrierungsnekrose ein, am rechten mußte die Pirogoffsche Amputation, am linken die Exarticulation sämtlicher Zehen gemacht werden. Die Wunden granulierten schlecht, wurden später oberflächlich infiziert, das Bewußtsein blieb gestört, der Kranke fing an zu phantasieren, die Nahrung zu verweigern und starb in Inanition. Cerebrale Herdsymptome waren wiederholt gesucht worden, aber nicht zu finden gewesen.

Das wichtigste Ergebnis der am 11. März vorgenommenen Sektion war folgendes: Das Schädeldach zeigt in seinem hinteren Teil zu beiden Seiten mehrere durch seine ganze Dicke hindurchgehende Spalten und Sprünge, die sich auf die Basis fortsetzen und dort durch weitere vermehrt werden. Das schwere, an Diploe arme Schädeldach läßt sich ziemlich leicht von der Dura abheben. Danach zeigt sich der hintere Teil der Dura beiderseits durch je eine runde, graubraune, flache, kuchenförmige Auflagerung größtenteils bedeckt, deren Oberfläche im allgemeinen glatt, aber an mehreren Stellen teils durch das Aufsägen, teils, wie ein Blick auf die Innenfläche des Schädeldachs zeigt, bei der Abnahme des letzteren durch Einreißen oder Abreißen kleiner Teile der Auflagerung verletzt ist. Die Farbe der Innenfläche des Schädeldachs ist im allgemeinen graugelb, in den Pacchionischen Grübchen finden sich rotbraune und gelbbraune Gewebsfetzen, die mikroskopisch aus faserigem Bindegewebe mit viel grünem, gelbem und rotbraunem, teils körnigem, teils kristallinischem Pigment bestehen. Die Dura der Konvexität ist wenig gespannt, nirgends durchscheinend, vorn grauweiß, von braunen Pacchionischen Granulationen durchbohrt, hinten zum größten Teil bedeckt von den schon erwähnten flachen, rundlichen Auflagerungen. Diese haben, soweit sie unverletzt sind, eine glatte, grauviolette Oberfläche mit einem rotgelben Rande; am mittleren Rande der rechten liegt eine Gruppe von dunkelvioletten Flecken. Die Auflagerung der linken Seite ist mit ihrem hinteren und unteren Teil noch zwischen Dura und Schädelbasis verborgen, ihr vorderes Ende ist am Schädeldach hängen geblieben, ihr innerer Rand nähert sich bogenförmig von vorn nach hinten der Mittellinie und erreicht sie hinten in der Sägefläche. Durch die beim Sägen und Abreißen des Schädeldaches entstandenen Einrisse zeigt sich ihr Inhalt als eine in den dünneren Randteilen graue oder hellgrau braune, im dickeren Zentrum dunkelrotbraune Gerinnelmasse von fester Konsistenz, teils bröckelig, teils blätterig. Ihre Dicke beträgt im Zentrum ca. $1\frac{1}{4}$ cm, nimmt nach hinten wenig, nach vorn aber stark ab. Ihr äußerer Überzug wird gebildet von einer grauen, leicht durchscheinenden, ca. 1 mm dicken Haut.

Die Auflagerung der rechten Seite läßt sich ganz übersehen; sie ist ziemlich rund, 8 cm im Durchmesser groß, 2 cm hinter dem quer verlaufenden Ast der Arteria meningea media anliegend, die Mittellinie eben erreichend. Sie ist flacher als die der linken Seite, in der Mitte nur etwa $\frac{3}{4}$ cm dick, nach den Rändern hin gleichmäßig abnehmend. Ihr Inhalt besteht ebenfalls aus graubraunen und rotbraunen festen Gerinnselmassen. Im Sinus longitudinalis ist Speckhaut, hinten mit Cruor gemischt.

Die Innenfläche der Dura ist beiderseits in ganzer Ausdehnung von gefäßreichen membranösen Auflagerungen bedeckt, die teilweise äußerst zart, an anderen Stellen bis 1 mm dick sind. Die der linken Seite enthalten sehr deutliche große Gefäßbäume, sind sonst fast farblos, nur fleckenweise etwas gebräunt; die der rechten Seite bilden um eine runde, 7 cm im Durchmesser große Lichtung, die gerade an der Stelle der äußeren Auflagerung liegt, dunkle, gelbbraune bis braunviolette Wolken. Die Membranen haben eine überall feuchte und spiegelnde innere Oberfläche und lassen sich in großen Lappen von der Dura abziehen.

Die Pia der Convexität ist etwas milchig getrübt.

Die Oberfläche des Gehirns zeigt an der Spitze beider Stirnlappen und am rechten Hinterhauptlappen je einen dreimarkstückgroßen braunen Defekt mit fetzigem Grunde, in dessen Umgebung die Rinde stellenweise stark gebräunt ist; kleinere Defekte derselben Beschaffenheit finden sich zerstreut auf der Convexität und besonders in den Seitenteilen.

Die Innenfläche der Dura an der Basis mit geringem braunem Anflug.

An der Schädelbasis haftet die Dura ziemlich fest; bei ihrer Herausnahme ergibt sich, daß die braune Auflagerung der linken Seite zwischen Dura und Schädel bis in die Höhe des Abganges des Tentorium cerebelli reicht. Rechts findet sich in Höhe des Tentorium noch eine dritte, etwa markstückgröße flache Auflagerung. Die Spalten und Sprünge des Schädeldaches setzen sich, wie schon erwähnt, auf die Schädelbasis fort und einzelne neue Sprünge kommen hier hinzu.

Die weitere Sektion ergab kurz: Starke Abmagerung; an beiden Füßen belegte, klaffende Amputationswunden; alte Fracturstelle am rechten Unterschenkel. Arthritis deformans beider Ellbogengelenke. Pleuritis chronica adhaesiva partialis duplex, Emphysema pulmonum, Gangraena et Pneumonia lobi inferioris sinistri, Diverticulum oesophagi, Peritonitis chronica adhaesiva convexitatis hepatis, Hyperplasis pulpa lienis; Magen und Därme auffallend stark kontrahiert.

Aus der oben gegebenen Beschreibung der Auflagerungen auf der Außenseite der Dura geht hervor, daß wir in ihnen teilweise schon organisierte Hämatome vor uns haben, die in der bekannten Weise dadurch entstanden waren, daß bei der Zertrümmerung des Schädeldachs Zweige der Meningealarterien zerrissen sind. Die Auflagerungen sind beim Abnehmen des

Schädeldachs fast ganz an der Dura hängen geblieben, haben also mit ihr jedenfalls festere Verbindungen als mit dem Knochen. Daß aber links ein Stück abgerissen ist und am Schädeldach haftet, deutet schon darauf hin, daß auch mit ihm Verbindungen bestehen, die man sich beim vorsichtigen Abziehen dieses Hämatomfetzens leicht als feine Fäden zu Gesicht bringen kann, die sich mikroskopisch als gefäßführende Bindegewebsstränge herausstellen. Auch zwischen Hämatom und Dura kann man dieselben Fäden, nur zahlreicher und stärker, nachweisen, oft sehr schräg von der Dura zum Hämatom verlaufend. Zerreißt man die Verbindungsfäden, so entstehen an den beiden sonst glatten Oberflächen des Hämatoms Risse und feinste Grübchen, die man bei genauerem Zusehen in großer Zahl, auch außen, findet. Sehr bemerkenswert ist ein Farbenunterschied zwischen der unteren Überhäutung des Hämatoms und der äußeren; während diese grau ist, ist jene braun und enthält in großer Zahl dunkelblaurote, etwa linsengroße, vielfach zusammenließende Flecke, wie ich sie schon am inneren Rande des rechtsseitigen Hämatoms erwähnt habe, wie sie aber an der Außenseite beider Hämatome nur in geringer Zahl zu finden sind. Nach dem Abziehen des Hämatoms kommt ferner nicht, wie an der Schädelinnenseite, eine unveränderte Duraoberfläche zum Vorschein, sondern diese bleibt noch bedeckt von dunkelblauroten und rotbraunen Flecken, die selbst wieder glatt überzogen und deutlich vascularisiert sind. Es ist leicht zu erkennen, daß diese Flecken nichts anderes sind als junge Blutungen, die erst entstanden sind, als die großen Hämatome schon in Organisation begriffen waren. In jungem gefäßreichem Gewebe, wie es sich bei der Organisation des Hämatoms entwickelt hat, sind sie ja nichts Auffallendes; hier dürfte aber ein besonderer, ursächlicher Faktor zu ihrer Entstehung beigetragen haben, nämlich die allmähliche, mit der Organisation Schritt haltende Eindickung und Verkleinerung des Blutergusses, bei der die Dura sich dem Schädel wieder näherte, ihre mehr konvexe Gestalt und die frühere stärkere Spannung wieder annahm und so Verschiebungen gegen die untere Oberfläche des Hämatoms erlitt, bei der es notwendig zur Zerreißung

kleiner, zartwandiger, junger Gefäße kommen mußte. Die äußere Oberfläche des Hämatoms und die innere des Schädeldaches behielten ihre Gestalt, und so kam es zwischen ihnen nicht zu Verschiebungen und Nachblutungen. Die Tatsache der nachträglich entstandenen Blutergüsse ist jedenfalls bemerkenswert, weil sie Unregelmäßigkeiten erklärt, die sich bei der späteren Untersuchung des bindegewebigen Hämatom-Überzuges herausstellen werden.

Die äußere graue Überhäutung des Hämatoms ist etwas dicker als die untere braune, unregelmäßig in der Dicke wie diese, aber ohne Zurückgebliebensein des Centrums gegenüber der Peripherie, woraus nochmals ersichtlich, daß die äußere Überhäutung nicht etwa von der Dura ausgegangen ist, vom Rande her sich allmählich gegen die Mitte hin vorschließend, sondern daß sie von den Gefäßen des Schädeldaches stammt.

Gegen die Gerinnselmasse im Innern sind die beiden häutigen Überzüge ziemlich scharf abgesetzt, vielfach von ihr glatt abgehoben. Daß die untere Membran dunkler ist als die obere, erklärt sich damit, daß bei dem allmählichen Festwerden des Blutergusses eine teilweise Senkung der spezifisch schwereren roten Blutkörperchen und eine stärkere Anhäufung von ihnen über die Dura zustande kam; und daß die untere Membran, trotz der reichlicheren Vascularisation von der Dura aus, dünner und, wie sich auch bei der mikroskopischen Untersuchung später herausstellt, fester ist als die obere, beruht auf der größeren Festigkeit und weniger leichten Organisierbarkeit der an roten Blutkörperchen reicher unteren Schicht im Vergleich mit der oberen, an Plasma reicherem.

Das Präparat wurde zur Härtung in Joressche Salzformalinlösung eingelegt.

Die Härtung in Alkohol hätte sich für meine Zwecke nicht empfohlen, einmal wegen der dabei eintretenden Zerstörung des Hgb., ferner weil das Hämatoidin, das bei der Blutpigmentbildung eine große Rolle spielt, in Alkohol vielleicht nicht ganz unlöslich ist, da es wahrscheinlich mit Bilirubin identisch ist. Wenn ich also später ein diffuses Auftreten von Hämatoidin konstatiere, so glaube ich darin eine schon von Anderen beobachtete reine Erscheinung des pathologischen Lebens sehen und sie als solche verwerten zu dürfen. Die nach der Formalinhärtung zum

Zweck der Einbettung in Colloidin notwendige kurze Anwendung von Alkohol hat das Hämatoidin, wie sich zeigen wird, nirgends, auch nicht in den centralen Teilen des Thrombus, wo es am spärlichsten vorhanden war, extrahieren können. Hämatoidin ist in Alkohol zu wenig löslich, als daß man durch nachträgliche Lösung und damit zusammenhängende Imprägnierung des ganzen Präparates das diffuse Auftreten von Hämatoidin, zumal in der derben Dura, wo wir es später finden werden, erklären dürfte. Das durch Formalin in Hämoglobin-haltigem Gewebe sich abscheidende braune und schwarzbraune Pigment, auf das in den letzten Jahren aufmerksam gemacht wurde, ist weder mit Hämosiderin, noch mit Hämatoidin, auf die es in meinem Fall hauptsächlich ankommt, zu verwechseln: doch komme ich später noch darauf zurück.

Um auch die Pachymeningitis interna nebenbei zu untersuchen, machte ich zunächst Schnitte von einer Stelle, die auf beiden Seiten Auflagerungen trug.

An diesen fand ich schon außerhalb des Randes der makroskopisch sichtbaren inneren Auflagerung Blutungen zwischen den Fasern der Dura selbst, aus noch ziemlich unveränderten roten Blutkörperchen bestehend, in deren nächster Nähe die Spindelzellen der Dura und größere Rundzellen kleine braune und grüne Pigmentkörnchen erhielten. In der Richtung nach der von dem äußeren Hämatom bedeckten Durastelle hin wurden die Blutungen reichlicher, bildeten in den inneren Duraschichten eine immer dickere Lage und gingen ohne scharfe horizontale Grenze in die Blutergüsse der Pachymeningitis interna über, deren innere Bedeckung ohne Unterbrechung in die innerste Schicht der unveränderten Dura überging. Für diese Stelle ist also die früher verallgemeinerte Auffassung des internen Hämatoms der Dura als Bluterguß in die Capillarschicht der Dura zutreffend.

An Schnitten aus anderen Stellen aber ist eine starke pigment- und gefäßhaltige Membran oder flächenhafte Anhäufung teilweise zerfallener roter Blutkörperchen in einer solchen Membran so scharf gegen die Innenfläche der Dura, der sie aufgelagert ist, abgegrenzt, daß hier die Virchowsche Erklärung des inneren Hämatoms als die richtige erscheint, nämlich die einer gefäßhaltigen Auflagerung auf die Dura. Bezuglich ihrer Entstehung könnte man wegen der unzweifelhaft traumatischen Ursache des äußeren Hämatoms auf den von Sperling und Huguenin vertretenen Gedanken kommen, einen Bluterguß auf die Innenfläche der Dura und seine spätere Organisation als Ursache der Membranbildung anzusehen. Dem widerspricht jedoch für meinen Fall, daß die Dura der abhängigen Teile und der Basis verhältnismäßig frei von inneren Auflagerungen ist, ferner, daß in dicken Teilen der Membran oft, wie in der erwähnten Lichtung rechts, sehr wenig, an dünneren Stellen gar kein Pigment zu finden ist.

Ich glaube also, daß die innere Membranbildung schon vor dem Trauma bestanden, und daß es sich in unserem Fall

bei einem notorischen Säufer um eine zufällige Kombination einer eigentlichen Pachymeningitis mit traumatischen Blutungen in die Capillarschicht der Dura und, wie die farblose Lichtung auf der rechten Seite besonders schön erkennen läßt, in die gefäßhaltige Membran der Pachymeningitis interna handelt. Der Auffassung van Vleutens (Diss. Bonn 1898), daß in diesem Fall die Blutung die alleinige Ursache der Pachymeningitis gewesen sei, kann ich mich nicht anschließen.

Die äußere Auflagerung stellt sich bei mikroskopischer Untersuchung am Rande zunächst dar als eine von der Dura scharf abgegrenzte, ganz allmählich an Dicke zunehmende, pigment- und gefäßreiche Membran, in den unteren Schichten straffer, in den oberen lockerer gebaut. Das Pigment besteht meist aus braunen und grünen Körnchen, die in Zellen liegen, den Kern freilassend, außerdem kommt fleckweise gelbes Pigment in diffuser oder körniger Form in Zellen vor und braunrote Hämatoidinkristalle inner- und außerhalb von Zellen, endlich unveränderte rote Blutkörperchen, gelegentlich deutlich um ein Gefäß angeordnet. Letztere sind die mikroskopischen Spuren jüngst vergangener Blutungen, die wir schon früher bei makroskopischer Betrachtung hatten erkennen und erklären können. Das Nebeneinander all der verschiedenen Pigmente in der vascularisierten Neomembran ist, wie die weitere Erörterung und Untersuchung unseres Falles ergeben wird, nur zu verstehen bei der Annahme, daß solche Nachblutungen auch früher schon zu verschiedenen Perioden stattgefunden haben. Das Pigment ist, worauf schon die Farbenunterschiede hinweisen, in den unteren Schichten der neuen Membran, die zugleich dichter, straffer und parallelfaserig sind, reichlicher als in der oberen, lockerer und unregelmäßig gewebten. Die Gefäße treten unten in großer Zahl aus den der Dura aufliegenden Zweigen der Arteriae meningeae in die Neomembran ein, immer in sehr schräger Richtung, der Dura fast parallel, meist nach der Mitte des Hämatoms hin ansteigend, selten in entgegengesetzter Richtung, und verzweigen sich in horizontalen Flächen nach allen Seiten hin, sodaß auch an radiären Schnitten ganz quer getroffene Gefäße sich finden. Der Übertritt aber aus den unteren Schichten in die mehr medialen erfolgt immer sehr allmählich, größere Strecken senkrechten Verlaufs findet man unten nicht. Anders oben, in den dem Schädeldach anliegenden Teilen der Membran, wo in dem lockeren, weniger zellreichen Gewebe die Gefäße eine viel unregelmäßige, baumartige Verzweigung haben. Ihre Zahl ist entsprechend der geringen Proliferationsfähigkeit des Knochens geringer, selten trifft man grade eine Eintrittsstelle eines Gefäßes in die obere Membran, öfter aber kann man aus einem Wirbel von Fasern und Zellen, der senkrecht zur Oberfläche steht, den Verlauf des nicht mehr getroffenen Gefäßes erraten. An Schnitten

aus entkalkten Knochen mit anhängenden Hämatomfetzen kann man denn auch sehen, daß Gefäße aus dem Knochen heraus in die Neomembran überreten, um hier ihre Zweige nach den verschiedensten Richtungen auszuschicken.

Die Gefäße sind meist weite Capillaren, nur die weiteren in den äußeren Schichten lassen eine Art Adventitia erkennen. Ihr Inhalt ist meist rotes Blut, nicht selten aber findet man auch in ihnen meist wandsständige Anhäufungen von farblosen, runden, großkernigen Zellen, entweder neben deutlichen oder mehr oder weniger zerfallenen, mit Fibrinfaserchen durchflochtenen roten Blutkörperchen oder auch allein das Lumen ausfüllend; offenbar handelt es sich hier um Endothelwucherungen von Gefäßen, deren Inhalt stagniert.

Eine gegenseitige gesetzmäßige Beziehung zwischen der Anordnung der Gefäße und des Pigments kann ich nicht finden; letzteres ist ganz gleichmäßig verteilt außer in einer ca. 4 mm langen, vom Rande etwas entfernten Strecke mancher Schnitte, die eine Zusammensetzung aus abwechselnd pigmentarmen und pigmentreichen, den beiden Oberflächen parallelen Schichten, im ganzen etwa acht, zeigte; hier lagen die Gefäße meist in den pigmentierten Schichten. Die erwähnte straffe, geschichtete Zusammensetzung der unteren Teile ließ die Möglichkeit zu, durch Abziehen dünne Flächen zur Untersuchung zu gewinnen. Auf diesen erkannte man das Grundgewebe als ein äußerst wirres Geflecht von feinen Fäserchen, von Gefäßen in allen Richtungen durchzogen und durchsetzt von pigmenthaltigen und pigmentfreien Zellen, teils rundlicher, teils ziffliger Gestalt. Die stärker pigmentierten Zellen haben bald große, dunkel färbbare, bald bläschenförmige Kerne, an den weniger oder garnicht pigmentierten kann man sehr verschiedene Formen sehen: sehr große Zellen mit mehreren langen, zipfelfigen und fadenförmigen Ausläufern, in denen sehr große, wurst- und knollenförmige Kerne sich kaum mehr durch die Färbung mit Haemalaun vom Protoplasma abheben lassen, und andere, wo das Protoplasma wenigstens im Zellkörper, nicht in den Ausläufern, durch Hämalaun eine ganz matte Färbung annimmt, sodaß man einen Kern überhaupt nicht mehr von ihm unterscheiden kann. Solche Zellen sind schon von Langhans,² Auerbach³ und Bleibtreu⁴ angeführt worden, ohne daß von ihnen eine Deutung gegeben worden wäre. Oft liegen in diesen großen, zipfelfigen Zellen Mengen von runden farblosen Pünktchen. Auch ganz ungefärbte zellähnliche Gebilde mit Kern und Kernkörperchen habe ich zwischen gut gefärbten Zellen gefunden.

Gegen die Dura ist die Neomembran, wie schon makroskopisch erkennbar, im allgemeinen scharf abgesetzt, oft sogar abgehoben, und anscheinend nur da, wo das stark gewucherte zellreiche adventitielle Gewebe eines Duragefäßes getroffen ist, besteht eine breitere Verbindung zwischen Dura und Hämatom. Das Gewebe der Dura zeigt sonst keine Zellwucherung, die Zellen in den äußeren Schichten sind dagegen deutlich pigmentiert, da wo das innere Hämatom liegt, auch die der innersten Schichten,

und gelegentlich findet man mitten in der Dura in der Nähe eines Gefäßes ebenfalls pigmentierte Zellen, wohl als Spur einer sonst resorbierten kleinen Blutung.

Nachdem die Neomembran eine Dicke von etwa 3 mm erreicht hat, beginnt sie sich in eine obere und untere Haut zu teilen, die den Rest des Blutergusses zwischen sich fassen. Die beiden Membranen zeigen die schon erwähnten Verschiedenheiten, die untere ist derber, pigmentreicher, parallelfaserig, 0,5 bis 1,2 mm dick, die obere 0,5 bis 2 mm dick, lockerer, pigmentärmer; beide enthalten außer den pigmentierten noch pigmentfreie Zellen, das Zwischengewebe ist in beiden in den älteren Teilen deutlich faserig, in den jüngeren mehr homogen, überall ungefärbt.

Bevor ich an die Untersuchung der noch nicht fertig organisierten Teile des Hämatoms gehe, dürfte sich ein kurzer Überblick über unsere Kenntnis der Blutpigmentbildung empfehlen. Man kennt zwei sichere, in Blutergüssen auftretende Abkömmlinge des Hämoglobins (Hgb), 1. das eisenfreie Hämatoidin (Htd), das diffus, körnig oder in der Form der Virchowschen Htd.-Kristalle im tierischen Körper auftreten kann und bei Zerstörung durch concentrierte $H_2 SO_4$ einen schönen Farbenwechsel durch rotbraun, grün, blau, violett, rosa und gelb gibt und 2. das eisenhaltige Hämosiderin (Hsd), das ebenfalls diffus, gewöhnlich aber in Form von grünen, gelben oder rotbraunen Körnchen verschiedener Größe auftritt. Zum Nachweis des Eisens dient bei der mikroskopischen Untersuchung die bekannte Farbenreaktion mit Ferri- oder Ferro-Cyan-Kalium und Salzsäure oder die grüne bis schwarze Färbung nach Zusatz von Schwefelammonium. Beide Reaktionen sind bei organischen Verbindungen nur locker gebundenes Eisen anzugreifen und nachzuweisen imstande, sie versagen nicht nur z. B. bei Hgb. und den Eisennucleiden der Leber, sondern oft auch bei Verbindungen, die relativ wenig kompliziert sind, z. B. den Eisencyaniden. Da auch Hämatin (Ht), der gefärbte eisenhaltige Bestandteil des Hgb, keine der beiden Fe.-Reaktionen gibt, ist es nicht wunderbar, daß es auch Blutpigmente gibt, die eisenhaltig sind und doch nicht reagieren. Nach den Versuchen von Schmidt⁶ tritt bei der Hsd-Bildung sogar regelmäßig zuerst ein äußerlich nicht sicher von dem späteren fertigen Hsd unterscheidbares Stadium ein, in dem das Fe noch so fest gebunden ist, daß es mikrochemisch sich

nicht nachweisen läßt; diese sicher eisenhaltigen Blutpigmente nur darum nicht Hsd zu nennen, weil wir ihren Eisengehalt mit zwei nicht gleichwertigen und mangelhaften chemischen Reaktionen nicht demonstrieren können, scheint mir nicht berechtigt. Jedenfalls darf man nicht vergessen, wie das so oft in Arbeiten über Blutpigmente geschieht, daß es grünes, gelbes, rotes und rotbraunes eisenhaltiges Blutpigment gibt ohne Eisenreaktion, und daß unter Hsd nicht ein bestimmter chemischer Körper verstanden wird. Es ist darum zweckmäßig, nicht von dem Hämosiderin, sondern von den Hämosiderinen zu sprechen, und ein I. noch nicht reagierendes Stadium von dem II. Stadium mit positiver Eisenreaktion zu unterscheiden, die ich der Kürze wegen Hsd I und Hsd II nennen möchte; jedes der beiden Stadien kann wieder verschiedene chemische Verbindungen in sich begreifen. Aus dem Hsd II entsteht endlich im Laufe der weiteren Entwicklung eine dritte Art von Blutpigment, wie ebenfalls von Schmidt gezeigt, das dunkelbraun bis schwärzlich ist und keine Eisenreaktion mehr gibt; daß dieses Pigment eisenfrei ist, ist wahrscheinlich, aber nicht bewiesen. Die schon erwähnten ebenfalls nicht reagierenden Eisennucleide der Leber entstehen wahrscheinlich auf synthetischem Wege; auch im Darm wird, wie Cervello (cit. L. Nathan, 25) nachgewiesen, anorganisches Eisen an vorhandenes Eiweiß gebunden in dieser nicht reagierenden Verbindung resorbiert. An die Möglichkeit, daß sich ähnliche Synthesen auch bei der Resorption von Blutergüssen und Blutpigment im Gewebe abspielen, muß man also immerhin denken. v. Recklinghausen hat für diejenigen wirklich eisenfreien körnigen Blutpigmente, die kein Htd sind, den Namen Hämfuscin eingeführt; es ist aber noch strittig, ob alle die von ihm dahin gezählten Pigmente wirklich dem Blutfarbstoff entstammen oder zum Teil den Proteinochromogenen, die aus Eiweiß durch Pankreasverdauung gewonnen werden können und nach Nencki Muttersubstanzen für eine Reihe tierischer Farbstoffe sind, darunter auch das Hämatin. Daß man aus diesem Grunde und besonders wegen der Unsicherheit des Nachweises der Eisenfreiheit mit der Verwendung des Namens Hämfuscin vorsichtiger sein muß

als bisher, werde ich am Ende der Arbeit noch kurz erläutern.

Welches sind nun die Beziehungen des Htd und der Hsd-ne untereinander und zum Hgb und welches sind die Bedingungen ihrer Entstehung im Organismus? Man kann diese Fragen nicht behandeln, ohne die Ergebnisse der physiologischen Chemie über die Zusammensetzung des Hgb und seiner Stoffwechselprodukte und die heutigen Anschauungen betreffs der Gallenfarbstoffbereitung in der Leber zu berücksichtigen, wie das schon Virchow in jener viel citierten Arbeit getan hat, soweit die damaligen Kenntnisse reichten.

Hgb ist die Verbindung eines Eiweißkörpers mit dem Farbstoff Hämatin, der wahrscheinlich die Formel $C_{32}H_{32}N_4O_4Fe$ hat.²⁰. Aus Ht läßt sich künstlich Hämatoporphyrin darstellen, das dem Htd isomer, vielleicht mit ihm identisch ist, und andererseits entsteht aus Ht in der Leber Bilirubin, das dem Htd und Hämatoporphyrin wahrscheinlich isomer, nach Neumeister sogar mit dem Htd identisch ist. Alle drei haben die Formel $C_{16}H_{18}N_2O_3$, sind also eisenfrei und können entstanden gedacht werden durch Halbierung des Ht, Ausscheidung des Fe und Aufnahme von H_2O . Quincke⁵ nennt in seiner bekannten Arbeit über den Icterus das Htd in Blutextravasaten einfach Gallenfarbstoff.

Daß schon Virchow auf Grund des in verschiedenen Fällen und bei Einwirkung verschiedener Säuren verschieden verlaufenden Farbenwechsels angenommen hat, daß es verschiedene „Hämatoidine“ gebe, und daß diese Ansicht seitdem durch den Nachweis der leichten Veränderlichkeit der Gallenfarbstoffe, durch die Verschiedenheit des Hgb nicht nur bei verschiedenen Tierarten, sondern auch bei verschiedenen Individuen und durch andere chemisch-klinische Erfahrungen Bestätigung und Erklärung gefunden hat, sei nur beiläufig erwähnt.

Sucht man unter Berücksichtigung der chemischen Zusammensetzung des Hgb, Ht und Htd die Frage zu beantworten, in welcher Beziehung zu ihnen die Hsd-ne stehen, so würde sich zunächst fragen, ob vor der Bildung des Hsd eine Spaltung des Hgb in Ht und Eiweiß eintritt, wie sie nach heu-

tigen Anschauungen in der Leber der Bilirubinbildung vorausgeht, oder ob Hsd direkt aus Hgb entsteht und mithin zunächst noch Eisen an Eiweiß gebunden enthält. Die gewöhnliche Form der Hsd-ne als gelbliche oder rötliche Körner kommt normal in der Leber nicht vor, auch nicht immer und ausschließlich dann, wenn man durch künstliche Plethora, wie Quincke^{7 u. 8} bei Hunden, oder durch subcutane Hgb-Injektionen, wie das Schurig⁹ bei Kaninchen und Laspeyeros¹⁰ bei Tauben und Enten getan, die Leber mit Hgb überschwemmt. Quincke fand neben orangeroten viel farblose und grünliche, Laspeyeros und Schurig meist farblose körnige Fe-Verbindungen mit positiver Reaktion, von denen in menschlichen Blutergüssen noch nie etwas erwähnt ist.¹⁾ Andererseits wurde Htd-Bildung im subcutanen Bindegewebe von Laspeyeros vermisst, von Quincke bei Hunden in subcutanen Blutergüssen regelmäßig gefunden, während für die menschliche Pathologie keine genügenden Erfahrungen vorliegen. Es bestehen also auch sinnvoll der Htd-Bildung, wie Quincke an weiteren Beispielen erläutert, Unterschiede zwischen den Vorgängen in der Leber und denen im Gewebe, und wir dürfen beide nicht ohne weiteres zu einander in Parallele stellen, und Erfahrungen aus Tierversuchen nicht auf den Menschen übertragen. Wenn also auch in der Leber, trotz der angenommenen Entstehung des Bilirubins aus Ht, das vom zerlegten Ht stammende Eisen stets an Eiweiße bald lockerer, bald fester gebunden auftritt, so folgt daraus doch nicht, daß es auch in Blutergüssen eweißhaltige Hämosiderine gibt; denn jene Eisen-Eiweiße der Leber entstehen nach heutiger Annahme wahrscheinlich durch Synthesen, die in Hämatomen vorläufig nicht bestimmt nachgewiesen sind. Übrigens scheint mir mit der Annahme, daß in der Leber das Bilirubin immer aus dem Ht und nie direkt aus Hgb entsteht, ein experimentelles Ergebnis von Schurig schwer vereinbar. Schurig hat nämlich gefunden, daß in seinen Versuchen Fe in der Leber erst nach etwa 3 Tagen nachweisbar wurde, während die vermehrte Bilirubin-Ausscheidung schon nach 10

¹⁾ Die Bemerkung von Neumann, dieses Archiv 111 S. 26 kann nicht sicher auf menschliche Hämorrhagien bezogen werden.

bis 12 Stunden eingetreten war (s. b. Schurig S. 52). Erfolgte die Bilirubinbildung nur aus Ht, so müßte, da Bilirubineisen, der nach Abspaltung des Bilirubin-Moleküls vom Ht übrigbleibende Rest, positive Eisenreaktion gibt, gleichzeitig mit der vermehrten Bilirubinausscheidung in der Leber bei jenen Versuchen mikrochemisch nachweisbares Eisen auftreten. Da das, wie gesagt, nicht der Fall ist, muß wohl unter pathologischen Verhältnissen auch auf einem direkteren Wege aus Hgb Bilirubin abgespalten werden können.

Derselbe Gedankengang führt uns zu der Annahme, daß es auch eiweißhaltige Hsd-ne gibt, denn in Blutgerinnseln findet man, wie Neumann¹¹ hervorhebt (S. 23) und auch mein Präparat lehrt, nicht selten Htd vor dem Stadium positiver Eisenreaktion. Damit ist aber natürlich nicht gesagt, daß alles Hsd I Eiweiß enthält; es könnte als Hsd I auch z. B. das Ht auftreten, aus dem sich erst bei weiterer Zerlegung Htd bilden kann. Die Betrachtung der sich oft schroff entgegenstehenden Anschauungen über den tatsächlichen Ablauf der Pigmentbildung lehrt, daß in der Tat mehrere Wege zum Ziel führen, und daß Verallgemeinerung eines Modus nur verwirren kann.

Perls¹² hatte behauptet, daß aus Hgb oder Ht zuerst durch lockerere Umlagerung des Fe das Hsd II und aus diesem erst Htd entstehe, und auch Virchow hatte Htd für eine spätere Bildungsstufe des Blutpigments gehalten, zumal es ihm gelungen war, die Htd-Reaktion an einem vorher nicht reagierenden Blutpigment künstlich durch Behandlung mit starker Kalilauge hervorzurufen. Hsd kannte Virchow, als er seine große Arbeit über Pigmente schrieb, noch nicht, weil die mikrochemische Eisenreaktion noch nicht entdeckt war und die Htd-Reaktion stellte er meist an sehr gemischten und vorher chemisch behandelten und veränderten Pigmenten an. In seinem Fall IX hat er z. B. aus schwarzem körnigem Darmpigment, an dem er zunächst keine Htd-Reaktion erhielt, durch Kochen mit Kalilauge glänzende gelbrote, fast kristallinische Körner dargestellt, die jetzt Htd-Reaktion gaben. Er hat damit allerdings nachgewiesen, daß Pigmente, die dem Hsd äußerlich ähnlich sind, einen dem Htd verwandten Bestandteil fest gebunden enthalten können, der sich künstlich aus seinen Verbindungen befreien läßt; aber daß das auch im lebenden Körper vorkommt oder gar die regelmäßige Bildungsweise des Htd ist, ist damit natürlich nicht bewiesen. Ebensowenig beweisen das die von Mühlmann¹³ zur Stütze der Virchowschen Anschauung verwandten Beobachtungen über chemische Veränderungen der Pigmente bei der Leichenzersetzung. Mühl-

mann hat gefunden, daß die Pigmente der Arachnoides oft von Anfang an oder auch erst bei einfacher Aufbewahrung im Zimmer nach Stunden oder Tagen Eisen- oder Gallenfarbstoff-Reaktion geben, aber nur vorübergehend. Dabei trat an Mühlmanns Präparaten die Htd-Reaktion meist erst nach dem Verschwinden der Fe-Reaktion auf, und Mühlmann schließt daraus, daß Gallenfarbstoff sich regelmäßig erst aus Hsd bilde. Er stützt sich bei seinen Schlüssen für die Vorgänge im lebenden Körper außer auf Virchow auf die oben mitgeteilte Beobachtung von Schmidt, daß die Eisenreaktion am Pigment im Alter schwindet; allein Schmidt hat dieses altersveränderte Hsd garnicht für Htd gehalten, er erwähnt keine Htd-Reaktion an diesem Pigment und auch sonst nicht bei seinen Versuchen, deren Verhältnisse der Entstehung von Hämatoidin in fester Form nicht günstig waren. Mühlmann hat Schmidt in diesem Punkt offenbar mißverständlich, jedenfalls hat er nicht bewiesen, daß im lebenden Körper sich aus Hsd Htd bildet; immerhin hat er die alte Virchowsche Erfahrung, daß sich aus Blutpigment bisweilen Htd künstlich darstellen läßt, bestätigt und erweitert und man darf darum gewiß nicht, wie das Neumann tut, bestreiten, daß nicht auch im lebenden Gewebe Hämatoidin aus Hämosiderin sich bilden kann. Der einzige Weg der Entstehung des Htd, wie Mühlmann will, ist dieser aber jedenfalls nicht.

Eine weitere Stütze für die Möglichkeit, aber wieder kein Beweis für die intravitale Bildung von Htd aus Hsd ist die Beobachtung von Broviez,¹⁴ der Hsd II eines Melanosarcoms mit 25 p. C. Salzsäure behandelt und damit Entfärbung unter Sichtbarwerden einer hyalinen Grundsubstanz erhalten hat. In dieser Grundsubstanz hat er unter seinen Augen typische Htd-Kristalle entstehen sehen und schließt daraus, daß in dem Hsd II das Eisen in einer losen Verbindung mit Htd sich befunden habe, aus der es durch die Säure befreit worden sei.

Daß nicht notwendig das Htd erst aus Hsd entsteht, hat Neumann mit der schon erwähnten Tatsache begründet, daß ganz gewöhnlich in größeren Blutergüssen sich Htd-Kristalle bilden, ehe Hsd vorhanden ist. Er schließt aus dieser Tatsache weiter, daß nicht notwendig, wie von anderen behauptet, Htd und Hsd nebeneinander durch Spaltung des Hgb entstünden, ja er geht soweit, zu sagen, Htd und Hsd haben garnichts miteinander zu tun, beide haben ganz verschiedene Entstehungsbedingungen, die einander geradezu entgegengesetzt sind; Hsd entsteht nämlich nur, wenn Hgb von lebenden Zellen oder wenigstens lebendem Gewebe aufgenommen wird, Htd dagegen, wenn Hgb einfach außerhalb lebenskräftigen Gewebes zersetzt wird, wenn es der Einwirkung des letzteren entzogen ist, also z. B. im Innern großer Blutergüsse, ja sogar in fäulnisfrei aufbewahrtem Blut außerhalb des Körpers. In totfaul geborenen menschlichen Früchten hat er massenhaft Htd-Kristalle gefunden, aber vergeblich nach Hsd gesucht.

Allein eine solche Trennung der Htd- und Hsd-Entstehung ist nach

den obigen chemischen Auseinandersetzungen unmöglich; denn da bei Htd-Abscheidung aus Hgb doch ein eisenhaltiger Rest übrig bleibt, muß doch auch bei Neumanns Präparaten neben dem Htd ein Hsd vorhanden gewesen sein, nur war es nicht in körniger Form, sondern diffus und hat die mikrochemische Fe-Reaktion noch nicht gegeben. Das Htd, das anfangs auch diffus war, wie das Hsd, ist seiner starken Neigung zur Kristallbildung gefolgt, das Hsd aber, das weniger oder kaum zur Kristallbildung neigt, ist diffus geblieben, zumal wenn keine lebenden Zellen vorhanden waren, in deren Leib die Umwandlung in Körner schneller erfolgt als extracellulär. Neumann nimmt an, daß nicht nur die Htd-Bildung, sondern auch die normale Gallenfarbstoffbildung in der Leber ein rein chemischer Vorgang sei, der ohne die Mitwirkung des lebenden Gewebes erfolge. Allein wenn auch Hämatoporphyrin mit Htd identisch und mithin letzteres rein chemisch aus Hgb darstellbar sein dürfte, so ist doch noch nicht gesagt, daß nicht auch ein Einfluß des lebenden Gewebes auf die Htd-Bildung wie auf die Gallenfarbstoffbildung besteht, wie das Quincke annimmt. Quincke hat Kaninchenblut, aus dem sich im Kaninchenkörper nur selten Htd-Kristalle entwickeln, Tauben, die leicht aus ihrem eigenen Blut Kristalle bilden, unter die Haut gebracht und hat jetzt Htd-Kristalle erhalten. Ich glaube aus der Verteilung des Htd in meinem Falle, wie sich später zeigen wird, ebenso schließen zu sollen, daß hier ein Einfluß des lebenden Gewebes auf die Htd-Bildung stattfindet. Dann läge aber jedenfalls die Möglichkeit, wenn nicht Wahrscheinlichkeit nahe, daß dieser Einfluß in der Zelle sich ähnlich äußerte, wie außerhalb derselben, und mithin hier wie dort dieselben Stoffwechselprodukte des Hämoglobins lieferte, daß also, entgegen Neumanns Ansicht, Htd auch in Zellen sich aus Hgb bilden könne. Auf die mancherlei dagegen erhobenen Einwände und ihre Erklärung und Widerlegung komme ich noch zurück.

Schon Virchow hatte die Ansicht ausgesprochen, daß das Hgb, einerlei ob in Gewebszellen oder außerhalb, ob gelöst oder nicht, immer dieselben Umwandlungen zu Pigment durchmache. Allein er sprach den Zellen einen aktiven Einfluß auf die Pigmentbildung überhaupt ab. Quincke wich in letzterem Punkt von Virchow ab, nach ihm können die Zellen Htd bilden, extracellulär aus gelöstem Hgb und aus roten Blutkörperchen, intracellulär aber nur aus diffusem Hgb, während hier die roten Blutkörperchen, die er sogar von fixen Bindegewebszellen aufgenommen werden ließ, zu Hsd werden. Neumann schrieb den Zellen einseitig nur die Fähigkeit zu, Hsd zu bilden, die Htd-Bildung sollte auf einfacher chemischer Umsetzung beruhen und gerade nur da eintreten, wo Hgb der Zellwirkung entzogen ist. Er stützt sich auf v. Recklinghausen,¹⁵ der im fäulnisfrei aufbewahrten Froschblut, und auf Hauser,¹⁶ der in fäulnisfrei im Brutschrank liegenden tierischen Organen nach einigen Tagen oder Wochen „neben langen, nadelförmigen Fettkristallen auch ockerfarbenes amorphes Pigment, selten rotgelbe Htd-Kristalle gefunden“ hat. Allein v. Reckling-

hausen selbst hatte diese Htd-Bildung überlebenden Leukocyten zugeschrieben und auch in Hausers Fällen haben sich, wie aus der fettigen Degeneration der Parenchymzellen hervorgeht, nekrobiotische Vorgänge abgespielt, und bei ihm waren die Htd-Kristalle seltener als die amorphen ockerfarbigen Pigmente, wahrscheinlich Hsd I. Ein Einfluß überlebender Zellen ist also auch in diesen Hauserschen Organen nicht ausgeschlossen.

Wie gesagt, muß ich mit Quincke einen aktiven Einfluß der Zellen auch auf die Htd-Bildung annehmen, und mit Virchow, daß die Aufnahme und die Form der Aufnahme des Hgb in Zellen die Art der Pigmentbildung nicht entscheidend beeinflußt. Wenn man trotzdem in lebenskräftigen Zellen so selten Htd findet im Verhältnis zur Häufigkeit des Hsd in Zellen und des Htd außerhalb derselben, so erkläre ich das, wie ich später noch genauer begründen werde, einmal damit, daß die Zellen das Htd viel rascher auflösen und ausscheiden als das Hsd, und ferner hat eine von Minkowski und Naunyn¹⁷ bei Experimenten an Vögeln gefundene Tatsache vielleicht auch eine Bedeutung für die menschliche Pathologie. Minkowski und Naunyn vermißten zuerst in ihren Experimenten neben dem Hsd eine entsprechende Menge von Gallenfarbstoff und fanden nach längerem Suchen, daß dieser Gallenfarbstoff als Biliverdin in den Leukocyten enthalten gewesen und darum bei der Alkoholhärtung der Organe gelöst worden und verschwunden war. Sie härteten die Organe in Sublimat und fanden nun reichlich Gallenfarbstoff. Daß auch in lebenden menschlichen Geweben bei Vorhandensein von genügendem Sauerstoff Bilirubin in Biliverdin verwandelt wird, ist von vornherein wahrscheinlich, da Bilirubinlösungen schon beim Stehen an der Luft, besonders bei alkalischer Reaktion, sich durch O-Aufnahme in Biliverdin verwandeln. Jedenfalls liegt darin eine neue Mahnung, von Präparaten, die auf intravitale Blutveränderungen untersucht werden sollen, wenn möglich einzelne Stücke nebeneinander verschiedenen Härtungs- und Einbettungsmethoden zu unterwerfen. Ich habe das leider nicht getan und muß darum leider auch auf die Behandlung der Biliverdinfrage verzichten.

Indem ich mich jetzt zur Untersuchung des noch nicht organisierten Hämatomteiles wende, halte ich es für zweckmäßig, von der Mitte nach dem Rande hin, von den noch

wenig veränderten Teilen zu den bereits der Organisation verfallenden oder verfallenen fortzuschreiten und so gewissermaßen der geschichtlichen Entwicklung Schritt für Schritt zu folgen.

Daß makroskopisch das Centrum noch seine ursprüngliche dunkelrote Thrombusfarbe bewahrt hatte, habe ich schon erwähnt; nach außen hin verwandelt sie sich allmählich ins graugrüne und schließlich graubraune, dem in der unteren Membran das Braun folgt. Dünne Schnitte aus dem Centrum haben bei auffallendem Licht schön die leuchtendrote Blutfarbe, bei durchfallendem eine grüne Farbe, die dann nach außen hin den oben beschriebenen Wechsel erleidet, der an den Farbenwechsel manches welkenden Laubes erinnert. Bei mikroskopischer Betrachtung des Schnittes mit starker Vergrößerung besteht das Centrum beinahe nur aus fast stets runden, grünen, anscheinend homogenen Blutkörperchen, die ihre runde Gestalt einer in feinen Maschen sie umschließenden hyalinen Substanz verdanken, die ebenfalls grün, bei ungenauer Einstellung durch Lichtreflex von den Seiten der kugeligen Blutkörperchen eine leuchtend rote Farbe annimmt. Außerdem findet sich schon in den noch schön roten Teilen Pigment, und zwar einmal als spärliche, ganz kleine, meist einzeln zerstreute, selten zu Häufchen versammelte Htd-Kriställchen, und dann als gelbe bis braune Pigmentklümpchen, an Durchschnitt etwa 10 mal so groß als eines der danebenliegenden Blutkörperchen, meist von einem hellen Hof umgeben. Bei ganz starker Vergrößerung lassen diese Pigmentblutungen diffuses gelbbraunes, körniges grünes oder gelbes Pigment und auch bisweilen Htd-Kristalle erkennen und außerdem kleine Gruppen von gelbbraunen, runden Blutkörperchen, die am deutlichsten werden, wenn längeres Verweilen in absolutem Alkohol die übrigen Teile der Pigmentklümpchen und die umgebenden roten Blutkörperchen etwas entfärbt hat. Manche dieser Pigmentklümpchen lassen einen strahligen Bau erkennen mit einem oder mehreren Centren und erinnern so an die sternförmig angeordneten Fettsäurekristalle, die man im Fettgewebe, besonders nekrotischem, oft beobachten kann. Dieser strahlige Bau, ferner die hellen Höfe um die einzelnen Pigmentklümpchen mitten in dem sonst so dichten Hämatom und endlich das Fehlen erhaltener Leukocyten im Centrum des Gerinnsels legen die Vermutung nahe, daß diese Ansammlungen verschiedener Pigmente an Stellen liegen, wo Häufchen fettig degenerierter weißer Blutkörperchen, die in älteren Blutgerinnseln wiederholt beobachtet und beschrieben sind, zugrunde gegangen waren. Schon die Farbe der Klümpchen und ihre gänzliche Unempfänglichkeit für Eosin zeigen, daß sie nicht aus chemisch unverändertem Hgb. bestehen. Die Fe-Reaktion fällt immer, ebenso die Htd-Reaktion, außer an den charakteristischen Kristallen, stets negativ aus, es dürfte sich also in den gelben und gelbroten Pigmentkörnern um noch nicht fertiges Hsd, ein Hsd I handeln.

Es würde sich nun fragen, ob die hier wahrscheinlich abgestorbenen

Leukocyten aktiv oder passiv die Ursache der Pigmentablagerung gewesen sind. Es wird sich später herausstellen, daß in den äußeren Teilen des Hämatoms die eingewanderten lebenden Leukocyten einen starken Einfluß auf die Pigmentbildung jedenfalls nicht haben. Da aber alle Blutpigmente in einer flüssigen Vorstufe auftreten können, aus der sie in Zellen oder außerhalb von ihnen in körnige oder kristallinische Form übergehen können, und da von gelöstem Htd und anderen gelösten Blutpigmenten bekannt ist, daß sie in totes Gewebe und Fett besonders leicht eindringen, so muß man gewiß daran denken, daß auch hier die Pigmentanhäufung an der Stelle zerfallender Leukocyten teilweise ein passiver Vorgang ist, daß Pigmente gelöst in das absterbende Protoplasma gelangen und sich dann zu körniger oder kristallinischer Form verdichten. Schmidt (S. 434) nimmt in absterbenden Zellen den umgekehrten Vorgang an, nämlich eine Auflösung vorher körnigen Pigmentes; wie mir scheint, ohne die eben erörterte Möglichkeit genügend zu berücksichtigen. Er verfällt in diesen Fehler, weil er beobachtet zu haben glaubt, daß das Hgb bei der Pigmentbildung stets ungelöst direkt in die gelben Hsd-Körper übergehe. Seitdem ist auch durch Experimente die alte Virchowsche Ansicht sichergestellt, daß auch aus gelöstem Hgb durch Tätigkeit der Zellen sowohl außerhalb letzterer als auch in ihnen diffuses und körniges Hsd gebildet werden kann. Schmidts Experimente an der Kaninchelunge waren offenbar wegen des lebhaften Saftstroms für den Nachweis gelöster Pigmente, speziell des Hsd II, außerhalb von Zellen nicht günstig, und so mag es sich erklären, daß er nirgends diffuses Hsd außerhalb von Zellen gefunden hat, weder als Vorstadium noch als Lösung der körnigen Hsd-ne.

Ich erkläre mir also die Entstehung der centralen Pigmentklümpchen so: Gelöstes Hgb wird durch den bis ins Innere des Hämatoms reichenden Einfluß lebender Zellen, hauptsächlich der epithelioiden am Rande des Gerinnsels, weniger der Leukocyten, in Htd und Hsd I verwandelt, beide dringen gelöst in das abgestorbene oder absterbende Protoplasma der Leukocytenhaufen ein und schlagen sich teilweise in ihnen nieder, das Htd in Kristallen, Hsd körnig, wobei ihre Anordnung durch die Fettsäurenadeln beeinflußt wird.

Betrachtet man am Zupfpräparat etwas genauer die einzelnen roten Blutkörperchen des centralen Hämatoms, so stellen sie sich der überwiegenden Menge nach heraus als rundliche, matt grünliche Scheiben mit verschwommener Punktierung des Inneren und deutlich hervortretendem, nicht ganz glattem Rande, dem helle, meist sehr kleine, bisweilen zu Ketten aneinander gereihte Körnchen, 1 bis 3 bis 6 anliegen. In manchen Scheibchen sind einzelne Körper etwas größer, glänzender, eckig und treiben dann den Rand etwas vor, sodaß viele Scheibchen eine fein-

höckerige Maulbeerform bekommen; je größer die Körner, umso deutlicher grünlich sind sie. Sie befinden sich im Zupfpräparat tagelang in lebhafter Molecularbewegung innerhalb der Scheibchen, letztere erschütternd und in ihrer Gestalt verändernd, gelegentlich so stark, daß längere schmale Ausläufer an den Scheiben, selbst des gehärteten Präparates entstanden, die dem Abreißen nahe zu sein schienen. Die Größe der Scheibchen ist sehr verschieden. Zunächst ist selbstverständlich, daß sie am Zupfpräparat, wo sie zum größten Teil wieder Scheibenform annehmen, größer im Durchmesser erscheinen als im Schnitt, in dem sie sich gegenseitig zur Kugelform zwingen. Am Zupfpräparat haben die größeren, an Zahl überwiegenden, etwa $\frac{3}{4}$ vom Durchmesser eines roten Blutkörperchens, die kleinsten sind kaum mehr als Scheibchen erkennbar, sehen fast aus wie kleine Körnchen; gerade sie befinden sich in besonders lebhafter Molecularbewegung. Wie die Größe der Scheibchen und Körner, so schwankt auch die Farbe, die in manchen ganz fehlt; eine gesetzmäßige Beziehung zwischen Größe und Farbe besteht aber nicht.

Ist so schon neben der überwiegenden Form der grünlichen runden Scheibchen eine beliebig große Zahl von Übergangsbildern gegeben durch verschiedene Grade der weiteren Verkleinerung und Entfärbung und Körnelung, so fehlen auch nicht die verschiedensten Übergangsformen von den Scheiben nach der entgegengesetzten Seite ihrer Entwicklung, ihrem Entstandensein aus biconcaven roten Blutkörperchen. Es sind als Zeugen der ältesten Vergangenheit der Scheiben noch wohlerhaltene rote oder grüne biconcave Blutkörperchen mit ganz homogenem Inhalt und glattem Rande da; in anderen noch nicht entfärbten biconcaven Scheiben findet man einzelne hellgrüne Körner, ähnlich den beschriebenen, in wieder anderen teilweise Entfärbung, und zwar entweder so, daß das Hgb einen schmalen Ring am Rande oder um das Centrum, mit Entfärbung des Randes, bildet, oder das Hgb ist ganz unregelmäßig verteilt, bald mit einer verschwommenen Stelle am Rande, als habe die Entfärbung einseitig hier angegriffen, bald mit scharfer Begrenzung der unregelmäßigen gelappten oder knolligen Figur, als sei das Hgb oder der Rest von ihm zu diesem tropfenartigen Gebilde zusammengeflossen; endlich sind auch scharfrandige, ganz farblose homogene Scheibchen von der Größe eines der beschriebenen gekörnten vorhanden.

Zeigen alle die bisher beschriebenen Formen verschiedene Arten und Stufen der Entfärbung der roten Blutkörperchen unter gleichzeitiger Schrumpfung, so fehlen andererseits nicht die Zeugen einer Schrumpfung ohne entsprechenden Verlust der Farbe: maulbeerförmige und stechapfelförmige grüne Körperchen und homogene dunkelgrüne Kügelchen verschiedener Größe, bisweilen noch umgeben von einem farblosen Randring, In manchen hat auch der Farbstoff die oben schon an den gelben und braunen großen Pigmentklümpchen gefundene Veränderung durchgemacht; es kommen glattrandige noch grünliche Scheibchen vor, die einzelne braune

Körner enthalten, dann große und kleine biconcave braune Scheibchen und kleine braune Kugeln, Formen, die Arnold unter dem Mikroskop in der Froschzunge hat entstehen sehen.

Verfolgt man die Thrombusmasse nach außen hin, so findet man die Entfärbung, Verkleinerung und Körnelung der roten Blutkörperchen allmählich immer mehr fortschreiten. Die Körner bleiben deutlich grün und werden deutlicher scharfkantig, das Fasernetz zwischen den Scheibchen wird reichlicher, ebenso das Pigment, und als neuer Bestandteil treten allmählich eingewanderte Zellen auf, zuerst überwiegend mehrkernige und einkernige weiße Blutkörperchen, dann mehr epithelioide Zellen. Die Scheibchen zeigen in den Randteilen eine noch größere Mannigfaltigkeit ihrer Formen, als im Centrum, da dort alle Stadien der Umwandlung nebeneinander und neben unveränderten biconcaven roten Blutkörperchen vertreten sind.

Unter den von mir eben angeführten Umwandlungsformen roter Blutkörperchen findet man so ziemlich alle vertreten, die man im menschlichen Blut gesehen hat und zum Teil aus roten Blutkörperchen künstlich darstellen kann; Hämoglobin-tropfen, die Schmidt ausführlich beschreibt, und bei der Pigmentbildung in seinen Versuchen an Fröschen und Kaninchensungen eine große Rolle spielen lässt, habe ich nicht genannt. Unter dem, was ich als rund gewordene rote Blutkörperchen oder Bruchstücke von ihnen aufgezählt habe, könnten sich auch solche Hgb-Tropfen finden. Allein auffallend starke Lichtbrechung und stärkeren Glanz und dunkle Farbe, die Schmidt als Unterscheidungsmerkmale für Hgb-Tropfen anführt, habe ich an keiner der kleinen Kugeln gesehen. Da nun Arnold¹⁸ und Schwalbe¹⁹ das Austreten von Hgb-Tropfen aus roten Blutkörperchen, selbst wenn sie sich, wie auch bei mir gelegentlich, in den Blutkörperchen gebildet hatten, unter dem Mikroskop in der Froschzunge nicht (oder nur ganz ausnahmsweise) gesehen haben, wohl aber die Abrundung und Schrumpfung roter Blutkörperchen und ihrer Fragmente, so scheint es mir richtiger, hauptsächlich diesen Vorgang als die Entstehungsursache der grünen Kugeln in meinem Fall anzusehen, nicht das von Hermann künstlich an roten Blutkörperchen von Fröschen und Tritonen hervorgerufene Austreten von Hgb in Tropfenform. Schließlich kommt nicht viel darauf an, nur der Vollständigkeit wegen habe ich diese Frage nicht übergehen

wollen. Auch für die von Wlassow²⁴ künstlich in roten Blutkörperchen erzeugten farblosen Blutplättchen waren in meinem Fall die notwendigen Entstehungsbedingungen offenbar nicht gegeben.

Die Hauptrolle spielen in meinem Präparat die körnerhaltigen grünlichen Scheibchen, die Virchow in jener Arbeit im ersten Band seines Archivs genau beschrieben hat. Seitdem sind sie ziemlich wenig beachtet worden, sie werden in der späteren Literatur über Thromben und Blutorganisation, soweit ich sie kenne, nur von einigen kurz angeführt; nur Langhans² beschäftigt sich mit ihrer Deutung und hält sie für Globulinausscheidungen aus weißen Blutkörperchen, was sie doch in meinem Fall sicher nicht sind. Virchow hat im Gegensatz zu Ecker die Körnchen nicht immer als gefärbt und darum nicht als Hgb anerkennen wollen. Wenn ich bezüglich ihrer Farbe zu anderer Ansicht gekommen bin, als Virchow, so ist das im Hinblick auf die Überlegenheit unserer heutigen Mikroskope über die vor 55 Jahren gebrauchten leicht zu verstehen. Man könnte vielleicht einwerfen, daß die Körner erst bei der Härtung des Präparates die grüne Farbe aus diffundiertem Hgb angenommen hätten, allein dem widerspricht die auf der Formalinhärtung beruhende gute Erhaltung des Hgb in den roten Blutkörperchen und Scheibchen selbst. Auch durch postmortale Imbibition nach eingetretener Fäulnis kann man die Färbung der Körner nicht erklären, weil die Leiche infolge der auffallenden Leere des Darms verhältnismäßig wenig Zersetzung zeigte, gegen die obendrein dem Hämatom die sehr dicke Dura noch einen besonderen Schutz gewährte. Mir scheint die Farbe, die auch der Einwirkung verdünnter Kalilauge widersteht, obgleich die Körner dabei durch Quellung etwas an Glanz verlieren, ferner die große Widerstandsfähigkeit gegen alle Reagentien, die von Virchow genau untersucht ist, endlich ihre scharfkantige Form zu sagen, daß sie verwandt sind einerseits mit dem Hämoglobin, andererseits mit dem Hämosiderin, an dessen Körnern Virchow, abgesehen von der etwas anderen Färbung, dieselben Eigenschaften betont hat. Ich halte sie also für verändertes Hgb, für Hsd im weitesten Sinne des Worts.

Fragt man nach der Ursache der Hgb-Veränderung, so beweist die allmähliche Zunahme derselben nach den Randteilen hin, daß das umgebende Gewebe, die Neomembran und die eingewanderten Zellen, die chemische Umsetzung bewirken, die mit der Entfernung vom Rande abnimmt, aber jedenfalls weiter reicht als die eingewanderten Zellen. Ja sie reicht wohl bis ins Centrum, da sich auch hier schon gekörnte Scheiben und gelbe Pigmentkörner finden, aber die verschiedenen roten Blutkörperchen haben je nach ihrer verschieden großen Lebenskraft verschiedene lange widerstanden; in den am wenigsten veränderten ist das Hgb noch gelöst, in den stärker veränderten bei zunehmender Austrocknung des Hämatoms schon ausgefallen. Bei dieser Auffassung ist es nichts auffallendes, daß auch die Neigung des Hgb und vieler seiner Abkömmlinge, kristallähnliche Form anzunehmen, (wo sie Gelegenheit dazu haben), auch an den Körnern sich zeigt. Die meisten sind ja so klein, daß man auch bei Anwendung der stärksten Vergrößerungen nichts über ihre Form sagen kann; sie erscheinen als runde Pünktchen. Allein mit der Größenzunahme tritt auch ihre Scharfkantigkeit mehr hervor, und ich habe viele gesehen, die mir (mit Zeiß Oc. IV, Obj. D) bestimmt als kurze Kriställchen erschienen, deren Flächen Rechtecke oder Parallelogramme darstellten; ihre Farbe war, wie gesagt, meist grün, an manchen aber, meist in Gruppen zusammenliegenden, auch gelb und gelbbraun. An der Unterseite des Deckgläschen kann man beide Arten ziemlich unvermischt hängen finden und am schönsten und reichlichsten im eingetrockneten Zupfpräparat. Daß die Farbe der Körner weit weniger intensiv ist als die der roten Blutkörperchen, muß ich Virchow zugeben, allein dieselbe Abnahme der Farbenintensität im Vergleich mit der Hgb-Lösung fällt überhaupt an Hgb-Kristallen schon makroskopisch auf und findet sich ebenso bei manchen anderen Farbstoffen, das widerspricht also nicht der Annahme, daß die Körner dem Hgb nahe verwandt sind.

Was die Frage angeht, ob die Formalinhärtung irgend einen Einfluß auf die Bildung der Körner gehabt hat, so bin ich durch die einseitige Härtung des ganzen Präparates in

Formalin leider verhindert, eine bestimmte Entscheidung durch Vergleich mit anders gehärteten Stücken zu treffen. Wenn man aber die Beschreibungen, die Heile²¹ und Browicz²² vom Formalinpigment geben, vergleicht mit den grünlichen, später gelbbräunlichen und bräunlichen scharfkantigen Körnern meines Falles, so fällt der Unterschied in Form und Farbe sofort auf und es wird klar, daß letztere keine Formalinpigmente sind. Denn diese sind rotbraune bis braunschwarzhliche amorphe Körner. Derartige Körner finde ich auch hier und da in meinem Präparat, aber nur in verschwindender Menge; warum das, vermag ich nicht zu entscheiden; daß die zur mikroskopischen Untersuchung verwendeten Stücke nur kurze Zeit der Formalinwirkung ausgesetzt waren, mag mit Ursache sein, da die Menge des Formalinpigments von der Länge der Einwirkung erfahrungsgemäß abhängt.

Die Ähnlichkeit meiner Körner mit den von Virchow in menschlichen Organen und den von Langhans bei seinen Experimenten besonders am Meerschweinchen gefundenen ist im Gegensatz zum Formalinpigment so groß, daß an gleichartiger Entstehung kaum gezweifelt werden kann.

Daß die roten Blutkörperchen in meinem Falle gerade die vorliegenden Veränderungen durchgemacht haben, geschah mit unter dem Einfluß des Feuchtigkeitsgehaltes der Umgebung, dessen Wichtigkeit schon Virchow hervorgehoben; hier konnte anfangs wenig Resorption stattfinden und die roten Blutkörperchen verloren, wenn sie früher oder später abstarben, ihren Farbstoff zunächst teilweise an das Serum. Nachdem dies mit gelöstem Hgb gesättigt war, schied sich der Rest in den Scheiben, da von der blutgefäßarmen Umgebung anfänglich beträchtliche Exsudation ins Hämatom und Auslaugung des Hgb nicht erfolgen konnte, in körniger Form aus.

Die Mannigfaltigkeit der Formen von roten Blutkörperchen und ihren verschiedenen Zerfallsprodukten im unmittelbaren Nebeneinander, selbst im Centrum, erklärt sich leicht mit der Verschiedenheit der Lebenskraft der einzelnen kurzlebigen Erythrocyten: die weniger widerstandsfähigen sind, wie die Untersuchungen über die Blutplättchenbildung gezeigt haben, gewiß

schon im Augenblick, als sie das Gefäß verließen, zerfallen; später mag aber, besonders an Stellen und zu Zeiten, wo die fortschreitende Eindickung und Zusammendrängung eine Gestaltsveränderung der Scheiben noch nicht verhinderte, die Molecularbewegung der Körner mit zum weiteren Zerfall beigetragen haben.

Zur Betrachtung des Hämatoms zurückkehrend findet man, daß das Fibrinnetz, das im Centrum äußerst feine, je ein Scheibchen einschließende Maschen bildet, nach außen hin immer stärkere Faserzüge aufweist, am Rande dicke Balken, die untereinander durch ein reich entwickeltes Gerüstwerk verbunden sind. Ob das nach außen hin verhältnismäßig immer stärkere Hervortreten des Fibrins nur darauf beruht, daß die roten Blutkörperchen immer mehr aufgelöst und mit zur Fibrinbildung verwendet werden, oder ob zu letzterer auch Exsudation von der Neomembran her beiträgt, kann ich nicht entscheiden. Jedenfalls steht die Bildung des Fibrins in Abhängigkeit von dem umgebenden Gewebe und nicht wesentlich von den eingewanderten Zellen. Denn es findet sich schon in starken Fasern in Tiefen, in denen eingewanderte Zellen noch nicht zu sehen sind, und es findet sich nicht in stärkerem Maße da, wo gerade viel Zellen sind, Aber doch besteht eine gewisse Regelmäßigkeit seiner Verteilung. Geht man nämlich vom Centrum her nach außen, so kommt man zunächst an eine Zone, in der eine der Oberfläche parallele Streifung und sogar Zerspaltung des Präparates auffällt, letztere natürlich erst fertig geworden durch die Zerrung des Präparates bei der Behandlung, aber offenbar schon vorher angelegt. Geht man noch weiter nach außen, so kommen die ersten Fibrinfaserzüge und zwar ebenfalls mit einer gewissen Parallelität des Verlaufs, sodaß der Thrombus dadurch in concentrische Schichten abgeteilt wird. Nimmt dann das Fibrinbalkenwerk an Dichtigkeit zu, so wird diese Schichtung etwas verdeckt, besonders in der unteren dichteren Hälfte, aber man findet oben und auch unten Stellen, an denen sie sich bis an den Rand erhält und kann sich dann überzeugen, daß die Grenzlinien immer parallel der Oberfläche verlaufen. Für diese auffallende concentrische Schichtung, die ich früher schon an den organisierten Teilen des Hämatoms, besonders am Rande erwähnt habe, scheint mir ein von Casimir de Candolle¹⁾ zuerst aufgestelltes Gesetz eine befriedigende Erklärung zu geben. De Candolle hat die im lockeren Meeresufer sich findende abwechselnde Schichtung der dickeren und dünneren Sandkörner und Steine zurückgeführt auf das rythmische Anschlagen der Wellen an den Strand und hat diese Theorie experimentell begründet. Zahn hat sie zuerst auf die Schichten- und Rippenbildung in Gefäßthromben angewendet, und ich glaube, daß in unserem Fall der anschlagende Puls des

¹⁾ cit. bei Aschoff. Dieses Archiv 130.

Gehirns an dem Hämatom etwas ähnliches hervorgebracht hat und hervorbringen mußte, wie die Meereswellen am lockeren Ufer. Die Fibrinzüge sind dabei ursprünglich die lockeren Teile gewesen, in denen sich hauptsächlich der Saftstrom bewegte. Nur so erklärt es sich, wie mir scheint, daß nicht nur die Hämatoidin-Krystalle besonders reichlich in die Fibrinfasern eingeschlossen sind, sondern auch diffuses Hämatoidin und diffuses eisenhaltiges Pigment in vielen Fibrinfasern besonders reichlich enthalten ist. Stellt man die Eisenreaction nur schwach her, so tritt die erwartete Farbe an einzelnen dieser schon vorher auffallend grünen Fibrinfasern ganz deutlich auf zu einer Zeit, wo sie an dem eisenhaltigen Pigment der Membran, das nachher sehr stark reagiert, erst angedeutet ist. Die Farbe der Fe-Reaktion ist hauptsächlich diffus ausgeprägt, aber auch einzelne schon vorher durch Glanz auffallende grüne scharfkantige Körner nehmen sie stark an. Ebenso verhält es sich mit der Htd-Reaktion, die zuerst diffus an Fibrinfasern und danach erst an den Kristallen in und zwischen jenen auftritt.

Besonders die Eisenreaktion tritt so überwiegend an den Fibrinfasern auf und an Stellen, in deren Höhe noch kein eisenanzeigendes Pigment in Zellen zu finden ist, daß ich darin einen Beweis dafür sehe, daß die weit vorgeschobenen Leukocyten wenig Einfluß auf die Hämosiderin-Entwicklung haben; sonst müßte die Verteilung des Hsd II mit der der Zellen übereinstimmen und dürfte sich nicht vornehmlich an das Fibrin anschließen, zu dem die Wanderzellen in meinem Fall keine besondere Neigung haben.

Zu den Hämatoidin-Kristallen und dem diffusen Hsd II im Fibrin kommt in den äußeren Schichten des eigentlichen Hämatoms immer mehr gelbes und gelbbraunes Pigment teils diffus, teils körnig oder kristallinisch und zwar hauptsächlich in Zellen. Das körnige gelbbraune hat dieselbe scharfkantige kristallähnliche Form, wie die oben beschriebenen grünen Körnchen, und oft ist es darum von ganz kleinen Htd-Kristallen sehr schwer zu unterscheiden, wenigstens das einzelne Korn, während größere gelbbraune Häufchen nicht so leicht mit den leuchtend braunroten Htd-Kristallen verwechselt werden. Natürlich kommt auch Vermischung von Htd und Hsd in einem Körnerhäufchen oft vor.

Als selteneren Befund muß ich noch schwarze scharfkantige Schollen erwähnen, die jedenfalls teilweise aus einer Anhäufung von braunen und grünen Kriställchen bestehen. Manche größere Htd-Kristalle sind offenbar durch eine ähnliche Verschmelzung entstanden, da man in ihnen noch deutlich kleinere Körner erkennen kann und da sie bei der Einwirkung von Salpetersäure vor ihrer Auflösung in kleinere Kristalle zerfallen.

Was den letzten Bestandteil der Thrombus-Masse, die eingewanderten Zellen, angeht, so dringen sie sehr unregelmäßig, 2—3 mm tief von der Grenze der Neomembran an gerechnet, ein; die am weitesten vorgeschobenen sind ein- und mehrkernige Leukocyten, dann kommen epitheli-

oide Zellen mit ein oder zwei, höchstens drei großen bläschenförmigen Kernen dazu und dazwischen Zellen mit sehr großen, eben noch durch ihre bläuliche Farbe sich am gefärbten Zupfpräparat vom ungefärbten Protoplasma abhebenden ovalen Kernen; an der äußersten Randzone endlich bleiben fast nur epithelioide Zellen übrig. Die Zellen enthalten Pigment in verschiedenen Formen und Farben, diffuses grünes und gelbliches, körniges grünes und später grünliches, ferner kristallinisches und endlich alle Formen der zerfallenden roten Blutkörperchen bis zu gut erhaltenen Biconaven, letztere allerdings, die außerhalb der Zellen bis in die äußerste Randzone des Thrombus nicht selten, oft zu Gruppen vereinigt, zu finden sind, nur selten, sei es, daß sie nicht oft aufgenommen werden, sei es, daß sie sich in den Zellen schnell verändern. Nur die oben erwähnten Zellen mit den ganz matt färbaren großen Kernen bleiben meist frei von Pigment, enthalten aber oft Häufchen von kleinen runden, Vacuolen-ähnlichen Kreisen, vielleicht von aufgelösten Fettropfen herrührend. Der Vollständigkeit wegen erwähne ich, daß am Zupfpräparat durchaus zellähnliche, zipelige Formen vorkommen, die keinen Kern mehr erkennen lassen, wohl nekrotische Zellen.

Im Invasionsgebiet tritt anfangs eine auffallende Veränderung des Pigmentes nicht ein; ziemlich plötzlich aber, kurz ehe die Thrombus-Masse mit ziemlich scharfer Grenze aufhört, also in der fast nur von epithelialen Zellen durchsetzten Zone dicht am Gefäßgebiet, findet man sehr reichlich gelbes und gleichzeitig viel mehr als früher Htd-Pigment, beide in Zellen, beide nicht immer gemischt, sondern in einzelnen Zellen fast nur gelbe, in anderen fast nur Htd-Körnchen. Ich sage Htd-Körnchen, weil eine so deutliche kristallinische Form wie früher an dem Htd jetzt nicht mehr zu sehen ist. Die gelben Körnchen gaben in diesem Bezirk zum Teil schon Eisenreaktion, zum größeren Teil aber noch nicht.

Verfolgen wir die auffallende Erscheinung des Nebeneinanderauftretens von Htd und Hsd in ihrer weiteren Entwicklung peripherwärts in den beiden Membranen, so findet man zunächst beide noch reichlich nebeneinander; bald aber nimmt das körnige Htd stark ab und verschwindet dann ganz, während das Hsd immer brauner und grobkörniger wird und sehr starke Eisenreaktion zeigt, obschon die noch nicht reagierenden grünen und gelben, diffusen und körnigen Arten, mindestens teilweise durch die früher schon erwähnten Nachblutungen entstanden, auch in den äußersten Schichten der Membranen nicht ganz verschwinden. In den Zellen der unveränderten Dura endlich finde ich von körnigem Pigment nur noch feines, braunes, stark eisenanziegenderes, dagegen lehrt die Htd-Reaktion mit konzentrischer Schwefelsäure, daß sowohl die Dura als auch der von körnigem Htd freie äußere Teil der jungen Membranen Htd in diffuser Verteilung, besonders in manchen Gefäßen, offenbar Venen, enthält. Diese Tatsache hat nichts Auffallendes, weil es feststeht, daß gelöstes Htd schon intra vitam Fasern und Zellen des Bindegewebes diffus durchtränkt und färbt. Daß diese diffuse Htd-Imbibition in unserem Fall nicht auf Einwirkung des Alkohols

beruhen kann, habe ich schon früher bewiesen, gegen ihre postmortale Entstehung spricht, daß die weicheren und imbibitionsfähigeren centralen Teile des Hämatoms von ihr freigeblichen sind.

Mit der von Langhans² schrittweise verfolgten Erscheinung, daß das Htd mit dem Vorrücken der Organisation des Thrombus verschwindet, stimmt also mein Befund überein, auch mit der Beobachtung, die von Neumann¹¹ bestätigt wird, daß Htd-Körnchen besonders stark in der äußersten Schicht des Thrombus auftreten, nicht aber mit Neumanns Erklärung, daß Htd ohne Mitwirkung des Gewebes sich im Thrombus bilde (warum dann gerade in den äußeren Schichten hat Neumann nicht erklärt), Hsd dagegen erst im Gewebe. Betreffs des Hsd kann ich die genauere Fassung von Schmidt⁶, daß die Hsd-Körnchen erst an der Grenze der Vascularisation zum Hsd II werden, mit der geringen Einschränkung bestätigen, daß manche Körnchen schon vorher reagieren. Schmidt will die Umwandlung des Hsd I in Hsd II nur an Körnchen erfolgen lassen, gleichviel ob sie von Zellen aufgenommen werden oder nicht. Die Möglichkeit eines solchen Vorganges will ich nicht bestreiten, seiner Ausschließlichkeit widerspricht aber schon die alte Regel: corpora non agunt nisi fluida. In meinem Fall tritt Hsd II diffus auf, ehe Körner von ihm zu finden sind, und daneben diffuses Htd. Da es nun eine experimentell bewiesene und an fixen Bindegewebszellen, auch an unserer Dura, leicht zu erkennende Eigenschaft lebender Zellen ist, Farbstofflösungen in ihrem Protoplasma in Körner zu verdichten, so ist gewiß in unserem Fall, wo Htd und Hsd gleichzeitig ziemlich plötzlich als Körner in Zellen auftreten, anzunehmen, daß sie teilweise aus fertig aufgenommener Lösung in den Zellen in körnige Form gebracht worden sind. Die andere Möglichkeit, daß Hsd sowohl wie Htd zum Teil erst in den Zellen gebildet worden sind aus gelöstem oder ungelöst aufgenommenem Hgb, bleibt natürlich daneben bestehen. Bemerkenswert ist aber die in unserem Fall nicht seltene, von Quincke schon beobachtete räumliche Trennung und Verteilung von Htd und Hsd in verschiedenen Zellen, die bei der ausschließlich intracellulären Zerlegung des Hgb nicht in dem Maße zustande

kommen könnte; diese Erscheinung ist, wie mir scheint, ein interessanter Beleg für einen gewissen Individualismus der Zellen.

Die chemische Umsetzung des Hgb und seiner Abkömmlinge geht innerhalb der Zellen offenbar viel rascher vor sich, als im Thrombus, wo nur ein unmittelbarer Zelleinfluß wirksam ist; das beweist das ziemlich plötzliche massenhafte Auftreten gelben und braunen Pigmentes in der vordersten Reihe der epithelioiden Zellen und weiter die rasche Zunahme körnigen Hsd II, das beweist endlich das im Vergleich mit der Dauerhaftigkeit des Hsd II so rasche Verschwinden des Htd.

Diese in meinem Fall so auffallende Vergänglichkeit des Htd in lebenskräftigen Zellen sehe ich als den Grund dafür an, daß man überhaupt Htd fast nur in totem Gewebe findet. Die Häufigkeit seines Auftretens in nekrotischen Geweben gegenüber dem Hsd I glaube ich auf seine größere Krystallisierbarkeit zurückführen zu sollen, durch die es bei der auffallenden Farbe seiner Krystalle viel leichter zu erkennen und nachzuweisen ist, als das weniger gefärbte, diffus verteilte und chemisch indifferente Hsd I. Das Hsd ist wie gegen Chemikalien, so auch gegen die Einwirkung lebender Zellen sehr widerstandsfähig, und darum findet man es so häufig auch in lebenskräftigem Gewebe. Aber mit der Zeit wird es doch zerstört, unter Umständen mag, wie Kunkel²⁶ annimmt, nur Fe-Oxyd von ihm für kürzere oder längere Zeit übrig bleiben, unter anderen Umständen bleibt, wie in Schmidts Experimenten, wahrscheinlich nur ein eisenfreier Rest vom Hsd zurück, das Hämofuscin oder die Hfs-ne. Ob bei dem Abbau von Hsd im Körper noch einmal Htd entsteht oder wenigstens entstehen kann, ist nicht entschieden, die Möglichkeit aber ist durch Virchows, Mühlmanns und Browiczs chemische Behandlung eisenhaltigen Pigmentes nahe gelegt und aus den obigen Erörterungen über die chemische Zusammensetzung der Hsd-ne und des Htd leicht verständlich.

Hämofuscin kommt in meinem Präparat nicht vor. Man nimmt an, daß es gewöhnlich in der von Schmidt experimentell studierten Weise aus Hsd II durch Abscheidung des Eisens entsteht, z. B. in den seltenen Fällen von Hämochroma-

tose. Ich möchte aber nochmals darauf aufmerksam machen, daß man nicht jedes vom Blutfarbstoff stammende, keine Eisenreaktion gebende Pigment als Hämofuscin, mithin als eisenfrei bezeichnen darf, wie das so auffallend häufig geschieht. Wie leicht man in diesen Fehler, sei es des Denkens oder Benennens, verfällt, läßt sich wohl am überraschendsten daran erkennen, daß Schmidt selbst, der die Veränderungen der Hsdne zuerst an Experimenten klargemacht hat, in einem Referat in Lubarsch-Ostertags Ergebnissen, Bd. Ib S. 101, vom Hsd sagt: „Vor der vollen Entwicklung ist dasselbe trotz morphologischer Vollendung eisenfrei, und in denselben Zustand kehrt es nach der Periode der positiven Eisenreaktion zurück“.

Bei der Hämochromatose tritt, meist neben Hsd II der Leber, Drüsen und anderen Organen, in den glatten Muskelzellen des Darms, der Gefäße, Blase usw. und einiger anderer Zellarten nie Hsd II, sondern ein gelbrotes oder rotbraunes Pigment ohne Eisenreaktion auf, das „Haemofuscin“. Die gesteigerte Hämosiderin-Ablagerung beruht in diesen Fällen auf einem vermehrten Zerfall von roten Blutkörperchen, sei es innerhalb der Gefäße, sei es in Extravasaten, und es ist gewiß denkbar, daß das „Hämofuscin“ bei der Hämochromatose wenigstens teilweise ein eisenfreier Abkömmling des Hgb oder des Hsd II ist, der wahrscheinlich gelöst ins Blut eintritt und daraus von den glatten Muskelzellen aufgenommen wird. So erklärt Goebel²⁷ die Entstehung des „Hämofuscins“. Hintze und Lubarsch²⁸ weisen besonders darauf hin, daß außer der Vorliebe für Hämofuscin eine weitere Eigentümlichkeit der glatten Muskeln die sei, kein Hsd II aufzunehmen, das man nach Lubarsch nie in glatten Muskelzellen findet, selbst wenn es in anderen Organen und im Blut reichlich vorhanden ist, und dass nach Lubarsch auch aus gelöstem Hgb nie in Muskelzellen gebildet wird. Trotzdem ist es nicht richtig, wie Lubarsch und Hintze tun, alle in glatten Muskelzellen auftretenden Pigmente wegen des negativen Ausfalls der Eisenreaktion als eisenfrei zu bezeichnen. Lubarsch²⁸ spritzte einem Kaninchen defibriniertes Blut in die Darmwand und fand, daß das sofort diffus von den Muskelzellen aufgenommene Hgb von diesen nach sechs Tagen

noch nicht in Hsd II verwandelt war, während in runden und Bindegewebszellen der Umgebung schon reichliches Hsd II sich fand. Wegen der negativen Eisenreaktion nennt er die neben diffuser rötlicher, später gelblich-brauner Färbung in den glatten Muskelzellen auftretenden feinen Pigmentkörper eisenfrei und wendet diese Bezeichnung mit demselben Recht auf ganz entsprechende, teils diffuse, teils körnige Pigmentierung der Darmmuskelzellen an, die er²⁹ bei einer Lebercirrhose mit Hämorragien im Darm gefunden hat. Es liegt aber auf der Hand, daß die negative Eisenreaktion in beiden Fällen nicht berechtigt, das Blutpigment als eisenfrei zu betrachten. Wenn Hintze zu dem Ergebnis kommt, „daß die glatten Muskelzellen imstande sind, Blutfarbstoff direkt in eisenfreies, körniges Pigment umzuwandeln, und daß in den oben beschriebenen Fällen das Hämofuscin in der glatten Musculatur in keiner anderen Weise entstanden ist“, so scheint mir diese Auffassung nach dem, was wir über Blutpigment sonst wissen, viel schwerer verständlich, als die Erklärung für Hintzes und Lubarschs Tatsachen, daß die Muskelzellen sich dem Hgb und seinen Abkömmlingen gegenüber relativ passiv verhalten, und daß sie nicht wie die anderen Zellen eigene Fähigkeit besitzen, Hgb und Hsd I rasch in körnige Form zu bringen und in Hsd II zu verwandeln. Man findet nämlich in glatten Muskeln das gelöst aufgenommene Pigment nach Lubarsch entweder, nämlich in der Längsmuskelschicht, zum großen Teil noch diffus, oder, in den Ringmuskeln, sogar ausschließlich in diffuser Form, die man an anderen Zellen als Zeichen verminderter Lebenskraft oder gar des Todes betrachtet. Das Alles legt doch den Gedanken sehr nahe, daß in diesem und anderen Fällen manches „Hämofuscin“ ein Hsd I ist. Zur Entscheidung darüber dürfte sich außer der Anwendung starker chemischer Zerlegungsmittel auch die der beginnenden Fäulnis nach Mühlmanns Angaben empfehlen.

Wenn überhaupt, wie die herrschende Auffassung will, das „Hämofuscin“ der Hämochromatose ausschließlich dem Blutfarbstoff entstammt, so bietet die offensichtliche relative Schwäche der glatten Muskulatur gegenüber dem Hgb und seinen Abkömmlingen vielleicht auch eine Erklärung für diejenigen Fälle von

Hämochromatose, in denen das „Hämofuscin“ in den glatten Muskelzellen quantitativ auffallend über die Hsd-ne des übrigen Körpers überwiegt. Es scheint mir nämlich eine notwendige Folge jener relativen Passivität, daß die glatten Muskelzellen nicht in dem Maße, wie andere Bindegewebs- und Epithelzellen, imstande sind, sich des aufgenommenen Pigmentes nach kürzerer oder längerer Zeit wieder zu entledigen. Es wird also bei einer auf nur vorübergehender Blutzerstörung beruhenden Hämochromatose in einem späteren Stadium, nach Ablauf der eigentlichen Krankheit, ein großer Teil des Hsd II aus den Leber- und Epithelzellen usw. schon wieder ausgeschieden sein, während das „Hfsc“ noch unvermindert in den glatten Muskelzellen liegt.

Aus der Passivität der letzteren gegenüber dem Hgb und seinen Abkömmlingen scheint mir aber endlich auch die Begründung eines Zweifels darüber hervorzugehen, ob die glatten Muskelzellen auch das unter Umständen gelöst aus dem umgebenden Gewebe oder Blut an sie herantretende Hsd II nicht aufnehmen, wie Lubarsch angibt, ob man also nicht wenigstens gelöstes Hsd II in ihnen unter Umständen finden kann.

Ich komme also zu dem Ergebnis, daß sich die Pigmentbildung in meinem Fall folgendermaßen abgespielt hat:

1. Die Ursache aller chemischen Umsetzungen der Farbstoffe ist das umgebende Gewebe; sein Einfluß wirkt im Thrombus mittelbar und langsam, unmittelbar und schneller in den Zellen selbst.
2. Das Hgb wird entweder noch in den roten Blutkörperchen umgesetzt, oder nachdem es gelöst aus ihnen ausgetreten ist.
3. Die erste wesentliche, mikroskopisch deutlich erkennbare chemische Umwandlung ist die Spaltung des Hgb in Htd und ein keine Fe-Reaktion gebendes Hsd, ein Hsd I.
4. Beide kommen in Lösung vor, aus der sie sich teilweise abscheiden, Htd in deutlicher Kristallform, Hsd in scharfkantigen Körnern.
5. Die Abscheidung kommt zustande:

- a) von beiden im Protoplasma absterbender Leukozyten,
- b) vom Htd außerdem am Fibrin,
- c) vom Hsd I vornehmlich in den Schatten der zerfallenden roten Blutkörperchen.

6. Der Rest der beiden Lösungen durchtränkt hauptsächlich die Fibrinbalken. In ihnen wird ein Teil des Hsd I schon im Thrombus in Hsd II (mit positiver Fe-Reaktion) verwandelt und dieses teilweise körnig ausgeschieden.

7. Die eingewanderten Leukocyten haben wenig Einfluß auf die Pigmentbildung. Die epithelioiden Zellen dagegen verwandeln rascher alles Pigment, einerlei ob sie es gelöst oder ungelöst (z. B. auch Erythrocyten) aufnehmen: Hgb wird zu Htd und Hsd I, letzteres zu Hsd II; die Lösungen nehmen in den Zellen feste Form an, (auch das Htd).

8. Auch in den fixen Zellen der Dura spielen sich an aufgenommenen Pigmentlösungen dieselben chemischen und physikalischen Vorgänge ab.

9. Htd verschwindet rasch wieder aus den Zellen, teilweise jedenfalls durch Lösung und Aufnahme ins Blut (ob auch durch Zerstörung, weiß ich nicht). Hsd II ist dauerhafter.

Außerdem möchte ich hervorheben: Von Geweben, die auf rote Blutkörperchen und Blutpigmente untersucht werden sollen, müssen womöglich einzelne Stücke nebeneinander in Formalin und Alkohol gehärtet werden.

Es muß bei Arbeiten über Blutpigment mehr als bisher berücksichtigt werden, daß es ein Hämosiderin ohne Eisenreaktion gibt; entsprechend muß die Bezeichnung Hämofuscin mit mehr Vorsicht angewendet werden.

Literatur.

1. Virchow: a) Die pathologischen Pigmente. Dieses Archiv 1, S. 379.
b) Über blutkörperchenhaltige Zellen. Dieses Archiv 5, S. 515.

2. Langhans: Beobachtungen über Resorption der Extravasate usw.
Dieses Archiv 49, S. 66.
 3. Auerbach: Über die Obliteration der Arterien nach Ligatur. Diss.
Bonn 1877.
 4. Bleibtreu: Über die Resorption von Blutextravasaten. Diss. Bonn 1890.
 5. Quincke: Beitrag zur Lehre vom Icterus. Dieses Archiv 95.
 6. M. B. Schmidt: Über die Verwandtschaft d. hämatogenen u. autochthonen Pigmente usw. Dieses Archiv 115.
 7. Quincke: Über Siderosis. D. A. f. kl. M., Bd. 25, 27 und 33.
 8. Quincke: Archiv f. exp. Pathol. Bd. 36.
 9. Schurig: Archiv f. exp. Pathol. Bd. 41.
 10. Laspeyros: Archiv f. exp. Pathol. Bd. 43.
 11. Neumann: Beiträge z. Kenntnis d. pathol. Pigmente. Dieses Archiv 111.
 12. Perls: Beiträge z. Kenntnis der pathol. Pigmente. Dieses Archiv 39.
 13. Mühlmann: Zur Pigmentmetamorphose usw. Dieses Archiv 126, S. 160.
 14. Browicz im Anzeiger der Akademie der Wissenschaften in Krakau
1898, S 269.
 15. von Recklinghausen: Allgemeine Pathologie.
 16. Hauser: Archiv f. exp. Pathol. Bd. 20.
 17. Minkowski u. Naunyn: Archiv f. exp. Pathol. Bd. 21.
 18. Arnold: Dieses Archiv Bd. 58, Bd. 145 und Bd. 150.
 19. Schwalbe: Dieses Archiv 158.
 20. Fr. N. Schulz: Die physiologische Farbstoffbildung beim höheren Tier.
Ergebnisse der Physiologie. 1. Jahrg.
 21. Heile: Über die Ochronose und die Pseudoochronose usw. Dieses
Archiv 160.
 22. Browicz: Formalin. Wirkung auf Hgb. im Gewebe. Dieses Archiv 162.
 23. Aschoff: Über den Aufbau der menschlichen Thromben usw. Dieses
Archiv 130.
 24. Wlassow: Über Entstehung d. Blutplättchen. Ziegls. Btr. Bd. 15, S. 527.
 25. Nathan: Über die Aufnahme usw. d. Eisens im Organismus. D. m.
W. 1900, S. 133.
 26. Kunkel: Dieses Archiv 81, S. 381.
 27. Goebel: Über Pigmentablagerung in der Darmmuskulatur. Dieses
Archiv 136, S. 482.
 28. Hintze: Über Hämochromatose. Dieses Archiv 139, S. 409.
 29. Lubarsch: Nachtr. zu vorstehendem Aufsatz. Dieses Archiv 139, S. 495.
-