

17. Stilling, Note sur l'hypertr. compens. des c. s. (Revue de méd., S. 459.)
18. Simmonds, Über kompensat. Hypertrophie der Nebennieren. (Dieses Archiv Bd. 153, 1898.)
19. Parodi, U., Sull' innesto embrion. di caps. surren. (Giornale d. R. Accad. di med. di Torino, 1903, Giugno.)
20. May, R., Beitr. z. pathol. Anat. der Nebennieren. (Dieses Archiv Bd. 108, 1887.)
21. Folli, A., Sugli adenomi delle caps. surren. (Archivio per le sc. med. 1901, vol. XXV, No. 4.)
22. Weichselbaum, Beitr. zur Geschwulstlehre. (Dieses Archiv Bd. 85.)
23. Dagonet, J., in Zeitschr. f. Heilkunde, 1885, Bd. VI, S. 23.
24. Marchand, dieses Archiv 1880, No. 81, S. 477.
25. Mattei, R., Nuove ricerche sull' anatomia patol. delle caps. surren. (Lo Sperimentale, tomo LI, 1883.)

XII.

Zur Kenntnis der fetthaltigen Pigmente.

(Aus der Pathologisch-anatom. Abteilung des Kgl. hygien. Instituts in Posen.)

Von

Dr. Ernst Sehrt,

bisherigem Assistenten der Abteilung.

Ohne Zweifel ist die Pigmentfrage eine zurzeit noch sehr schwierige und noch wenig geklärte.

Trotz zahlreicher Arbeiten von Histologen und pathologischen Anatomen ist es doch weder durch morphologische noch mikrochemische Untersuchungen gelungen, völlige Klarheit über Natur und Entstehung der verschiedenen Pigmente zu erhalten. So ist ja noch nicht einmal über das normale Pigment der Haut und Augenhäute völlige Übereinstimmung erzielt, so daß immer noch die hämatogene und metabolische Theorie einander gegenüberstehen und selbst die Natur der Chromatophoren noch strittig ist. Ebenso wenig ist es bisher gelungen, die Natur der in zahlreichen Organen bei vielen krankhaften Vorgängen auftretenden braunen Pigmente zu ergründen. Am genauesten ist wenigstens in chemischer Hinsicht die Natur der Bakterien- und Pflanzenpigmente bekannt. Namentlich von letzteren steht es durch Untersuchungen der Botaniker fest, daß es sich um

fetthaltige Pigmente, die als Lipochrome bezeichnet werden und durch bestimmte Reaktionen (Verhalten zu konzentrierter Schwefelsäure-Jodjodkaliumlösung) gekennzeichnet sind.

Es mußte daher von besonderem Interesse sein, eine systematische Untersuchung darüber vorzunehmen, ob ähnliche fetthaltige Pigmente auch im tierischen und menschlichen Körper vorkommen. Zwar besitzen wir bereits einige Angaben, aber noch keine systematischen Untersuchungen über diese Frage. In Betracht kommen dafür in erster Linie nur zwei Arbeiten, nämlich die von Oberndorfer und Rosin.

Die Arbeiten von Fenevessy und Mühlman einerseits, und Langerhans (der übrigens nach Herxheimer den Fettgehalt des Samenblasenepithelpigments zuerst erkannt hat) und Akutsús andererseits bestätigen nur die Erfahrungen Rosins und Oberndorfers, ohne die Fettpigmentkenntnis wesentlich zu erweitern.

Oberndorfer erwähnt nun in seinen „Beiträgen zur Anatomie und Pathologie der Samenbläschen“ seine Untersuchungen über das Pigment des Samenbläschenepithels und Muskulatur, auch der Ganglienzellen dieses Organs. Er fand im wesentlichen folgendes: Das Pigment der Samenbläschenmuskulatur färbt sich mit Sudani III und Osmiumsäure nicht, das der Samenbläschenepithelien wohl. Da nun letzteres diese Reaktionen gibt, so handelt es sich nach Oberndorfer „offenbar um ein den Fettkörpern verwandtes Pigment, vielleicht identisch mit dem Pigment der Ganglienzellen, von dem später noch die Rede sein soll, während das Muskelpigment ganz anderen chemischen Körpern anzugehören scheint“. Schon oben wurde das Pigment der Ganglienzellen erwähnt. Rosin, der besonders das Pigment der Ganglienzellen des Zentralnervensystems untersucht hat, fand im wesentlichen dasselbe, was Oberndorfer vom Epithel- und Ganglienzellenpigment der Samenbläschen sagt. Er hält diese Substanz für eine Fettsubstanz, die sich mit Pigment imprägniert habe. Da nun dieses Pigment Osmium- wie Sudanreaktion gibt, so sieht auch dieser Autor sich berechtigt, von einem „Lipochrom“ zu reden.

Weiterhin hat Lubarsch schon früher — nachdem Maas schon 1889 zwischen Herzpigment und Fett einen Zusammen-

hang angenommen hat — nachgewiesen, daß das Pigment des braun atrophischen Herzens, das er in die Reihe der „Abnutzungspigmente“ stellt, sich mit Sudan III rot färbt, sich also in dieser Beziehung wie Fett verhält.

Auch Herxheimer konnte diese Beobachtung, wie er in den „Ergebnissen für Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie“ berichtet, in allen Fällen bestätigen.

Dasselbe tut nach ihm auch Rosenfeld, der mit Osmiumsäure immer positive Resultate verzeichnen konnte.¹⁾

Auf Veranlassung meines Chefs, Herrn Professor Lubarsch, habe ich nun systematisch alle Pigmente des Körpers, von denen man wohl fünf Arten unterscheiden kann, in ihrem Verhalten Sudan III gegenüber untersucht, nämlich

- I. das melanotische Pigment,
- II. das eisenhaltige Pigment,
- III. die Abnutzungspigmente,
- IV. das Pigment der glatten Muskulatur,
- V. das Pigment der Corpus luteum-Zellen, das Lutein.

Ich glaube, daß diese Einteilung wenigstens für die Gewinnung einer Übersicht am zweckmäßigsten ist. Vielleicht könnte man nicht mit Unrecht die Pigmente der glatten Muskulatur mit unter die „Abnutzungspigmente“ rechnen, zu denen sie genetisch wohl gehören. Da dieses Pigment sich aber in der Sudanreaktion so abweichend verhält, wurde davon Abstand genommen.

1) Weitere Angaben über Pigmentfärbungen mit Sudan konnte ich in der Literatur nicht finden. Nur Fischer (Dieses Archiv Bd. 172) berichtet in seiner Lipämiearbeit darüber, ohne sich scheinbar über die Fettnatur des Herzpigments klar zu sein.

Er betont vielmehr ausdrücklich, daß — obwohl, wie die gute Abbildung (Tafel IV) beweist, eine deutliche Sudanreaktion des Pigments eingetreten ist — die Reaktion von Fettröpfchen stamme, die sich zwischen den Pigmentkörnern angesammelt hätten.

Er sagt: Es findet sich in dem den Muskelkernen anliegenden Protoplasma ein gelbes, keine Eisenreaktion gebendes Pigment und an derselben Stelle finden sich in allen untersuchten Teilen des Herzens Fettkörnchen in großer Anzahl. Zwar lassen sich dieselben bei der Sudanfärbung nicht immer mit Sicherheit von den schon von Natur ähnlich gefärbten Pigmentkörnchen unterscheiden“

Eine ganz besondere Stellung nimmt, wie wir sehen werden, das Lutein ein, so daß es wohl mit Recht als ein Pigment *sui generis* bezeichnet werden kann.

Untersucht wurden von diesen Hauptarten folgende Pigmente:

I. Melanotisches Pigment.

1. das Pigment der Chorioides,
2. „ „ der Pia mater,
3. „ „ der Haut,
4. „ „ melanotischer Geschwülste.

II. Eisenhaltiges Pigment.

1. Pigment vernarbender Geschwürsränder (von *Ulcerata varicosa cruris*),
2. Pigment der Tubenwand, bei geplatzter Tubengravidität,
3. „ hämorrhagisch - pachymeningitischer Auflagerungen,
4. „ der Milz,
5. „ der Leber bei Anämien und Hämochromatose.

III. Abnutzungspigmente.

1. das Pigment des Herzens,
2. „ „ der Leber,
3. „ „ der Nebennieren,
4. „ „ der Nieren,
5. „ „ der Samenbläschen (Epithelien, Ganglienzellen),
6. „ „ der Hoden,
7. „ „ der Nebenhoden,
8. „ „ der Ganglion coeliacum,
9. „ „ der Ganglienzellen der Substantia nigra,
10. „ „ der Hoden von Rind und Pferd.

IV. Das Pigment der glatten Muskulatur.

1. das Pigment der Speiseröhren-, Magen- und Darmmuskulatur,
2. „ „ der Samenbläschenmuskulatur,
3. „ „ der Prostata.

V. Lutein.

Corpora lutea des Ovarium in verschiedenen Stadien.

Ich habe nun im ganzen von etwa 60 Fällen möglichst alle Pigmentarten untersucht und zwar sowohl in ihrem Verhalten Sudan III wie Fettponceau gegenüber. Auch Osmiumsäure wurde in einzelnen Fällen angewandt. Von einer weiteren Verwendung wurde deshalb Abstand genommen, weil ja einerseits der positive Ausfall der Reaktion nicht für die Fettnatur zu sprechen braucht, da ja bekanntlich gerbstoffhaltige Körper sich auch mit Osmium färben, und weil andererseits der negative Ausfall der Reaktion nicht die Abwesenheit von Fett beweist, da ja nur bei Olein-, nicht aber bei Palmitin- und Stearinfett Reduktion herbeigeführt wird.

Über die Hauptergebnisse der Untersuchungen hatte Prof. Lubarsch bereits im Centralblatt für pathologische Anatomie kurz zu berichten die Liebenswürdigkeit und hat schon damals darauf hingewiesen, daß in manchen Fällen, wo sogar Rotfärbung im Paraffinschnitt auftrat, der doch naturgemäß durch die ganze Behandlung kein Fett mehr aufweisen sollte, Zweifel darüber entstanden, ob denn die Sudanreaktion selbst völlig beweisend für die Anwesenheit von Fett ist. Um darüber Klarheit zu bekommen, wurden die Pigmente den verschiedensten fettlösenden Substanzen ausgesetzt, in der Annahme, daß, wenn sehr lange Zeit besonders stark fettlösende Agentien, wie Alkohol absolutus, Äther, Petroläther, Chloroform, Benzin usw. eingewirkt hätten und dann dort, wo vorher deutliche Sudanreaktion erzielt worden war, keine Färbung mit Sudan III mehr einträte, man es sicher bei den betreffenden Pigmenten mit fettartigen Körpern zu tun habe.

Ich verfuhr nun methodisch folgendermaßen: Gleich nach der Sektion oder nachdem das etwa $1\frac{1}{2}$ cm dicke Stückchen des betreffenden Pigmentorgans einen Tag in 10 pc. Formalin verweilt hatte, wurden Gefrierschnitte angefertigt und mit Sudan III bzw. Fettponceau gefärbt. Außerdem wurde gewöhnlich der frische Schnitt mit konzentrierter Schwefelsäure und Jodjodkalilösung behandelt, oft auch in seinem Verhalten der Ferrocyanalkaliumsalzsäurebehandlung gegenüber beobachtet. Ein anderes Stück desselben Organs verblieb nun 1 Monat im Durchschnitt, hie und da auch länger, in Alkohol, wobei so verfahren wurde, daß es 5 Tage in 70—95 pc. Alkohol verweilte und dann erst in absoluten gelangte.

Ein Teil dieses Stückchens wurde nach der angegebenen Zeit auf dem Gefriermikrotom, nachdem es gründlich gewässert worden war, geschnitten und die etwa 15 μ dicken Schnitte mit Sudan III gefärbt, ein anderer Teil wurde in Paraffin eingebettet. Hierbei wurde so verfahren, daß die Präparate im allgemeinen 24 Stunden in Anilinöl, 6 Stunden in Xylol, zuletzt oft 2—3 Tage in Paraffin bei 56—58° verblieben. Diese protrahierte Behandlung wurde mit Absicht vorgenommen, damit alles Fett gelöst würde.

Der Paraffinschnitt wurde nun nach der Färbung — zur Kernfärbung wurde bei allen Schnitten Hämatoxylin verwandt — ganz wie der

Gefrierschnitt behandelt, d. h. es kam weder Xylol noch Alkohol zur Verwendung — da ja der letztere Sudan wie Scharlachrot löst und durch ersteres Fetttröpfchen vorgetäuscht werden können — und das Präparat wurde dann mit Glycerinleim unter dem Deckgläschen eingeschlossen.

Bei einer Anzahl von Fällen wurde noch so vorgegangen, daß ich die etwa 15 μ -Schnitte des in Alkohol gelegenen Stückchens noch 4—5 Tage mit Äther, Petroläther, Chloroform oder Benzin behandelte und dann mit Sudan oder Fettponceau¹⁾ färbte.

Eine Reihe von Organstücken, d. h. alle mit Ausnahme der ersten Fälle, wurde dann nach Alkohol noch 2—4 Wochen, hier und da auch länger, mit reinem Äther behandelt und dann ebenfalls gefärbt.

Wie nun aus den Untersuchungsergebnissen zu ersehen ist, liegen die Dinge auch nach Richtungen hin, die ich zuerst nicht im Auge hatte, komplizierter, als im Anfang angenommen werden konnte.

Um unnötige Längen zu vermeiden, sehe ich davon ab, die Ergebnisse jedes einzelnen Falles mitzuteilen. Ich beschränke mich vielmehr darauf, im großen und ganzen das Ergebnis der Untersuchungen anzugeben. Ich kann dies um so leichter, als ja, wenn auch bei den einzelnen Pigmenten der Abnutzungspigmente und im einzelnen Fall oft beträchtliche Differenzen vorhanden waren, doch die eben erwähnte Pigmentgruppe sich aufs schärfste durch ihr eigenartiges Verhalten den fettfärbenden Stoffen gegenüber von den anderen Arten trennt.

Zuerst soll daher über
das Verhalten der Abnutzungspigmente bei Sudan III-
bezw. Fettponceaufärbung
berichtet werden.

Der Übersichtlichkeit halber wird auch gleich das Verhalten der mit Alkohol und Äther behandelten, auch der Paraffinschnitte angegeben werden. Auf eine besondere Angabe der Resultate der Petroläther-, Chloroform- und Benzinbehandlung kann verzichtet werden, da dieselben übereinstimmen mit denen der Ätherbehandlung.

¹⁾ In der letzten Zeit wandte ich meistens nur Fettponceaulösung zur Färbung an, da hierbei weniger die lästigen Niederschläge aufzutreten pflegen.

Kurz erwähnen möchte ich, daß diese Pigmente weder durch konzentrierte Schwefelsäure noch Jodjodkalilösung und die Ferro-Cyankalium-Salzsäure-Behandlung irgendwie verändert wurden.

I. Das Pigment des braun atrophischen Herzens.

Der frische Schnitt. In allen Fällen oft starke und intensive Rotfärbung des Pigments. In ein und demselben Präparat fällt oft die unregelmäßige Färbbarkeit des Pigments auf. Der Grad der Färbung scheint in keinem Zusammenhang mit dem Verfettungsgrade des Herzmuskels zu stehen, da oft bei ausgesprochen fettarmen (wenig verfetteten) Herzen eine besonders starke Rotfärbung des Pigments vorhanden ist.

Der Alkoholschnitt. In der Mehrzahl der Fälle findet sich eine schwache Rotfärbung.

Der Paraffinschnitt. In der Mehrzahl der Fälle ist keine, in wenigen ganz schwache Reaktion vorhanden.

Ätherschnitt: In keinem Falle Reaktion.

II. Das braune Pigment der Leberzellen.

Frischer Schnitt. Starke Verschiedenheit. Oft sehr starke, oft sehr schwache oder mittelstarke Reaktion. Die Reaktionsstärke ist scheinbar unabhängig von dem Fettgehalt der Zelle.

Alkoholschnitt. In den meisten Fällen findet sich keine Reaktion. (In einem Fall noch nach zweimonatiger Alkoholbehandlung ziemlich starke Reaktion s. Nr. 46, 03.)

Paraffinschnitt. Zeigt im Durchschnitt keine Reaktion.

Ätherschnitt verhält sich immer negativ.

III. Das Nebennierenpigment.

Frischer Schnitt. In fast allen Fällen ist starke Reaktion vorhanden. Meist starke Verfettung der Zelle.

Alkoholschnitt. In wenigen Fällen schwächste Reaktion.

Paraffin- und Ätherschnitt weist nie Reaktion auf.

IV. Nierenpigment.

(In den Epithelien der geraden Harnkanälchen.)

Es wurden nur sehr wenige Fälle untersucht.

Frischer Schnitt. Deutlich positive Reaktion. In Alkoholschnitten einmal schwache Reaktion. In den übrigen Schnitten findet sich keine Reaktion.

V. Samenbläschenepithelpigment.

Frischer Schnitt. In fast allen Fällen findet sich eine außerordentlich starke Reaktion. (Nur geringe Verfettung der Zelle.)

Alkoholschnitt. In den meisten Fällen ist schwächste Reaktion vorhanden; in einigen etwas stärkere Reaktion.

Paraffinschnitt. In einigen Fällen deutliche Rotfärbung des Pigments. In der Mehrzahl der Fälle keine.

Ätherschnitt verhält sich nimmer negativ.

VI. Hodenpigment. (Zwischenzellen, Epithelienpigment.)

Frischer Schnitt. Überall findet sich intensivste Reaktion. (Starke Verfettung der Zellen.)

Alkoholschnitt. In den meisten Fällen findet sich eine schwache, zum Teil mittelstarke Reaktion (unregelmäßig).

Paraffinschnitt. In einigen Fällen schwächste Reaktion.

Ätherschnitt. In keinem Falle Reaktion.

VII. Nebenhodenpigment.

Frischer Schnitt. Immer intensivste Reaktion. Die übrigen Schnitte verhalten sich im ganzen wie Samenbläschen- und Hodenpräparate. Auch hier nie Reaktion im Ätherschnitt.

VIII. Ganglienzellenpigment des Ganglion coeliacum.

Frischer Schnitt. Auffallende Verschiedenheit in der Reaktionstärke sowohl im ganzen wie im einzelnen Präparat. Bald sehr schwache, bald die intensivste Rotfärbung des Pigments.

Alkoholschnitt. In wenigen Fällen schwächste Reaktion, in den meisten keine.

Paraffinschnitt ebenso.

Ätherschnitt. In keinem Falle Reaktion.

IX. Pigment der Ganglienzellen der Substantia nigra.

Frischer Schnitt. In vielen Fällen findet sich keine Reaktion. In anderen große Verschiedenheit der Färbbarkeit.

Oft färbt sich nur das feinstkörnige Pigment der kleinsten Zellen, während die größeren Pigmentschollen sich völlig negativ verhalten; doch in einigen Fällen auch hier intensivste Reaktion.

Alkoholschnitt. In den Fällen, wo im frischen Schnitt starke Reaktion vorhanden war, schwächste Rotfärbung des Pigments.

Paraffinschnitt. In den meisten Fällen keine Reaktion.

Ätherschnitt. In keinem Falle Reaktion.

X. Tierhoden (Rind).

Frischer Schnitt. Starke Reaktion des Zwischenzellenpigments. (Keine Verfettung der Zellen.)

Im Alkohol, Paraffin- und Ätherschnitt keine Reaktion.

Der Pferdehoden wurde nur frisch untersucht. Es war starke Reaktion des sehr reichlichen Pigments vorhanden.

Aus diesen Untersuchungen folgt nur vor allem, daß sich nicht nur die Pigmente des Herzens, der Samenbläschenepithelien und Ganglienzellen, und der Ganglienzellen des Zentralnervensystems mit Sudan III bzw. Fettponceau färben, sondern daß dies bei allen Abnutzungspigmenten im wesentlichen der Fall ist.

Weiter geht daraus hervor, daß die Sudanreaktion in der Tat, was zuerst nicht ganz sicher schien, völlig beweisend für die Fettnatur eines Körpers ist, denn wir sehen ja, daß in keinem einzigen des Ätherpräparates eine solche sich zeigte, während in den Schnitten, die mit Alkohol behandelt waren, oder im Paraffinschnitt (wo also augenscheinlich die fettlösende Kraft der in Betracht kommenden Agentien eine geringere ist) nicht selten eine, wenn auch nur schwache Rotfärbung vorhanden war.

Wir haben es also bei diesen Pigmenten sicher mit fetthaltigen Pigmenten zu tun, oder, besser gesagt, mit Pigmenten, die mit Fett in einem mehr oder weniger festen, mechanischen oder chemischen, zurzeit noch nicht näher geklärten Zusammenhange stehen.

Daß bei dem einen oder andern Pigmente eine besonders starke oder schwache Bindung des Fettes vorhanden ist, durch die eine schwerere oder leichtere Löslichkeit desselben bedingt zu werden scheint, zeigen die Resultate der Untersuchungen.

Leicht scheint sich im allgemeinen das Fett des Leber-

pigments, des Nebennieren-, Nieren-, des Ganglienzellenpigments, der Ganglion coeliacum- und der Substantia nigra-Zellen zu lösen, da wir hier doch meist im Alkoholschnitt schon keine Reaktion oder in wenigen Fällen nur schwächste Rotfärbung verzeichnen konnten. Doch gibt es ja auch hier allerdings Ausnahmen, ich erinnere nur an den einen Fall, wo sich das Leberpigment noch nach zweimonatiger Einwirkung des absoluten Alkohols sogar ziemlich stark färbte.

Schwer dagegen scheint das Fett des Herz-, Hoden- und Nebenhodenpigments, auch das der Samenbläschenepithelien durch fettlösende Substanzen angegriffen zu werden, denn hier ist in den meisten Fällen im Alkoholschnitt deutliche, häufig auch im Paraffinschnitt schwächste Reaktion vorhanden.

Nicht nur in der Beschaffenheit der Löslichkeitsverhältnisse, sondern in dem Verhalten der Sudanfärbung gegenüber überhaupt scheint bei den eben genannten Gruppen der Abnutzungspigmente eine gewisse Gleichartigkeit und Konstanz zu bestehen.

Gerade bei den vorhin zuletzt genannten Pigmenten des Herzens, der Samenbläschenepithelien, Hoden und Nebenhoden ist die Färbung immer eine sehr regelmäßige und im frischen Schnitt sehr intensive.

Im Gegensatz hierzu fällt die große Variabilität der Sudanreaktion bei dem Pigmente der Leber, des Ganglion coeliacum und Substantia nigra-Zellen, auch bei den Ganglienzellen der Samenbläschen, auf. Besonders augenfällig ist dies bei der Substantia nigra der Fall.

Dies ist das einzige Abnutzungspigment, wo in vielen Fällen die Sudanfärbung völlig versagte. Allerdings fanden sich in ein oder zwei Fällen auch beim frischen Herzschnitte Stellen, wo oft neben ganz besonders intensiv rot gefärbten Pigmenthaufen sich einige fast ganz ungefärbte Pigmentansammlungen fanden. Vielleicht ist dies so zu erklären, daß die fasrigen und leicht zerknitterten Herzgefrierschnitte in der Farblösung etwas gefaltet lagen, und daß die Stellen, wo ungefärbtes Pigment sich befand, kleinsten Fältchen entsprachen, so daß hier die Sudanlösung nicht zur vollen Einwirkung gelangen konnte.

Interessant ist es nun weiterhin, daß, wenn auch auf den ersten Blick das Substantia nigra-Zellpigment sich durchaus nicht gefärbt zu haben schien, sich doch kleinste Zellen fanden, deren feinstkörniges Pigment intensivste Reaktion aufwies. Es fand sich dies so regelmäßig, daß es fast scheint, als ob das junge Pigment sich auch hier immer färbt, und daß es im Alter, wo es ganz anders aussieht, grobschollig ist und im Farbenton dem melanotischen Pigment ähnelt, neben der Mengenzunahme auch sein Verhältnis zu Fett ändert, in der Beziehung also eine andere Qualität besitzt. — Doch das sind Vermutungen und noch dazu nur für einen Teil der Fälle gültige; gab es doch auch solche, wo selbst das grobschollige Pigment stärkste Reaktion zeigte.

Ganz ähnlich, doch nie ganz negativ verhielt sich neben dem Leberpigment das der Ganglion coeliacum-Zellen und der Ganglienzellen der Samenbläschen. Hier trat häufig neben intensivster Rotfärbung, in demselben Schnitt oft, ganz schwache Reaktion auf. Ja bei den Ganglienzellen der Samenbläschen wurden diese Unregelmäßigkeiten der Färbung so groß, daß Zellen gefunden wurden, deren Pigment so gut wie gar nicht gefärbt war. Immerhin ist es eigentümlich und bemerkenswert, daß wir gerade bei den Ganglienzellen diese Resultate verzeichnen können. Sieht man, was Lubarsch von der ganzen Gruppe der Abnutzungspigmente tut, auch das Pigment der Ganglienzellen als ein Produkt der Zelltätigkeit an, als aus dem Eiweiß der Zelle entstanden, so könnte für das eigenartige Verhalten derselben die besondere Art des Stoffwechsels dieser Zellen verantwortlich gemacht werden, über die wir ja so wenig wissen. Bestimmtes in dieser Richtung kann jedenfalls nicht ausgesprochen werden.

Leichter zu beantworten wäre diese Frage, wenn z. B. die Zellen, wo sich das Pigment gefärbt hatte, starke Verfettung oder Fettgehalt aufgewiesen hätten und die, deren Pigment sich negativ verhielt, keine. Bei allen Untersuchungen habe ich nun darauf geachtet, ob zwischen dem Fettgehalt des betreffenden Pigmentorgans und Zelle und der Färbbarkeit des Pigments Beziehungen beständen und bin zu dem Resultate gekommen, daß solche im positiven Sinne — das heißt, daß

da, wo Fett in der Zelle sich fand, auch ganz besonders intensive Reaktion des Pigments sich zeigte — nicht vorhanden waren.

Oft genug zeigte sich sogar das Gegenteil! Bei Herzen, bei denen starke Verfettungen der Muskelfibrillen bestanden, zeigte sich häufig eine nur mittelstarke Pigmentreaktion. Dagegen war die Sudan- bzw. Fettponceaufärbung des Pigments eine besonders starke bei den starkbraunen (sehr pigmenthaltigen) wenig verfetteten oder sonst normalen Herzen der Greise und der durch chronische Erkrankungen sehr heruntergekommenen jüngeren Individuen. Schwierig ist ja bei dem Zwischenzellen- und Epithelpigment des menschlichen Hodens eine Beziehung gleich beim ersten Blick auszuschließen. Hier findet sich eine so ausgesprochen großartige Fettablagerung der Zellen normalerweise vor, daß die Pigmentkörner förmlich in Fettropfen eingehüllt erscheinen. Man könnte aus dem Umstande, daß dieses Pigment einem guten fettlösenden Agens, dem Alcohol absolutus gegenüber sein Fett ziemlich lange festhält, daß auch im Paraffinschnitt sich noch hier und da Reaktion zeigt, schließen, daß hier dem Pigmente bei den starken Fettanhäufungen in der Umgebung Gelegenheit gegeben sei, sich mit möglichst viel Fett zu beladen und allmählich sich fest mit ihm zu verbinden. Wäre dies der Fall, so müßte auch das Pigment der Nebenniere — wo ja stets eine sehr starke Fettinfiltration der Zellen besteht, was ich für fast alle Fälle bestätigen kann — sehr resistent gegen Alkohol sein. Dem ist aber nicht so. Auch bei dem Leberpigment gewinnt man den Eindruck, daß ein Zusammenhang in der eben genannten Richtung nicht besteht. Da nun das Zwischenzellenpigment des Tierhodens — das durch seine sehr feine Körnelung und Verteilung in den ganz fettarmen Zellen auf den ersten Blick sich von dem menschlichen Hodenpigment unterscheiden läßt — im frischen Schnitt eine äußerst intensive Sudanreaktion aufweist, so liegt kein Grund vor, für das menschliche Hodenpigment Beziehungen zu dem allerdings sehr reichlichen Fett der betreffenden Pigmentzellen anzunehmen.

Sowohl für die oben erwähnten Löslichkeitsunterschiede als auch das verschiedene Verhalten der einzelnen Pigmente der Sudanfärbung gegenüber konnten keinerlei genügende Gründe eruiert werden.

Eben war die Rede von einer besonderen Resistenzfähigkeit des Hodenpigmentfettes dem Alcohol absolutus gegenüber. Daß auch gerade deshalb, weil im Alkoholschnitt, auch im Paraffinschnitt, oft noch Reaktion sich zeigte und infolgedessen Zweifel an der Beweiskraft der Sudanreaktion für Fett entstanden, die oben genannte Methodik der Untersuchungen gewählt wurde, ist schon erwähnt. Im Laufe der Untersuchungen hat sich nun herausgestellt, daß auch Alkohol sicher nicht die fettlösende Kraft zukommt, die gewöhnlich angenommen wird. So konnte ich in verschiedenen Fällen oft nach zweibis dreiwöchiger Einwirkung des Alcohol absolutus noch deutliches Fett in den Zwischenzellen und Epithelien des Hodens, und ansehnliche Fettmengen in den zum Teil ausgelaugten Fettzellen des Fettgewebes beobachten. Ebenso zeigten sich, häufig noch nach zehntägiger Alkoholbehandlung, die reihenförmig angeordneten, feinsten Fetttröpfchen in den Muskelfibrillen verfetteter Herzen. Gerade, daß dieses doch in feinsten Verteilung befindliche Fett sich nicht löste, spricht sehr gegen eine besonders hohe fettlösende Kraft, zumal da doch die eingelegten Stücke nur $1\frac{1}{2}$ cm oder noch nicht einmal so dick waren, so daß der an und für sich in Gewebe leicht eindringende Alkohol überallhin bald vordringen konnte. Es ist denn auch leicht zu begreifen, daß wenn dieses gleichsam fein emulgierte Fett sich sobald nicht löste, die Sudanreaktion des Pigmentfettes, wo doch eine feste Bindung angenommen werden muß, noch nach weit längerer Zeit erhalten bleiben mußte.

Waren nun keine Beziehungen zwischen Verfettungen oder besser dem Fettgehalt der Zellen und der Färbbarkeit des Pigments festzustellen, so scheint auch eine besonders ausge dehnte Entwicklung von Fettgewebe, des *paniculus adiposus*, nicht die geringste Bedeutung zu besitzen.

Es wurde ja schon erwähnt, gerade bei den Greisen und denjenigen jüngeren Individuen, die durch chronische Krankheiten (Tuberculose, Karzinom usw.) stark heruntergekommen, „abgenutzt“ waren, fänden sich diese fetthaltigen „Abnutzungspigmente“, die sich intensiv färbten, am häufigsten.

Ausgehend von der Annahme Lubarschs, daß diese Pigmente ein Produkt der Zelltätigkeit sind, könnte eigentlich von

vornherein angenommen werden, daß bei Greisen und bei chronisch kranken jüngeren Individuen — einerseits infolge einer langen Zelltätigkeit während eines langen Lebens, andererseits infolge einer über das Maß angestregten Zelltätigkeit im Kampf mit äußeren auf die Zelle einwirkenden Schädlichkeiten z. B. Toxinen, wie sie bei chronischen Krankheiten auftreten — besonders reichliche Mengen dieser Abnutzungspigmente gefunden werden müßten. Der Umstand nun, daß dem so ist, scheint in der Tat meiner Ansicht nach sehr für die „Abnutzungstheorie“ zu sprechen.

Wie gesagt, das Alter besitzt einen deutlichen Einfluß auf die Menge und auch den Fettgehalt¹⁾ des Pigments, was übrigens für alle in Betracht kommenden Organe gilt. Systematisch habe ich die Ganglienzellen daraufhin untersucht. Daß im Alter neben einer starken Zunahme des zuletzt grobscholligen, fast den ganzen Zellraum ausfüllenden Pigments der Ganglienzellen der Substantia nigra auch häufig eine Änderung im Verhalten den fettfärbenden Stoffen gegenüber einzutreten erscheint, wurde schon erwähnt. Während acuten Erkrankungen kein Einfluß auf die Pigmentbildung zugeschrieben werden darf, ist dies sicherlich bei den schweren chronischen Erkrankungen, bei chronischer ulceröser Lungentuberculose und Karzinom der Fall. Eine ganz besonders starke Entwicklung der Abnutzungspigmente fand sich in einem Fall von Hämochromatose, bei einem 53jährigen Manne (S. N. 111. 03.) Während das reichlich vorhandene eisenhaltige Pigment der Leber (hier in großen Schollen besonders im periportalen Bindegewebe) der Hoden, Nebenhoden und des Herzens sich völlig negativ verhielt, hatten sich im Gegensatz zu ihm die Abnutzungspigmente mit Fettponceau leuchtend rot gefärbt. Hier scheint nun die schwere die Hämochromatose veranlassende Allgemeinerkrankung zugleich auch Ursache für die Vermehrung der Abnutzungspigmente gewesen zu sein, womit aber eine hämatogene Entstehung der letzteren Pigmente nicht einmal in Betracht gezogen werden soll.

In diesem Falle ließ sich auch das Verhalten des Pigmentes

¹⁾ Von denjenigen Fällen, in denen in allen Organen sehr starke Fettreaktion des Pigmentes notiert wurde, war kein Individuum unter 50 Jahren, mehrere zwischen 80 und 90, eins sogar fast 100 Jahre alt.

der glatten Muskulatur besonders gut studieren. Nicht nur in sämtlichen Muskelschichten des Darmes (einschl. der muscularis mucosae) war es zu besonders reichlicher Pigmentbildung gekommen, sondern auch in der Speiseröhren- und Magenmuskulatur, der Muskulatur der Arterien und des Ductus thoracicus fand sich reichliche Pigmentablagerung. Und auch hier fielen überall die Fettreaktionen völlig negativ aus, was auch noch später in einigen Fällen von geringer Pigmentierung der Speiseröhren- und Magenmuskulatur von Prof. Lubarsch bestätigt wurde. Es stimmen diese Untersuchungsergebnisse durchaus mit dem überein, was schon bei der vergleichenden Untersuchung der Pigmente hervortrat daß nämlich das Pigment der glatten Muskulatur eine besondere Stellung einnimmt. In allen genau untersuchten Fällen, die sich vor allem auf die glatte Muskulatur der Samenbläschen, der Prostata und des Darmes beziehen, ergab sich völlige Fettfreiheit des Muskelpigments.

An dieser Stelle möchte ich Gelegenheit nehmen, die Mitteilung, die Herr Prof. Lubarsch damals kurz nach den Untersuchungen im Centralblatt f. path. Anat. gemacht hatte, zu berichtigen. Damals hatte es nämlich den Anschein, als ob im Gegensatz zu Oberndorfers Untersuchungsergebnissen es zwei Arten von Samenbläschenmuskelpigment gäbe, von denen die eine eine schwache Sudanreaktion aufweise. Bei weiteren Untersuchungen aber stellte sich heraus, daß Oberndorfer in der Tat recht hat, daß sich das Pigment der Samenbläschenmuskulatur völlig reaktionslos den fettfärbenden Stoffen gegenüber verhält.

Oberndorfer sagt, man habe es hier mit einem Pigment zu tun, das wohl ganz andern chemischen Körpern angehöre als das Epithelpigment. Ich glaube, das ist zu weit gegangen. Vielmehr scheint es, daß es, wie bei dem Pigmente mancher Ganglienzellen, auf besonderen Stoffwechselverhältnissen beruht, daß dieses doch sicher auch aus dem Eiweiß der Zelle stammende Pigment nicht fetthaltig ist. Es braucht deswegen doch die chemische Natur nicht geändert zu sein.

Ganz wie die Pigmente der glatten Muskeln verhalten sich die melanotischen Pigmente, auf die daher nicht näher

eingegangen zu werden braucht. Erwähnt soll hier nur ein Fall von allgemeiner Melanosarcomatose sein, bei dem auch zahlreiche Geschwulstknotten im Herzen sich fanden. Im mikroskopischen Präparat, wo man Abnutzungspigment und das der Geschwulst dicht nebeneinander sah, hatte sich das erstere mit Sudan leuchtend rot gefärbt, während das letztere sich ganz negativ verhielt.

Eine Pigmentgruppe nun muß aber noch eingehender besprochen werden, das ist die Gruppe der eisenhaltigen Pigmente, weil gerade hier ganz unerwartete Resultate sich ergaben.

Daß die Eisenreaktion mit Ferrocyankalium und verdünnter Salzsäure immer positiv ausfiel, braucht wohl nicht erst erwähnt zu werden.

Negativ verhielt sich, wie bei allen bis jetzt besprochenen Pigmenten, auch hier die konzentrierte Schwefelsäure und Jodjodkalibehandlung.

Während nun gewöhnlich bei diesem Pigment nie Sudanreaktion sich zeigte, hatte ich Gelegenheit, bei drei Objekten das Gegenteil notieren zu können. Im ersten Fall handelte es sich um eine Dura mater, an deren Innenfläche sich, im Verlaufe der Pachymeningitis haemorrhagica recid., die bekannten, bei Wasseraufluß flottierenden rostbraunen Membranen gebildet hatten.

Hier fand sich nun eine nicht geringe Anzahl eisenhaltiger Pigmentkörner, die sich mit Sudan III leuchtend rot färbten. Um auch sicher zu gehen, daß es auch wirklich eisenhaltiges Pigment war, was sich da gefärbt hatte, wurden mehrere Schnitte mit den Eisenreagentien behandelt, mehrere mit Sudan III gefärbt. Immer an derselben Stelle des Präparates färbten sich die Pigmentkörner rot, während sie im Eisenschnitt tiefblau waren. Auch bei ein und demselben Schnitt wurden beide, Sudan- wie Eisenreaktion, vorgenommen. Hier hatten die Pigmentkörner einen blau-violett-roten Farbenton angenommen zum Beweise, daß beide Reaktionen positiv ausgefallen waren. Es war nun kein Zweifel mehr, daß es sich hier um ein fetthaltiges Eisenpigment handelte; in diesen und einigen anderen Fällen war noch bemerkenswert, daß die Hauptmasse des fetthaltigen Eisenpigmentes in großen endothelartigen Zellen

lag, deren Pigment im ungefärbten Präparat einen hellgelben Farbenton besaß.

Derselbe Befund ward erhoben bei einem Präparat, das aus einer im Verlaufe einer Tubengravidität geplatzten Tubenwand stammte, ferner in einem kleinen, zum Teil organisierten Venenthrombus einer stark braun indurierten Lunge.

Der erste Fall ist noch insofern interessant, als sich bei der Eisenreaktion einige Körner anstatt tiefblau, blaugrün gefärbt hatten, gleich als ob hier irgend etwas die volle Einwirkung der Eisenreagentien gehindert hätte. Da nun gerade diese Körner sich mit Sudan intensiv färbten, so muß angenommen werden, daß das anhaftende Fett die stärkere Einwirkung der Eisenreagentien hintangehalten hatte.

Während nun in dem Lungenschnitt die in den Alveolen gelegenen Herzfehlerzellen deutliche, schöne Eisenreaktion, aber keine Sudanfärbung zeigten, waren beide Reaktionen in ausgesprochener Weise bei den in dem zum Teil organisierten Venenthrombus vorhandenen Pigmentkörnern eingetreten. Erwähnt soll noch werden, daß in allen drei Fällen weder im Alkohol- und Paraffin- noch im Ätherschnitte eine Reaktion zu sehen war, mit Ausnahme des Paraffinschnittes des ersten Falles, wo sich die Körnchen noch ganz schwach gefärbt hatten.

Diese Befunde waren ebenso überraschend wie interessant. Vor allem schien durch sie die Entstehungsfrage der Fettpigmente überhaupt gelöst werden zu können, wenigstens in gewissem Sinne.

Während man bei den Abnutzungspigmenten, die ja alle Fettpigmente sind, im allgemeinen keine Anhaltspunkte dafür hat, ob die aus dem Zelleiweiß entstandenen Pigmente gleich als Fettpigmente, als Fetteiweißverbindungen im chemischen Sinne entstehen oder nicht, ob diese Pigmente nur als Fettpigmente in die Erscheinung treten können, kann bei den fetthaltigen Eisenpigmenten mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß die Fettnatur erst ganz sekundär, aus rein äußeren Bedingungen der Umgebung sich zu entwickeln braucht.

Vielleicht ist der Weg, der zur Bildung dieses Fettpigmentes führte, der: Da massenhaft rote Blutkörperchen zugrunde

gingen, bildete sich reichlich Hämosiderin in Leukocyten und anderen Zellen, die sich mit Erythrocyten beladen hatten. Da aber weiterhin die stark mit Pigment angefüllten Zellen in der Ernährung herabgesetzt wurden, konnte in ihnen Fett aus der umgebenden Flüssigkeit niedergeschlagen und aufgespeichert werden; auch ist es ja möglich, daß schon mit Fett beladene Zellen als Phagocyten sowohl freies als auch frei gewordenes Pigment aufnehmen und so eine Verbindung zwischen Fett und Pigment herstellen. Bedenkt man ferner, daß nach Arnold sowohl Pigment wie Fett an den Zellgranulis haftet, so ist es um so leichter verständlich, wie eine mechanische, wenn auch nicht fest-chemische Verbindung zwischen beiden Stoffen zustandekommen kann.

Das sind aber alles Hypothesen solange, bis es eventuell gelingt, Fettpigment in dem Sinne experimentell zu erzeugen. Wir suchten nun dadurch, daß wir im Tierorgan eine Blutung verursachten, zu gleicher Zeit an diese Stelle Fett deponierten, annähernd die gleichen Bedingungen zu etablieren, wie sie wohl in den drei oben genannten Fällen bestanden haben mochten. Aus der Jugularvene eines Kaninchens wurden etwa 20 ccm Blut entnommen, dasselbe defibriniert und mit gleichen Teilen Olivenöls vermischt, alles unter streng aseptischen Kautelen. Darauf wurde diese Emulsion von Blut und Fett in die Niere des Kaninchens eingespritzt und nach einiger Zeit die Niere exstirpiert und die Blutungsstelle untersucht. Leider mit negativem Erfolg, so daß auch bis jetzt auf diesem Wege keine Erklärung der Fettpigmentgenese gefunden werden konnte, doch sollen noch weitere Versuche in der Richtung unternommen werden. Bezüglich des Pigmentes der Ganglienzellen, wo ja die größten Verschiedenheiten unter den einzelnen Pigmentzellen sich finden, scheint es nach einigen Beobachtungen, als ob hier wenigstens das Pigment später auftritt als das Fett. In der Substantia nigra von Neugeborenen und Säuglingen, deren Substantia nigra überhaupt noch kein Pigment enthielt, fanden sich nämlich schon eine ganze Anzahl fetthaltiger Ganglienzellen. Eine systematische Untersuchung über die Bildung des Pigments in der Substantia nigra, die ich beabsichtigt hatte, aber noch nicht vornehmen konnte, würde vielleicht eine völlige Klarheit über diesen Punkt geben.

Während nun alle die bis jetzt besprochenen Pigmente darin übereinstimmen, daß sie weder Schwefelsäure noch Jodjodkalireaktion geben, sind große Verschiedenheiten unter ihnen insofern vorhanden, als durch den positiven Ausfall der Sudan- bzw. Fettponceaureaktion die Fettnatur einerseits aller Abnutzungspigmente, andererseits einiger Eisenpigmente bewiesen ist.

Diesen Pigmenten steht nun das Lutein gegenüber, das Pigment der Corpus luteum-Zellen der Ovarien.

Dieses Lutein verhält sich in jeder Beziehung so grundverschieden von den anderen Pigmenten, daß ihm eine besondere Stellung vindiziert werden muß.

Setzt man konzentrierte Schwefelsäure zu dem frischen Schnitt in der Weise, daß man an den Rand des Deckgläschens einen Tropfen bringt und mit Fließpapier von der anderen Seite ansaugt, so färbt sich das Pigment zuerst blaugrünlich, dann leicht blau.

Dieselbe leichte Blaufärbung tritt bei Zusatz von Jodjodkaliumlösung auf.

Und nun ganz eigentümlich steht es mit der Sudanreaktion. Im frischen Schnitt ein außerordentlich starkes, leuchtendes, sattes Rot. Insofern verhielt es sich ja wie die Abnutzungspigmente, wenn auch bei denen nie eine so starke Reaktion beobachtet werden konnte. Ich habe aber nun keinen Schnitt, weder Alkohol-, noch Paraffin- und Ätherschnitt finden können, in dem keine fast starke Reaktion vorhanden gewesen wären. Schnitte die einen Monat in Alkohol, zwei Monate in Äther gelegen hatten, ebenso Paraffinschnitte, die von den mit Äther behandelten Stücken stammten, zeigten alle ausgesprochene Reaktion. Wenn das Rot vielleicht etwas blasser erschien, wie im frischen Schnitt, so muß das darauf zurückgeführt werden, daß einerseits in den Corpus luteum-Zellen im frischen Schnitt oft ansehnliche Mengen freien Fettes sich finden, daß andererseits aber durch die lange Behandlung mit den verschiedensten Agentien dadurch, daß oft der Alkohol und Äther in der Wärme durch Wässern extrahiert werden mußte, mit der Zeit das Gewebe an und für sich zarter und durchsichtiger geworden ist. Jedenfalls durch keine Behandlung konnte eine

Sudanreaktion verhindert werden. Es muß dies wohl so gedeutet werden, daß hier eine derartig feste, vielleicht chemische Bindung der Fettsubstanz an das Pigment vorliegt, daß selbst bei langer Einwirkung stark lösende Agentien keine Lösung des Fettes bewirken können.

Zurückkommen möchte ich nun noch darauf, daß Oberndorfer wie Rosin, auch alle neueren Untersucher — wogegen schon immer Lubarsch Stellung genommen hat — von fetthaltigen Pigmenten kurzweg als von Lipochromen reden.

Diese Bezeichnung ist ja an und für sich nicht unrichtig, da diese Pigmente sich mit fettfärbenden Substanzen färben. Auf der anderen Seite ist es aber durchaus nicht erlaubt, eine Bezeichnung, die sich auf bestimmte Eigenschaften eines Dinges stützt, auch auf andere Dinge, die diese Eigenschaften nicht besitzen, zu übertragen. Dadurch entsteht eine unnötige Verwirrung, in dem einerseits auf die Art Dingen Eigenschaften aufoktroyert werden, die sie nicht besitzen, andererseits eine immerhin wertvolle Kenntnis bestimmter Eigenschaften eines Dinges verloren gehen kann. Die Bezeichnung „Lipochrom“ stammt wohl von pflanzlichen Fettfarbstoffen her, wie sie in Bakterien, Pilzen und Blüten auftraten. Diese Lipochrome sind dadurch charakterisiert, daß sie einerseits durch konzentrierten Schwefelsäurezusatz tiefblau gefärbt werden — wobei kleine Lipo-Cyankristalle auftreten —, andererseits bei Zusatz von Jodjodkaliumlösung einen grünen Farbenton annehmen. Ähnliches hat Neumann von dem Pigment des atrophischen Froschfettgewebes nachgewiesen, wo er durch Jodjodkaliumzusatz eine blauviolette Färbung erzielte.

Wenn nun hier bei dem Lutein anstatt einer tiefblauen bzw. grünen Färbung in beiden Fällen sowohl bei Schwefelsäure wie Jodjodkaliumbehandlung nur ein leicht blauer Farbenton beobachtet werden konnte, so scheinen doch keine Bedenken vorzuliegen für die Annahme, daß man es bei dem Lutein mit einem echten Lipochrom zu tun hat, im Gegensatz zu allen anderen fetthaltigen Pigmenten, die sich den oben genannten Agentien gegenüber völlig negativ verhalten.

Überdies scheint mir das Lutein ein ganz besonderes Recht auf den Namen zu besitzen, da es durch den positiven Ausfall

der Sudanreaktion seine Lipochromonatur auch dann noch zeigt, wenn bei den anderen fetthaltigen Pigmenten keine Sudanfärbung mehr eintritt.

Das Resultat obiger Untersuchungen soll kurz in folgende Sätze zusammengefaßt sein:

1. Nicht nur die Herz-, Samenbläschenepithel- und Ganglienzellenpigmente des Zentralnervensystems färbten sich mit Sudan III bzw. Fettponceau, sind also nach obigen Untersuchungen fetthaltige Pigmente, d. h. Pigmente die mit einer Fettsubstanz in irgend einer mehr oder weniger festen mechanischen oder chemischen, zurzeit noch nicht näher geklärten Bindung stehen, sondern dies ist bei allen Abnutzungspigmenten und einer Reihe eisenhaltiger Pigmente der Fall.

2. Das Lutein ist bis jetzt das einzige Pigment des menschlichen Körpers, das als Lipochrom bezeichnet werden darf, da hier sowohl Schwefelsäure- wie Jodjodkaliumreaktion positiv ausfallen, bei dem auch dann die Sudanreaktion noch positiv ist, wenn lange stark fettlösende Agentien eingewirkt haben, was bei den anderen fetthaltigen Pigmenten nie der Fall ist.

Am Schlusse dieser Arbeit drängt es mich, meinem früheren hochverehrten Lehrer und Chef, Herrn Prof. Dr. Lubarsch, meinen herzlichen Dank für die Anregung zu derselben und die bei ihrer Anfertigung gewährte Unterstützung auszusprechen.

Literatur.

- Akutsu, zitiert nach Herxheimer.
 Fenevessy, zitiert nach Herxheimer.
 Fischer, Dieses Archiv. Bd. 172.
 Herxheimer, Ergebnisse der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie. VIII. Jahrgang.
 Langerhans, zitiert nach Herxheimer.
 Maas, zitiert nach Herxheimer.
 Mühlmann, zitiert nach Herxheimer.
 Neumann, Dieses Archiv. Bd. 170.
 Oberndorfer, Zieglers Beiträge. Bd. 31, S. 328.
 Rosenfeld, zitiert nach Herxheimer.
 Rosin, Deutsche mediz. Wochenschrift. 1896, S. 495.
 Lubarsch, Cbl. f. allgem. Pathologie, 1902, Nr. 22.
-