

XIX.

Nochmals die Pigmentfrage.

Von

Prof. E. Neumann in Königsberg.

In einem früher von mir veröffentlichten Aufsatz¹⁾ habe ich die Stellung, welche ich in der Streitfrage über die Entstehung der Pigmente in Extravasaten und Thromben einnehme, dargelegt. Wenn ich hiermit nochmals auf diesen Gegenstand zurückkomme, so geschieht dies im Hinblick auf neuere hierhergehörige Arbeiten, in welchen öfters wichtige Tatsachen, welche ich als sicher festgestellt betrachten möchte, nicht berücksichtigt werden, andererseits aber frühere m. E. bereits widerlegte Behauptungen wiederholt und als Stütze für ganz haltlose Theorien benutzt werden, so daß zu befürchten steht, daß die Diskussion dadurch verwirrt und auf einen bereits überwundenen Standpunkt zurückgeführt werden könnte. Die nachstehende Mitteilung ist daher nicht in der Absicht unternommen, neue Beobachtungen beizubringen, will vielmehr nur das vorliegende Material nochmals einer Sichtung und Prüfung unterwerfen.

Virchow²⁾ hatte bereits die aus extravasiertem oder innerhalb der Gefäße geronnenem Blute hervorgehenden Pigmente morphologisch gesondert, eine diffuse, körnige und kristallinische Form derselben unterschieden und auch die chemischen Reaktionen derselben gegenüber den verschiedensten Eingriffen sorgfältig geprüft. Eine sehr bemerkenswerte, durchgreifende Differenz ihrer chemischen Zusammensetzung wurde jedoch erst später erkannt und hat zu der gegenwärtig fast allgemein durchgeführten Unterscheidung zwischen Hämatoidin und Hämosiderin, einem eisenfreien und einem eisenhaltigen Pigment, geführt, das erstere gelb mit Übergängen zu Rot und vor allem durch sein dem Gallenfarbstoff ähnliches Verhalten gegen Schwefelsäure und andere Mineralsäuren charakterisiert, das letztere gelb bis gelbbraun und leicht nachweisbar durch

¹⁾ E. Neumann, dieses Archiv Bd. 111, 1888, „Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Pigmente“.

²⁾ Virchow, Die pathologischen Pigmente, *ibid.* Bd. 1, 1847.

die bekannten Eisenreaktionen nach Perls und Quincke. In bezug auf die Bezeichnung „Hämosiderin“, welche ich am angeführten Orte zuerst in Anwendung gebracht habe, sei ausdrücklich bemerkt, daß ich sie auch hier ausschließlich in demselben Sinne gebrauchen werde, wie dort, also nur für die gleichzeitig durch gelbe oder braune Farbe und durch die genannten Eisenreaktionen ausgezeichneten, chemisch übrigens wahrscheinlich keineswegs vollständig identischen Pigmente; eine Ausdehnung der Begriffe auf Körper, welchen eine dieser Eigenschaften fehlt, scheint mir nicht passend, da derselbe dadurch seine scharfe Begrenzung verlieren würde.¹⁾ Selbstverständlich soll damit nicht geleugnet werden, daß gelbe Pigmente ohne Eisenreaktion, welche sich von dem Hämatoidin durch den gleichfalls negativen Ausfall der Schwefelsäurereaktion unterscheiden, sowie auch farblose Substanzen mit Eisenreaktion daneben auftreten, welche vielleicht eine besondere Namengebung verdienen. — Welche Vorgänge spielen sich nun bei der Entstehung jener beiden Pigmente ab? und an welche Bedingungen sind diese Vorgänge geknüpft?

Den festen und unbestrittenen Ausgangspunkt für alle Deduktionen bildet die Annahme, daß beide Pigmente aus einer Umsetzung des normalen Blutfarbstoffs hervorgehen; sowohl das Hämatoidin als das Hämosiderin sind richtige Repräsentanten der sogen. „hämatogenen“ Pigmente, welchem Namen ich allerdings die Bezeichnung „hämoglobinogene“ Pigmente vorziehen möchte, da ja doch in letzter Instanz alle im Körper entstehenden Pigmente, auch solche, welche mit dem Blutfarbstoff nichts zu tun haben, aus dem Blute stammen.

Als ebenso sicher darf der Satz gelten, daß die Umsetzung des Hämoglobin erfolgen kann, während dasselbe an die roten Blutzellen gebunden bleibt, daß also die gefärbten Elemente des Blutes selbst in toto zu Pigmentkörnchen degenerieren können. Den Beweis hierfür haben, nachdem bereits vor

¹⁾ Vorgeschlagen ist eine solche Begriffserweiterung neuerdings von Milner, welcher von einem nicht auf Eisen reagierenden Hämosiderin I und einem positiv reagierenden Hämosiderin II spricht. (Dieses Archiv Bd. 174, 1903, „Über Pigmentbildung und Organisation, speziell in einem extraduralen Hämatom“.)

langer Zeit Ecker¹⁾ und Kölliker²⁾ einige Angaben über einen solchen Vorgang gemacht hatten, die Langhansschen Untersuchungen³⁾ über die Entstehung und die Umwandlung blutkörperchenhaltiger Zellen in Extravasaten geliefert und auch die Beobachtungen von Übergängen zwischen blutkörperchenhaltigen Zellen und Pigmentzellen in der Milz und im Knochenmark lassen hierüber keinen Zweifel. Dabei hat sich zugleich beachtenswerterweise die Tatsache ergeben, daß das auf diese Weise entstehende Pigment stets die Eigenschaften des Hämosiderin besitzt, es existiert keine einzige zuverlässige Beobachtung darüber, daß ein in eine Zelle eingeschlossenes rotes Blutkörperchen sich in ein Hämatoidinkörnchen oder einen Hämatoidinkristall umgewandelt hätte.

Ob auch freiliegende, nicht von Zellen aufgenommene rote Blutkörperchen in gleicher Weise zu Hämosiderinkörnchen werden können, wie Virchow (a. a. O.) behauptet hatte, dürfte zurzeit noch unentschieden sein. Langhans hat sich davon nicht überzeugen können, will vielmehr frei im Gewebe liegende Pigmentkörner von untergegangenen Pigmentzellen ableiten, da er sie erst in späteren Stadien seiner Experimente beobachtet zu haben angibt. Zu einem anderen Resultat ist allerdings später M. Schmidt⁴⁾ gelangt und es scheint mir nach seinen Beobachtungen kaum zweifelhaft, daß wenigstens bei extravasierten Froschblutkörperchen ebensowohl wenn sie frei liegen als wenn sie innerhalb kontraktile Zellen sich befinden, eine direkte Umbildung in Hämosiderinkörner vorkommt.

Aber nicht bloß eine Totaldegeneration roter Blutzellen läßt sich feststellen, sondern auch abgeschnürte Teile derselben unterliegen wahrscheinlich öfters demselben Schicksal, eine Tatsache, welche namentlich für Diapedesisblutungen ins Gewicht fällt, da hier ja bekanntlich sehr häufig die durch

¹⁾ Ecker, Zeitschr. f. rationelle Medizin, Bd. VI, 1847.

²⁾ Kölliker, Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie, Bd. I, 1849.

³⁾ Langhans, Beobachtungen über Resorption der Extravasate und Pigmentbildung in denselben. Dieses Archiv Bd. 49, 1870.

⁴⁾ M. Schmidt, Über die Verwandtschaft der hämatogenen und autochthonen Pigmente und deren Stellung zum sogenannten Hämosiderin. Dieses Archiv, Bd. 115, 1889.

die Gefäßwand hindurchtretenden Blutzellen zerstückelt werden und somit ihre Bruchstücke einen wichtigen Bestandteil des extravasierten Blutes bilden. Schon Langhans bemerkte, daß im Innern kontraktile Zellen neben unversehrten roten Blutkörpern auch kleinere, zum Teil wohl jedenfalls Teilstücke derselben entsprechende Körper sich zeigen können, und daß beide gemeinsam die Metamorphose zu Pigment eingehen. Ob letztere auch extracellulär unter gewissen Umständen oder regelmäßig dasselbe Schicksal erleiden, darüber liegen zurzeit keine bestimmten Feststellungen vor. M. Schmidt bemerkt freilich, daß er überhaupt keine Anhaltspunkte dafür gefunden habe, daß ein abgeschnürtes Stück eines Blutkörperchens „sich zu einem Pigmentkorn bräunen kann“.

Aus Schmidts Untersuchungen ergibt sich aber ein weiterer Modus der Pigmentbildung, welchem er geneigt ist, eine sehr große Verbreitung zuzuschreiben, nämlich eine Entstehung aus Hämoglobintropfen, welche aus dem Stroma der roten Blutkörperchen hervorgetreten sind.¹⁾ Bei Fröschen ließ sich unzweifelhaft beobachten, daß diese Gebilde nach einiger Zeit unter Veränderung ihrer Farbe ins Braune Eisenreaktion annehmen und aus ihnen Pigmentkörner hervorgingen, und zwar zeigte sich kein Unterschied dabei, mochten die Hämoglobintropfen in Zellen eingetreten sein oder freiliegen. Auch für das Säugetierblut nimmt Schmidt an, daß der bezeichnete Vorgang in gleicher Weise sich abspielt, seine Angaben darüber sind aber vielleicht insofern anfechtbar, als er bei seinen Experimenten nicht im eignen Körper der Versuchstiere erzeugte Extravasate, sondern von einer anderen Tierart übertragenes, also heterogenes Blut zum Gegenstand der Untersuchung machte, ohne in Rechnung zu ziehen, daß hierdurch vielleicht der normale Verlauf der Erscheinungen in bedeutsamer Weise modifiziert werden könnte. An Objekten, die vom Menschen herühren, ist eine solche Hämoglobintropfenbildung bisher meines Wissens nicht konstatiert, wobei freilich in Betracht kommt, daß gerade hier die Untersuchung auf größere Schwierigkeiten

¹⁾ Langhans erwähnt in seiner Arbeit ebenfalls „Hämoglobinkugeln“ und „Hämoglobintropfen“, unterscheidet dieselben aber nicht scharf von Blutkörperchenfragmenten.

stößt. Die Berechtigung, in diesem Vorgange die Hauptquelle für das aus Blutungen hervorgehende Pigment zu suchen, wie Schmidt es tut, dürfte jedenfalls noch zu erweisen sein, darüber aber besteht nach den übereinstimmenden Erfahrungen aller Untersucher kein Zweifel, daß, soweit sich abgeschnürte Teile von roten Blutzellen oder aus ihnen hervorgetretene Hämoglobintropfen an der Pigmentbildung beteiligen, es sich zunächst immer nur, wie bei der pigmentösen Degeneration vollständiger Erythrocyten, um die Entstehung körnigen Hämosiderins handelt.

Schon hierdurch wird es wahrscheinlich, daß mit diesen Beobachtungen nicht alle Möglichkeiten für die Pigmentbildung erschöpft sind, und wir kommen hiermit zu der viel diskutierten Frage, inwieweit außerdem das aus den Blutzellen durch Diffusion sich verbreitende Hämoglobin sich zu Pigment umsetzen kann. Bekanntlich sind die Ansichten hierüber sehr verschieden gewesen, Virchow legte sehr großen Wert auf die Umwandlungsprodukte des diffundierten Blutfarbstoffs, und leitete aus ihm nicht nur die diffus oder in Kristallen auftretenden, sondern auch einen großen Teil der körnigen Pigmente ab, Langhans dagegen kam zu dem Resultat, daß eine Diffusion während des Lebens durchaus zweifelhaft sei, da er bei seinen Versuchen mit in den Tierkörper eingeführten Blutgerinnseln nie das Serum und das umgebende Gewebe diffus gefärbt resp. imbibiert sah und bei Einspritzungen künstlich durch Kälte hergestellter Hämoglobinlösungen stets beobachtete, daß eine einfache Resorption ohne Pigmentbildung eintrat. Gegenwärtig dürfte wohl die Überzeugung allgemein verbreitet sein, daß Virchows Auffassung wohlbegründet ist, und daß ohne die Annahme einer Hämoglobinlösung als Matrix eines Teiles der pathologischen Pigmentierungen eine Erklärung der Gesamtheit der Erscheinungen nicht möglich ist. Übrigens mag bemerkt sein, daß der Gegensatz, in welchen sich Langhans zu dieser Lehre stellte, auch durchaus nicht so schroff war, wie es vielfach angenommen worden ist, er bezweifelte nur eine Durchtränkung des lebenden umgebenden Gewebes mit gelöstem Blutfarbstoff, ohne aber in Abrede zu stellen, daß innerhalb des Extravasats selbst im Gerinnsel eine Entfärbung der roten Blutzellen durch Diffusion ihres Farbstoffs stattfände und daß die hier auf-

tretenden pathologischen Pigmentierungen, die zunächst bei den Taubenexperimenten sich entwickelnde diffuse grüne Färbung und sodann die darauffolgende Bildung der Hämatoidinkristalle aus diesem diffundierten Blutfarbstoff ihre Entstehung nehmen.

Immerhin hat sicherlich Langhans damals (neuere Äußerungen von ihm über diese Frage scheinen nicht vorzuliegen) diesen Faktor, die Verbreitung gelösten Hämoglobins, erheblich unterschätzt und es lassen sich zum Beweise dafür, daß er auch bei der Pigmentierung der Gewebe selbst wesentlich beteiligt ist, folgende Tatsachen anführen:

1. Das Vorkommen von Zellen, welche rote Blutkörper oder Teilstücke solcher oder auch Hämoglobintropfen in sich einschließen, ist keineswegs ein so regelmäßig an Blutungen sich anschließender Vorgang, wie es Langhans nach seinen Versuchen annehmen zu dürfen glaubte und es steht weder die große Menge des Pigments, welche wir häufig finden, noch die oft vorwiegend extracelluläre Lage desselben, die zu der Annahme eines massenhaften Unterganges von Zellen nötigen würde, mit der Langhansschen Vorstellung im Einklang; bei seinen Versuchen begünstigte offenbar der zur Einführung der Blutgerinnsel erforderliche traumatische Eingriff die Anhäufung kontraktiler, eine phagocytäre Tätigkeit entfaltender Zellen, wie sie bei spontanen Blutergüssen in der Regel wenigstens nur in sehr beschränktem Maße zustande kommt, oder wohl auch gänzlich ausbleibt. Außerdem fehlen Angaben über das Auftreten blutkörperchenhaltiger Zellen in Thromben als Vorläufer der Pigmentbildung, soviel mir bekannt, vollständig. Demnach würden wir, wenn der diffundierende Blutfarbstoff als Pigmentquelle ausgeschlossen bleibt, auf die Annahme rekurreren müssen, daß alles Pigment in den Geweben aus freiliegenden roten Blutzellen resp. ihren Trümmern oder Hämoglobintropfen entsteht; von allen anderen Bedenken, die einer solchen Ableitung entgegenstehen, abgesehen, geht ihre Unhaltbarkeit aus einem zweiten Befunde hervor, nämlich

2. Bei Blutungen ebenso wie bei Thromben in Gefäßen bilden sich Pigmentierungen an Stellen, für welche ein Hineingelangen von körperlichen Hämoglobinteilen, sei es frei oder in Zellen eingeschlossen, nicht füglich in Betracht kommen

kann, nämlich bei Extravasaten in mehr oder weniger weiter Umgebung derselben, bei Thromben über die Gefäßwandungen hinaus auch in den anstoßenden Teilen, öfters ebenfalls in beträchtlicher Entfernung. Daß gelöstes Hämoglobin von seinem Ursprungsorte aus in größere Bezirke eindringen kann, erscheint leicht verständlich, eine Verschleppung von an corpusculäre Gebilde gebundenem Hämoglobin in die weitere Umgebung ist dagegen nicht nur unwahrscheinlich, sondern ist auch bisher von keinem Beobachter konstatiert worden.

3. In einer kurzen Mitteilung¹⁾ habe ich ferner vor einigen Jahren auf einen Befund hingewiesen, welchen ich in gleichem Sinne verwertete, nämlich auf das in sogen. „braunen Lungen“ sehr gewöhnlich zu beobachtende Vorkommen von schwarzen Kohlenpartikelchen, welche von einem Hämosiderinmantel umschlossen werden; die Entstehung dieser Umhüllung von einer Ausscheidung aus einer Flüssigkeit abzuleiten, liegt gewiß sehr nahe, und wenn M. Schmidt²⁾ den Einwurf dagegen erhebt, daß auch durch tropfenförmiges Hämoglobin, welches die Kohle umfließt, dasselbe Resultat hervorgehen kann, so müßte doch erst der Nachweis geführt werden, daß in solchen Fällen außer dem auf Eisen reagierenden Pigment wirklich auch Hämoglobintropfen als morphologische Bestandteile vorhanden sind, wie sich an der von den frischen Lungen abgestrichenen Flüssigkeit oder abgetragenen Gewebstückchen zeigen müßte. Nach meinen Erfahrungen muß ich ihr Vorhandensein in Abrede stellen, da ich in den „braunen Lungen“ stets alle gelbgefärbten Gebilde, mit Ausnahme der roten Blutzellen, an der Eisenreaktion teilnehmen sah, was ich Schmidt gegenüber aufrecht erhalten muß.

4. Bei Versuchen, welche ich an Meerschweinchen mit subcutanen Einspritzungen einer durch Ätherbehandlung des Blutes (nach v. Wittichs Methode) hergestellten Hämoglobininlösung anstellte, ist es mir gelungen (a. a. O.), in der Umgebung reichliche Hämosiderinablagerungen hervorzurufen, der Langhans mißglückte experimentelle direkte Nachweis für die

¹⁾ E. Neumann, Das Pigment der braunen Lungeninduration. Dieses Archiv, Bd. 161, 1900.

²⁾ M. Schmidt, Über Hämosiderin und Melanin. Ibid. Bd. 163, 1900.

Möglichkeit einer solchen Entstehungsweise des Pigments ist hiermit geliefert.

Von Bedeutung für das Verständnis der Pigmentbildungen ist nun aber ferner die Berücksichtigung ihrer räumlichen Beziehungen zu dem Blutergusse resp. Thrombus zur Zeit ihres ersten Auftretens und im weiteren Verlauf. Ein bestimmtes Gesetz in bezug hierauf hat sich wohl zuerst aus den bereits citierten exakten Untersuchungen von Langhans ergeben. Seine Versuchsmethode, welche in der Einführung kompakter Blutcoagula unter die Hautdecken bestand, gestattete ihm eine sichere Unterscheidung zwischen den Vorgängen im Blute selbst und in der Umgebung desselben, und er konnte auf diese Weise feststellen, daß eine ganz konstante räumliche Trennung der beiden chemisch differenten Pigmentarten sich zeigte; während das Hämosiderin seinen Sitz in dem umgebenden Gewebe hatte, zeigte sich das Hämatoidin ebenso exklusiv nur in dem Coagulum. „Das kristallinische Pigment tritt (bei Tauben) schon am zweiten Tage auf, es findet sich nie in dem umgebenden Bindegewebe — es findet sich bloß im Blutkuchen und hier bloß in einer bestimmten schmalen Zone“ (a. a. O. S. 24). Die Richtigkeit dieser Langhansschen Angabe läßt sich, wie ich in meinem ersten Aufsätze gezeigt habe, am pathologisch-anatomischen Material aus menschlichen Leichen leicht bestätigen und ist auch von keiner Seite bestritten, leider aber in ihrer Bedeutung für die Theorie der Pigmentbildung häufig verkannt worden. Selbstverständlich eignet sich nicht jede Blutung und jeder Thrombus dazu, die gesetzmäßige räumliche Sonderung beider Pigmente erkennen zu lassen; überall, wo das sich ergießende Blut Gewebe infiltriert, sei es, daß es in die Spalträume desselben vordringt oder es zertrümmert, wie bei Gehirnapoplexien, wo also eine scharfe Abgrenzung zwischen Blut und Gewebe von vornherein nicht existiert, da sind auch die Bedingungen für eine Vermischung beider Pigmente gegeben, und es wird sich schwer entscheiden lassen, ob dieselben im Blute selbst oder in den beteiligten Gewebsmassen ihren Ursprung genommen haben. Die Schwierigkeiten, welche in solchen Fällen der richtigen Beurteilung der Verhältnisse er-

wachsen, werden aber noch durch zwei andere Umstände vermehrt.

Erstens nämlich wird ein Teil des Hämatoidin nach einiger Zeit von dem Gewebe aufgenommen und findet sich alsdann daselbst neben dem ursprünglich hier entstandenen Hämosiderin vor, es entsteht also eine Zusammenlagerung beider Farbstoffe; so erklärt es sich z. B., daß Quincke¹⁾ bei seinen noch immer vielfach herangezogenen Injektionen größerer Mengen frischen flüssigen Blutes in das subcutane Bindegewebe bei Hunden nach einigen Wochen in das durch Hämosiderineinlagerungen braun gefärbte Gewebe eingesprengte gelbe Inseln mit diffuser Färbung der Bindegewebsbündel und der elastischen Fasern, sowie auch der zelligen Elemente fand, welche ausgesprochene Gmelinsche Farbenreaktion ergaben und auch Hämatoidin- (oder wie Quincke sagt, Bilirubin-) Kristalle einschlossen. Dieselbe Bewandnis hat es unzweifelhaft mit der häufig sich wiederholenden Angabe, daß beim Menschen im Bereiche ausgedehnter Blutungen im Panniculus adiposus in dem Fette der Zellen desselben, bisweilen sogar überraschend schnell, Hämatoidinkristalle sich zeigen; gerade das Fett übt, wie schon Langhans hervorgehoben hat, eine besondere Attraktion auf das Hämatoidin aus und kann sich desselben schon bei seinem ersten Auftreten bemächtigen. Mit Recht warnt daher Langhans davor, aus diesem Befunde einen Schluß auf die Entstehung des Hämatoidin innerhalb der Fettzellen abzuleiten. — Die Annahme einer im Gewebe selbst unter seiner Einwirkung erfolgenden Erzeugung des Hämatoidin kann also aus solchen Beobachtungen nicht gefolgert werden und sie würde den Ergebnissen widersprechen, welche die Untersuchung unter einfacheren und übersichtlicheren Objekten geliefert hat, insbesondere den Langhansschen Experimenten. Je schärfer das Extravasat von dem Gewebe abgegrenzt ist, desto deutlicher zeigt sich, daß nur das ergossene resp. intravasculär geronnene Blut die Bildungsstätte des Hämatoidin ist; so eignen sich außer Thromben ganz besonders Blutergüsse in natürliche Hohlräume z. B. Ovarialfollikel, zur Beobachtung, stets beschränkt

¹⁾ Quincke, Beiträge zur Lehre vom Icterus. Dieses Archiv, Bd. 95, 1884.

sich hier ebenso wie in Gefäßthromben die Hämatoidinbildung in einem gewissen Stadium auf das Coagulum.

Ein zweiter Umstand, welcher das mikroskopische Bild sehr häufig kompliziert und irreführen kann, ist das mit dem Einwandern contractiler Zellen verbundene Hineinwachsen von Bindegewebe aus der Umgebung in das extravasierte Blut resp. in den Thrombus. Auch dies hat zur Folge, daß die Grenze zwischen Blut und Gewebe verwischt wird und eine Durchmischung beider Pigmente stattfindet; innerhalb der ursprünglich ausschließlich dem Hämatoidin zukommenden Domäne treten mit dieser sogen. Organisation des Blutes auch Hämosiderinbildungen auf und beide Pigmente kommen in innigen Kontakt miteinander. Offenbar eignet sich dieses das Blutgerinnsel substituierende Gewebe samt den eingewanderten Zellen genau in derselben Weise einen Teil des hier aufgespeicherten Blutfarbstoffs an und produziert aus ihm Hämosiderin, wie es früher bereits von seiten des das Blutgerinnsel umgebenden Gewebes geschehen ist. Je weiter die Durchwachsung vorschreitet, desto bunter wird die Durchmischung von Hämosiderin und Hämatoidin, und in älteren Herden, z. B. in apoplektischen Narben des Gehirns, findet sich schließlich an Stelle des Extravasats ein an Hämosiderin äußerst reiches Gewebe, welches meist gruppenweise gelagerte Hämatoidinkristalle als einzige Überreste des Ergusses in sich einschließt, wobei letztere nicht nur in die fibrilläre Substanz hineingeraten, sondern öfters auch in die Zellen selbst incorporiert werden.

In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen steht nun ferner die Tatsache, daß zwar öfters aus Blutungen Hämosiderin hervorgeht, während eine Hämatoidinbildung ausbleibt, daß aber niemals das umgekehrte der Fall ist; das erstere tritt nämlich dann ein, wenn es sich um kleinere Blutergüsse, etwa Diapedesisblutungen, handelt, wobei das ausgetretene Blut alsbald vollständig von dem Gewebe aufgenommen wird und ein gesonderter Blutklumpen nicht entsteht, in welchen sich Hämatoidin bilden könnte; in größeren Blutherden sind dagegen mit der Hämatoidinbildung gleichzeitig auch immer die Bedingungen für das Auftreten von Hämosiderin gegeben und daher kann erstere nie allein vorkommen.

Ein sehr instruktives Beispiel für diese Verhältnisse bieten die schon erwähnten braunen Lungen dar; die successiv sich während längerer Zeiträume immer wiederholenden kleinen Blutungen in denselben führen hier fast stets nur eine ergiebige Pigmentierung durch Hämosiderineinlagerungen herbei und nur im Bereiche von mit größeren Massenblutungen verbundenen Infarcten, welche öfters überdies zum Teil nekrotisieren (die Wichtigkeit dieses Moments wird sich aus dem folgenden ergeben), läßt sich Hämatoidin nachweisen.

Die bezeichneten Fälle, in welchen Blut und Gewebe voneinander scharf abgegrenzt sind, bieten natürlich auch allein die Aussicht dar, einen sicheren Aufschluß darüber zu erhalten, wie weit die oben besprochenen verschiedenen Veränderungen der roten Blutkörper für die Bildung eines jeden der beiden Pigmente in Betracht kommen, und wir können uns hier überzeugen, daß nur für die Hämosiderinbildung im Gewebe die erwähnte Möglichkeit einer direkten Umbildung corpusculären Hämoglobins, mag dasselbe nun in Form ganzer Blutkörperchen oder abgeschnürter Teile derselben, oder aus ihnen hervorgetretener Hämoglobintropfen auftreten, zur Geltung kommt, während andererseits die Hämatoidinbildung im Blutgerinnsel immer auf diffundiertes Hämoglobin als Quelle zurückführt; da nun aber, wie bereits hervorgehoben, auch für das Hämosiderin der Gewebe die extravasierten roten Blutkörperchen selbst und ihre corpusculären Derivate zur Erklärung nicht ausreichen, vielmehr die Annahme einer Durchtränkung mit gelöstem Hämoglobin erforderlich ist, so folgt daraus, daß aus einer Hämoglobininlösung je nach dem Orte, welchen sie einnimmt, sowohl das eine als das andere Pigment hervorgehen kann.

Soweit reichen m. E. die aus den Beobachtungen sich unmittelbar ergebenden Schlußfolgerungen. In bezug auf die chemischen Prozesse, welche mit den morphologischen Erscheinungen einhergehen, läßt sich, da es bisher nicht gelungen ist, dieselben experimentell außerhalb des Körpers nachzuahmen, einstweilen keine befriedigende Auskunft geben und die Diskussion hat sich bisher hauptsächlich nur mit der Frage beschäftigen können, ob es sich dabei um eine einheitliche Reihe chemischer Veränderungen handelt, welche in ihrem

Verlaufe sowohl das eisenhaltige als das eisenfreie Pigment aus dem Hämoglobin erzeugen oder ob vielmehr die Umwandlung des letzteren in doppelter Richtung erfolge und jedes der Pigmente demnach als das Produkt eines besonderen Prozesses anzusehen sei. Da eine Entscheidung auf chemischen Wege zurzeit nicht möglich ist, so geben uns nur die beobachteten anatomischen Befunde Anhaltspunkte, nur beurteilen zu können, welche dieser beiden sich gegenüberstehenden Ansichten die größere Wahrscheinlichkeit für sich hat.

Die einheitliche Auffassung des Pigmentbildungsprozesses hat zunächst ihren Ausdruck in der Behauptung gefunden, daß das Hämosiderin eine Übergangsstufe zum Hämatoidin bilde, zuerst entstünde aus dem eisenhaltigen Hämoglobin eisenhaltiges Hämosiderin, aus diesem später durch Abspaltung des Eisens Hämatoidin. Diese Ansicht vertrat in früherer Zeit Perls¹⁾ und sie hat trotz aller vorgebrachten Bedenken auch in neuerer Zeit noch Verteidiger gefunden; ein Beispiel hierfür ist eine Arbeit von Dürck,²⁾ deren Resultate auch in das Lehrbuch von Schmaus³⁾ Aufnahme gefunden haben. Dürck stützt sich auf die Untersuchung apoplektischer Herde des menschlichen Gehirns und traumatisch erzeugter Gehirnblutungen bei Kaninchen und Meerschweinchen, hat also sicher nach den vorangegangenen Erörterungen kein besonders vorteilhaftes Untersuchungsobjekt gewählt, gerade im Gehirn greifen die Vorgänge im Gewebe einerseits und im Bluterguß andererseits derart ineinander, daß ein Auseinanderhalten derselben kaum möglich ist, und dazu kommt, daß das Kaninchen- und Meerschweinchenblut sehr wenig zur Bildung von Hämatoidinkristallen disponiert ist, so daß Langhans (a. a. O.) bei seinen zahlreichen, bis zur 4. Woche fortgesetzten Versuchen sie bei Kaninchen niemals, bei Meerschweinchen nur einmal (am 12. Tage) auftreten sah, während sie sich in Blutgerinnseln von Tauben bereits vom 2. Tage an regelmäßig zeigten. Ich habe jener Ansicht

¹⁾ Perls, Journal f. prakt. Chemie. Bd. 21, 1866.

²⁾ Dürck, Beitrag zur Lehre von den Veränderungen und der Altersbestimmung von Blutungen im Zentralnervensystem. Dieses Archiv, Bd. 130, 1892.

³⁾ Schmaus, Grundriß der patholog. Anatomie. 1901, S. 67.

bereits in meinem früheren Aufsatz entschieden widersprochen und begnüge mich hier die wichtigsten Gründe, welche sie unhaltbar erscheinen lassen, zusammenzustellen.

1. Es steht fest, daß Hämatoidin an Stellen erscheint, wo eine vorgängige Hämosiderinbildung nicht aufgetreten war, nämlich in den Blutgerinnseln selbst und ebenso, worauf ich unten zurückkomme, in abgestorbenen Geweben.

2. Die Hämatoidinbildung folgt zeitlich nicht dem Erscheinen des Hämosiderin, sondern findet gleichzeitig mit ihr statt oder geht ihr unter Umständen sogar voraus. Wie soeben erwähnt, sah Langhans bereits am 2. Tage bei Tauben Hämatoidinausscheidungen; nach Virchows von v. Recklinghausen¹⁾ bestätigten Beobachtungen sind 3—4 Tage genügend, um Hämatoidin nach traumatischen Extravasationen in dem Unterhautfettgewebe der Menschen zum Vorschein zu bringen. So frühe Termine sind für das Hämosiderin bisher kaum konstatiert worden. Dürck fand am 6. Tage die erste „geringfügige“ Blaufärbung nach Behandlung mit Ferrocyankali und Salzsäure.

3. Es ist ein sehr häufiger Befund, daß an Orten, wo sich Hämosiderin gebildet hat, sich auch nach längeren Zeiträumen keine Spur von Hämatoidin zeigt, es sei hier nochmals an die braunen Lungen erinnert, welche in der überwiegend großen Mehrzahl der Fälle zwar reich an Hämosiderin sind, das Hämatoidin aber gänzlich vermissen lassen, obwohl man doch füglich nicht bezweifeln kann, daß das Pigment hier aus Blutungen der verschiedensten Altersstufen hervorgegangen ist.

4. Unzweideutige Beobachtungen sprechen dafür, daß die weitere Umwandlung des Hämosiderin bei längerem Bestande in ganz anderer Richtung vor sich geht. Bei der von der Peripherie her erfolgenden Resorption eines Extravasats z. B. im Gehirn läßt sich, wie ich (a. a. O.) gezeigt habe, nach außen von dem durch Hämosiderineinlagerungen gefärbten Herde eine farblose Gewebszone nachweisen, welche Eisenreaktion gibt und dadurch erkennen läßt, daß sie die entfärbten Rückstände des Hämosiderin einschließt; also nicht Umwandlung

¹⁾ v. Recklinghausen, Allgemeine Pathologie, S. 432, 1883.

in Hämatoidin, sondern Entfärbung und allmähliche Auflösung ist hier das Schicksal des Hämosiderin. Dasselbe lehrt, wenn auch weniger auffällig, die Untersuchung der braunen Lungen; es ist hier eine ganz gewöhnliche Erscheinung, daß neben Kohlenpartikeln mit gelbem Hämosiderinmantel andere von einem farblosen Saume umgebene vorhanden sind (vgl. meinen Aufsatz „Das Pigment der braunen Lungeninduration“ a. a. O. S. 432) und die Analogie mit den Gehirnbefunden nötigt zu der Annahme, daß es sich hier wiederum um die Produkte älterer, bereits der Resorption anheimgefallener Blutungen handelt; eine bestimmte topographische Verteilung der verschiedenen Rückbildungsstadien, wie sie im Gehirn nachzuweisen ist, läßt sich in diesem Falle selbstverständlich nicht erwarten. — Daß das Hämosiderin sich unter Umständen auch in entgegengesetzter Richtung umbilden kann, indem es zwar die gelbe Farbe beibehält, aber die Eisenreaktion verliert, ist nach den Untersuchungen M. Schmidts sehr wahrscheinlich und wohl zu beachten, da hierauf, wie es scheint, viele irrtümliche Angaben über eine Umwandlung des Hämosiderin in Hämatoidin zurückzuführen sind, vom Hämatoidin unterscheiden sich aber diese auf Eisen nicht reagierenden gelben Massen durch das gleichzeitige Ausbleiben der Schwefelsäurereaktion; dies hat Dürk z. B. nicht beachtet, wenn er (a. a. O.) sagt: „auffallenderweise wird vom Verfasser (M. Schmidt) an keiner Stelle dieses die Eisenreaktion nicht mehr ergebende Pigment als Hämatoidin bezeichnet oder dessen Identität mit dem Gallenfarbstoff erwähnt“, und ebendasselbst behauptet, Schmidt sei zu der Annahme gekommen, daß das Hämosiderin als eine Vorstufe des Hämatoidin zu betrachten sei, obwohl derselbe ein entschiedener Gegner dieser Ansicht ist.

Hiermit scheint mir die genannte Theorie endgültig widerlegt zu sein und es kann den angeführten Tatsachen gegenüber wenig in Betracht kommen, daß der neueste Untersucher auf diesem Gebiet, Milner (a. a. O.) sich zum Beweise dafür, daß eine solche Umwandlung von Hämosiderin in Hämatoidin doch vielleicht möglich sei, darauf beruft, daß es, wie er meint, einigen Beobachtern geglückt wäre, aus eisenhaltigem Pigment durch chemische Behandlung Hämatoidin zu gewinnen; man

braucht nur die Angaben, auf welche er sich bezieht, sich näher anzusehen, um ihre Belanglosigkeit zu erkennen; Milner verwertet nämlich zunächst eine alte Virchowsche Beobachtung (a. a. O. S. 411), bei welcher eine pseudomelanotische Darmschleimhaut, deren schwarze Färbung, wie sich vermuten läßt, auf Schwefeleisen beruhte, nach dem Kochen mit Kalilauge eine braunrote Farbe annahm und an Stelle der schwarzen Pigmentkörner gelbrote, runde oder eckige Körner „von zuweilen fast kristallinischen Aussehen“ zeigte; Übergießung mit überschüssiger konzentrierter Schwefelsäure bewirkte Lösung dieser Körner und an der Flüssigkeit zeigte sich ein Farbenwechsel, der mit dem am Hämatoidin zu beobachtenden große Ähnlichkeit hatte. Bemerkenswerterweise hat sich jedoch Virchow selbst keineswegs für berechtigt gehalten, hieraus zu schließen, daß ein mit dem Hämatoidin identischer Körper durch seine Behandlungsweise entstanden wäre, wenigstens finde ich nirgend bei ihm diese Behauptung ausgesprochen, vielmehr hebt er ausdrücklich hervor, daß bei einer ähnlichen Behandlung auch Protein- und leimgebende Substanzen die von ihm beobachteten Farbenercheinungen liefern; außerdem ist denn doch auch das pseudomelanotische Darmpigment seines Eisengehalts wegen nicht ohne weiteres mit dem Hämosiderin zu vergleichen.

Ebensowenig ist es mir verständlich, daß Milner die sehr auffälligen, jedenfalls noch einer Bestätigung sehr bedürftigen Angaben von zwei anderen Autoren in seinem Sinne benutzt. Die eine rührt von Mühlmann¹⁾ her und betrifft das bekannte, meistens gelbe Pigment der Gefäße der weichen Hirnhäute, welches im frischen Zustande zwar die für das Hämosiderin charakteristische Eisenreaktion häufig vermissen ließ, bei welchem der Autor aber die merkwürdige Wahrnehmung machte, daß es nach tagelanger Aufbewahrung im Zimmer bei beginnender Fäulnis in gewissen vorübergehenden Stadien bald Eisenreaktion annahm, bald der Salpeter- oder Schwefelsäure gegenüber sich wie Hämatoidin verhielt! Es dürfte sicherlich nicht viele geben, welche mit Milner eine solche Beobachtung

¹⁾ Mühlmann, Die Pigmentmetamorphose der roten Blutkörperchen. Dieses Archiv, Bd. 126, 1891.

für geeignet halten, um aus ihr meinen früheren, von ihm citierten Darlegungen (a. a. O.) gegenüber ein Argument zugunsten der „Bildung von Hämatoidin aus Hämosiderin im lebenden Gewebe“ zu entnehmen.

Was aber die dritte von Milner verwertete und als ein Beweis für diese chemische Metamorphose aufgefaßte Angabe von Browicz¹⁾ betrifft, so möchte ich kaum daran zweifeln, daß ihr ein Beobachtungsfehler zugrunde liegt; es handelt sich dabei nämlich um ein vielfach von mir und vermutlich auch von zahlreichen anderen Untersuchern angestelltes, einfaches Experiment über die Einwirkung starker Salzsäure auf das Hämosiderin; gegenüber dem nur in einer eintretenden Entfärbung bestehenden, übrigens aber negativen Erfolg, welchen andere bisher hierbei zu verzeichnen hatten, war das Ergebnis bei Browicz sehr reich an Interesse; nachdem das Hämosiderin sich entfärbt, sah er eine hyaline Masse, in welcher unter seinen Augen Hämatoidinkristalle entstanden! Mir scheint wohl die Frage berechtigt, ob nicht etwa diese Kristalle schon vorher vorhanden waren und nur durch die reichlichen Hämosiderinanhäufungen verdeckt wurden.

Schließlich sei noch bemerkt, daß die Darstellung Dürcks in seiner citierten Arbeit sich wesentlich auf die von ihm beobachteten zeitlichen Verhältnisse des Auftretens beider Pigmente in seinen an Kaninchen und Meerschweinchen angestellten Experimenten stützt; wie schon bemerkt, kommt es gerade bei diesen Tieren recht selten zu einer Hämatoidinbildung, Kristalle erwähnt Dürk selbst nur in einem einzigen Falle (Untersuchung nach 58 Tagen!), und ob die von ihm als Hämatoidinkörner bezeichneten Gebilde diesen Namen immer verdienten, ist fraglich, da er, wie aus seinen oben angeführten Äußerungen zu schließen ist, das Fehlen der Eisenreaktion als genügendes Kriterium zur Feststellung des Hämatoidin betrachtet hat;¹⁾ deshalb können seine Angaben nicht maßgebend

1) Browicz, Zur Frage der Herkunft des Pigments in melanotischen Neubildungen. Anzeiger d. Akad. d. Wiss. in Krakau, 1897, und Künstliche Kristallisation des Hämatoidin in der Zelle des Melanosarkoms. Ibid

1) Wiederholt findet sich bei Dürk die Bemerkung, „das Pigment zeigt keine Eisenreaktion, besteht also aus Hämatoidin“.

sein, um so weniger, da sie den sonst vorliegenden sicheren Beobachtungen über sehr schnell erfolgende Hämatoidinbildungen (s. oben) vollständig widersprechen. Ebenso bilden die von Dürk beschriebenen hämorrhagischen Herde aus menschlichen Leichen eine durchaus ungenügende Unterlage für die Beurteilung des gegenseitigen Verhältnisses beider Pigmente zueinander, und dasselbe gilt von der einzelnen Beobachtung Milners bei einem 4 Wochen alten Hämatom der Dura mater.

Ich komme nunmehr zu einer zweiten, diese Frage betreffenden Theorie, welche ebenso wie die vorstehend erörterte, von der Annahme ausgeht, daß die chemischen Veränderungen, welche das Hämoglobin in Extravasaten und Thromben erleidet, stets dieselben sind, die beiden Pigmente sollen aber nicht verschiedenen Stadien in Ablauf dieses Prozesses entsprechen, sondern gleichzeitig durch eine Zerspaltung des Hämoglobin in einen eisenfreien und einen eisenhaltigen Körper zustande kommen, diese Zerspaltungsprodukte würden sich direkt oder nachdem sich gewisse weitere Umwandlungen an ihnen vollzogen haben, als Hämatoidin und Hämosiderin darstellen. Die für diese noch neuerdings von Milner (a. a. O.)¹⁾ vertretene Annahme geltend gemachten Gründe bestehen 1. in der unzweifelhaft voranzusetzenden gleichzeitigen Bildung einer eisenhaltigen Verbindung bei der Entstehung des eisenfreien Hämatoidins, 2. in dem von Hoppe-Seyler²⁾, Sieber und Nencki³⁾ geführten Nachweis, daß aus dem Hämoglobin bei gewissen chemischen Einwirkungen (Behandlung mit starken Mineralsäuren) unter Abspaltung des Eisens ein dem Hämatoidin in seiner elementaren Zusammensetzung sehr nahestehender Körper, das Hämatoporphyrin, entsteht, 3. in der von verschiedenen Autoren, Minkowski und Naunyn⁴⁾, Va-

¹⁾ Die Stellung Milners ist demnach eine eigentümliche, indem er beide Theorien nebeneinander gelten läßt; das Hämoglobin würde die beiden Eigenschaften in sich vereinigen, erstens durch Zerspaltung Hämosiderin und Hämatoidin zu liefern, und zweitens aus dem abgespaltenen Hämosiderin wiederum Hämatoidin zu erzeugen!!

²⁾ Hoppe-Seyler, Physiolog. Chemie 1879.

³⁾ Nencki u. Sieber, Arch. f. experim. Pathol. Bd. 18, 1885.

⁴⁾ Minkowski u. Naunyn, Über den Ikterus durch Polycholie *ibid.* Bd. 21. 1886.

lentini¹⁾ Loewit²⁾ herangezogenen Analogie mit den Vorgängen in der Leber bei der Gallenbereitung, indem hier öfters gleichzeitig mit der Bildung des Gallenfarbstoffs eisenhaltige, rostfarbene, also unserem Hämosiderin entsprechende Pigmentkörner in den Leberzellen auftreten, eine Erscheinung, die aber nicht nur sehr inkonstant, sondern auch verschiedener Deutung fähig ist.

Daß hiermit ein Beweis für die postulierte Zerspaltung des Hämoglobin in Hämatoidin und Hämosiderin in den uns beschäftigenden pathologischen Fällen nicht gegeben ist, liegt auf der Hand; durch chemische Agentien ist bisher weder das eine noch das andere aus dem Hämoglobin hergestellt, noch weniger eine gleichzeitige Bildung beider bewirkt worden. Außerdem sprechen die beschriebenen anatomischen Befunde sehr entschieden dagegen, der wichtigste Einwand besteht in dem vorstehend von mir bereits hinreichend hervorgehobenen Umstande, daß beide Pigmente nicht nur zeitlich, sondern vor allem räumlich getrennt voneinander auftreten. Mit Recht hat Stadelmann³⁾, meiner ablehnenden Kritik jener Hypothese sich anschließend, gesagt: „Wenn Hämosiderin und Hämatoidin sich gleichzeitig und nebeneinander aus dem Hämoglobin entwickeln, müßte man sie mit größerer Regelmäßigkeit beide nebeneinander finden“, ich möchte noch hinzufügen, es müßte sich auch nachweisen lassen, daß, wo man sie nebeneinander findet, sie auch nebeneinander entstanden sind und nicht erst später sich zusammengelagert haben. Jedenfalls würde es einer besonderen Erklärung dafür bedürfen, weshalb von den beiden Produkten der präsumierten Zerspaltung sich zunächst immer nur das eine an einem bestimmten Orte zeigt, im Blutgerinnsel das Hämatoidin, in der Umgebung das Hämosiderin, es müßte also der Beweis dafür erbracht werden, daß an jedem dieser Orte nur die Bedingungen für die Persistenz des einen Körpers gegeben sind, während der andere sofort nach der Abspaltung wieder durch Resorption oder weitere

1) Valentini, Über die Bildungsstätte des Gallenfarbstoffs beim Kaltblüter, *ibid.* Bd. 24. 1888.

2) Loewit, Beiträge zur Lehre vom Ikterus, *Zieglers Beiträge* Bd. IV. 1889.

3) Stadelmann, *Der Ikterus*. Berlin. 1891.

Zersetzung beseitigt wird und somit nicht in Erscheinung tritt. Ein solcher Beweis liegt aber nicht vor, im Gegenteil machen die Beobachtungen diese Hülfshypothese in hohem Grade unwahrscheinlich.

Wenn sich im Blutextravasat oder im Thrombus Hämatoidin abscheidet, so entsteht dabei sicher zugleich ein eisenhaltiger Körper, welcher sich dem Nachweis entzieht; daß derselbe aber als Hämosiderin oder als Vorstufe des Hämosiderin zu betrachten ist, dafür fehlt jeder greifbare Anhaltspunkt und ein Zweifel daran ist um so mehr am Platze, da wir das Hämosiderin als einen sehr widerstandsfähigen Körper kennen, der nicht so leicht zu zerstören und zu eliminieren ist. Noch ungünstiger aber liegen die Verhältnisse für eine derartige Erklärung des ausschließlichen Vorkommens von Hämosiderin und des Fehlens von Hämatoidin in dem umgebenden Gewebe. Eine das letztere Pigment auflösende und sofort in statu nascenti beseitigende Kraft kommt dem Gewebe sicher nicht zu: das ergibt sich unzweifelhaft daraus, daß, wie wir gesehen haben, Hämatoidin sehr gewöhnlich in einem gewissen späteren Stadium der Veränderungen in das Gewebe, selbst in die Zellen desselben aufgenommen wird und alsdann gemeinschaftlich mit dem daselbst schon vorher entstandenen Hämosiderin längere Zeit persistiert. An demselben Orte und unter denselben Verhältnissen können also beide Pigmente nebeneinander bestehen, und es erscheint die Vorstellung vollständig ausgeschlossen, daß, wenn sie aus dem die Gewebe durchtränkenden Hämoglobin gleichzeitig entstehen würden, das Hämatoidin nur deshalb nicht zur Erscheinung kommen könnte, weil es infolge gewisser chemischer Eigenschaften der Gewebe, etwa unter der Einwirkung der alkalischen Gewebssäfte, sofort aufgelöst und resorbiert wird. Wir können somit sagen, daß gerade die Fälle, auf welche man sich zur Begründung der Zerspaltungstheorie vorzugsweise berufen hat, wo nämlich beide Pigmente gleichzeitig nebeneinander gefunden werden, besonders geeignet sind, dieselbe zu widerlegen, wenn man nur im Auge behält, daß die Pigmente bei ihrem ersten Auftreten gesonderte Standpunkte einnehmen und erst sekundär ihre Vergesellschaftung erfolgt.

Man wird sich nach diesen Erwägungen nicht der Überzeugung verschließen können, daß die Lösung des Rätsels der Pigmentbildung in Extravasaten und Thromben nur darin gesucht werden kann, daß, der von mir bereits früher vertretenen Ansicht entsprechend, das Hämoglobin bei seiner Zersetzung zwei divergierende Richtungen einschlagen kann und daß somit die beiden Pigmente zwei verschiedenen chemischen Prozessen ihren Ursprung verdanken. „Beide verhalten sich exklusiv zueinander, aus dem Hämoglobin einer roten Blutzelle wird entweder Hämatoidin oder Hämosiderin, und eine Kombination derselben setzt immer voraus, daß ein Teil der Blutzellen in dieser, ein anderer Teil in jener Weise umgewandelt worden ist“ (a. a. O. S. 30).

Man könnte fast meinen, daß diese Annahme einer Duplizität des chemischen Prozesses selbstverständlich ist, wenn man in Erwägung zieht, daß die roten Blutzellen, wenigstens in größeren Extravasaten und umfangreichen Thromben, durchaus nicht alle unter gleichen Verhältnissen sich befinden und daß also auch ihr weiteres Schicksal nicht überall gleicher Art sein kann. Demnach ist denn auch bereits von Langhans (a. a. O.), Cohnheim¹⁾, Quinke (a. a. O.) u. a. diese Auffassung geltend gemacht worden, freilich aber stimmen die Ansichten dieser Untersucher darüber nicht überein, welches Moment einen entscheidenden Einfluß auf den so verschieden sich gestaltenden Gang der chemischen Umwandlung des Hämoglobin ausübt. Es sind besonders zwei Erklärungen versucht worden; nach der einen würde dem Umstande eine maßgebende Bedeutung für die Bildung des Hämatoidin resp. Hämosiderin zukommen, ob der Blutfarbstoff aus den roten Blutzellen diffundiert oder ob er an dieselben gebunden bleibt (Cohnheim), nach der anderen hinge die Entscheidung davon ab, ob das Hämoglobin, sei es frei oder gebunden, von zelligen Elementen aufgenommen wird oder nicht. Ich habe meinerseits darauf hingewiesen, daß diese beiden Annahmen sich mit den beobachteten Tatsachen nicht vollständig decken, denn, wie wir gesehen haben, ist die Bildung des Hämosiderin

¹⁾ Cohnheim, Allg. Pathologie I, S. 391. 1883.

weder auf die Umwandlung roter Blutzellen in toto oder von Teilstücken derselben oder Hämoglobintropfen beschränkt, noch erfordert sie, daß der Blutfarbstoff in korpuskulärer oder flüssiger Form in Zellen eindringt, es gibt vielmehr auch ein Hämosiderin, welches aus diffundiertem Blutfarbstoff extracellulär entsteht. Demnach kann das die Richtung der chemischen Veränderungen beherrschende Gesetz nur dahin formuliert werden: aus dem von Extravasaten oder Thromben aus in die Gewebe in beliebiger Form hineingelangenden Hämoglobin entsteht Hämosiderin, der in dem Coagulum zurückbleibende Teil des Blutfarbstoffs aber erleidet eine Umwandlung zu Hämatoidin; eine durchgreifende Differenz der in dem einen und dem anderen Falle stattfindenden morphologischen Vorgänge besteht nicht, da gelöstes Hämoglobin die Matrix für beide Pigmente darstellen kann.

Wenn dies aber der richtige Ausdruck für die beobachteten Tatsachen ist, so entsteht die Frage, inwieweit dieses Resultat unserem Verständnis zugänglich ist? Unbestreitbar ist wohl, daß wir die Hämosiderinbildung im Gewebe als von den chemischen Kräften, welche hier während des vitalen Zustandes wirksam sind, abhängig zu denken haben, das Hämoglobin wird durch den vitalen Stoffwechsel vorzugsweise innerhalb der Zellen, aber auch extracellulär zu Hämosiderin verarbeitet; worin die übrigen dabei auftretenden, wahrscheinlich eisenfreien Produkte dieses chemischen Prozesses bestehen und was aus ihnen wird, entzieht sich dem Nachweis. Es läßt sich ferner mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit vermuten, daß es sich bei dieser Hämosiderinbildung um einen Oxydationsprozeß handelt, bewirkt durch den Sauerstoff der Gewebe, wenigstens liegen interessante, für diese Annahme sprechende Experimente von Thoma¹⁾ und seinem Schüler Panski²⁾ vor, welche darauf hinweisen, daß zwischen dem Sauerstoffgehalt der Gewebe und dem Hämosiderin eine bestimmte Beziehung besteht; wurde bei Tieren (Hunden) ein Milzvenenast unterbunden, so bildete sich alsbald ein blutroter Infarkt und im Bereiche desselben zeigte sich das in der übrigen Milz meist in

¹⁾ Thoma, Lehrb. d. allgem. pathol. Anat. S. 525. 1894.

²⁾ Panski u. Thoma, Arch. f. experim. Pathol. Bd. 31. 1893.

großer Menge vorhandene Hämosiderin völlig verschwunden, der Hämosideringehalt des Unterbindungsgebietes stellte sich jedoch wieder ein, als durch Lösung der Venenligatur der Blutumlauf in der Milz und damit die Sauerstoffzufuhr wieder freigegeben worden war. Der von Thoma hieraus abgeleitete Schluß, daß die Existenz des Hämosiderin an die Anwesenheit sauerstoffreichen Blutes gebunden ist und daß somit auch bei der Entstehung desselben dieses Moment eine wichtige Rolle spielt, indem dadurch im Hämoglobin eine Oxydation des Eisens eingeleitet wird, hat gewiß viel Wahrscheinlichkeit für sich, obwohl allerdings zu berücksichtigen ist, daß mit der Behinderung der Zirkulation im Infarkt auch andere wichtige Ernährungsstörungen eintreten dürften, die auf das Verschwinden der Pigmente von Einfluß sein könnten.

Jedenfalls lehren diese Beobachtungen, daß die Bildung des Hämosiderin aus dem Hämoglobin an gewisse Bedingungen geknüpft ist, es behält aber auch ihnen gegenüber der Satz, daß die Hämosiderinbildung ein Akt vitaler Tätigkeit ist oder mit anderen Worten (womit die von Thoma und Panski ausgesprochenen, vielleicht zu weit gehenden Bedenken gegen die Berechtigung, die vitale Natur des Prozesses zu behaupten, beseitigt werden dürften), daß sie nur unter der Einwirkung von lebendem Gewebe erfolgt, seine Gültigkeit. Im Gegenteil sprechen nun viele Gründe dafür, daß auf die Hämatoidinbildung, welche von Thoma auf eine Reduktion des Hämoglobin zurückgeführt wird, der Chemismus des lebenden Gewebes keinen wesentlichen Einfluß ausübt, daß sie wenigstens ganz unabhängig von demselben zustande kommen kann. Wir haben konstatiert, daß gerade das aus toter Fibrinmasse bestehende Gerinnsel der Sitz des Hämatoidin ist, und mit Sicherheit läßt sich ausschließen, daß die Bildung desselben etwa von den in dieses Gerinnsel eingeschlossenen überlebenden farblosen Blutzellen ausgeht; nie zeigt sich eine Beziehung zwischen diesen Zellen und dem Hämatoidin, überdies erreicht die Ausscheidung des letzteren ihren Höhepunkt jedenfalls immer erst, nachdem die zelligen Elemente des Blutes längst der Nekrose verfallen sind und wenn später Wanderzellen in die Masse eindringen und junges Gewebe hineinwächst,

so sehen wir in demselben nicht Hämatoidin, sondern wiederum Hämosiderin auftreten, offenbar herrührend von dem Hämoglo-
 bin, welches sich diese Eindringlinge aus dem im Gerinnsel
 aufgespeicherten Vorrat von Hämoglobin angeeignet haben
 und welches nun vielleicht unter dem begünstigenden Einfluß
 der sich gleichzeitig einleitenden Vascularisation und der da-
 durch bedingten Belebung des Stoffwechsels (ein Umstand, auf
 dem M. Schmidt a. a. O. Gewicht legt), die bezeichnete Um-
 wandlung erleidet.

Soviel ich sehe, gibt es nur einen Umstand, welcher dieser
 Auffassung widersprechen konnte, es ist das nämlich die schon
 oben erwähnte, von Langhans (a. a. O.) festgestellte Tatsache,
 daß in größeren Extravasaten — und dasselbe läßt sich auch
 öfters an Thromben feststellen — die Hämatoidinbildung sich
 gewöhnlich auf die Peripherie der Gerinnsel beschränkt,
 während der größere zentrale Teil des Blutkuchens frei davon
 bleibt, und daß auch bei eintretender Resorption und Ver-
 kleinerung der Extravasate der sich immer mehr konzentrisch
 zusammenziehende Hämatoidinring seine periphere Lage bei-
 behält. Eine bestimmte Erklärung hierfür zu geben bin ich
 nicht imstande, es ließe sich daran denken, daß die Ausschei-
 dung des Hämatoidin an der Peripherie besonders begünstigt
 wird durch die hier besonders lebhaft Resorption der im Ge-
 rinnsel enthaltenen Flüssigkeit, welche zu seiner Lösung er-
 forderlich ist; andrerseits aber ist es nicht ausgeschlossen,
 daß ein Unterschied zwischen peripherischen und zentralen
 Teilen daraus resultiert, daß die von Thoma als Ursache der
 Hämatoidinbildung angesehene Reduktion des Hämoglobin des-
 halb von der Peripherie des Gerinnsels gegen die Mitte vor-
 schreitet, weil der Reduktionsprozeß unter der Mitwirkung des
 umgebenden Gewebes, welche sich an der Peripherie geltend
 macht, schneller erfolgt als ohne dieselbe.

Eine *Conditio sine qua non* für die Entstehung des Häma-
 toidin bildet die Einwirkung lebenden Gewebes jedenfalls nicht,
 es ist durchaus nicht selten, daß man auch in zentralen Teilen
 größerer Blutergüsse Hämatoidin ausgeschieden findet und eben-
 so sieht man häufig Thromben größerer Blutgefäße in allen
 Teilen gleichmäßig von Hämatoidinkristallen durchsetzt. Ent-

scheidend aber sind die von mir bereits früher als Beweise für die gewissermaßen spontane Umsetzung des Hämoglobin in Hämatoidin benutzten Beobachtungen, in welchen man außerhalb des Organismus oder in abgestorbenen Teilen desselben Hämatoidin aus dem Blute sich erzeugen gesehen hat. Hauser¹⁾ sah Hämatoidinkristalle in aseptisch aufbewahrten toten Gewebsteilen entstehen, v. Recklinghausen (a. a. O. S. 434) machte dieselbe Beobachtung an dem 3 bis 10 Tage in feuchter Kammer aufbewahrten Froschblut, ist aber allerdings geneigt, die Produktion des Pigments den überlebenden farblosen Blutzellen, obwohl dieselben stark gequollen waren und Kugelform angenommen hatten, zuzuschreiben. Beispiele für eine zur Hämatoidinbildung führende Zersetzung des Blutes in nekrotischen Teilen des Körpers liefern, abgesehen von dem bekannten Auftreten derselben in Infarcten der Milz, Niere und anderen Organen, vor allem intrauterin oder extrauterin abgestorbene Foeten und es sei hier auf die große Bedeutung dieses Objekts für die in Rede stehende Frage nochmals hingewiesen, da meine frühere Erwähnung desselben vielleicht nicht genügend beachtet worden ist.

Hier haben wir ein von der Natur selbst in großem Maßstab ausgeführtes Experiment über das Schicksal des Blutes, wie es sich in abgestorbenen Teilen bei Schutz vor Fäulnis vollzieht, vor uns. In jeder mumifizierten und auch, wie ich schon vor langer Zeit gezeigt habe,²⁾ in jeder „totfaulen“, d. h. macerierten, Frucht findet man als Residuum des mehr oder weniger vollständig verschwundenen Blutes innerhalb der Gefäße, sowie auch in allen möglichen Geweben nadelförmige, seltener rhombische Hämatoidinkristalle, in den mumifizierten Körpern häufig, wie bekannt, so massenhaft zusammengehäuft, daß daraus makroskopisch sehr auffällige goldgelbe Färbungen der Organe hervorgehen können, bei Früchten, die sich in maceriertem Zustande befinden, immer nur so verteilt, daß es eines mikroskopischen Nachweises bedarf. Daß an dem Prozeß, welcher sich hier in dem foetalen Körper nach dem Erlöschen des Lebens abspielt, eine chemische Einwirkung von seiten

¹⁾ Hauser, Arch. f. experim. Pathol. Bd. 20. 1886.

²⁾ E. Neumann, Arch. f. Heilk. Bd. 9. 1868.

des ihn umschließenden mütterlichen Organismus sich beteiligt, dürfte wohl unbedingt zurückzuweisen sein.

In bezug auf das melanotische Pigment, welches vielfach zu dem Hämosiderin in nahe Beziehung gebracht wurde, sei schließlich bemerkt, daß bisher durch keine zuverlässige Beobachtung der Beweis dafür erbracht ist, daß es in Extravasaten oder Thromben als Endprodukt des Pigmentbildungsprozesses auftritt, wie allerdings häufig vermutet worden ist. Eine Täuschungsquelle, welche es veranlaßt hat, daß namentlich für die Lungen die Behauptung einer allmählichen Farbveränderung gelber Pigmentkörner ins Braune und Schwarze sich lange Zeit erhalten hat, ist von mir bei meinen Untersuchungen über die braune Lungeninduration (a. a. O.) erst kürzlich aufgedeckt worden und M. Schmidt, dessen oben erwähnte Experimente über die Umwandlungen von in die Trachea eingespritztem Blute mehrfach in dem Sinne eines Beweises für jene Annahme gedeutet worden sind, hat später selbst erklärt („Hämosiderin und Melanin“ a. a. O.), daß er aus dem in seltenen Fällen von ihm wahrgenommenen rotbraunen, kupferähnlichen Farbenton, welchen die Hämosiderinkörner, nachdem sie die Eisenreaktion eingebüßt hätten, zeigten, auf eine Beziehung zu dem Melanin nicht schließen könne und daß er „einen lokalen Übergang eines Blutergusses zu melanotischem Pigment dabei nicht beschrieben habe“. — Was aber den Ursprung des Melanins der Geschwülste betrifft, so bleibt die Einreihung desselben unter die hämoglobinogenen Pigmente in höchstem Grade zweifelhaft. Zugunsten einer solchen Ableitung könnte nur angeführt werden, daß, wenn auch die gewöhnlichen Eisenreaktionen immer im Stich gelassen haben, doch in vereinzelt Fällen durch die chemische Elementaranalyse ein Eisengehalt nachgewiesen worden ist, eine Angabe, welcher freilich auch mehrfache negative Resultate der Analyse gegenüberstehen¹⁾, übrigens aber lassen sich mikroskopisch Übergangsstufen zwischen Hämosiderin und Melanin nicht sicher

¹⁾ Vergl. meinen Aufsatz „Notizen zur Pathologie des Blutes“, dieses Archiv Bd. 116. 1889.

nachweisen und, was vor allem dagegen spricht, daß das letztere aus dem Hämoglobin roter Blutzellen hervorgeht, ist der von mir bereits bei früherer Gelegenheit („d. Pigment d. braunen Lungeninduration“ a. a. O.) hervorgehobene Umstand, daß bei den meisten dieser Tumoren „weder irgend ein Zeichen einer stattgehabten Zerstörung roter Blutkörperchen sich auffinden, noch irgend eine Ursache angeben läßt, welche zu einer solchen Zerstörung hätte Anlaß geben können“. Demnach hat denn auch M. Schmidt noch neuerdings (a. a. O.) eine lokale Pigmentbildung aus dem Hämoglobin sowohl für die melanotischen Geschwülste, wie für die melanotischen Hautpigmentierungen von der Hand gewiesen.

Das einzige unzweideutige Beispiel für eine melanotische Umwandlung des Hämoglobin, welches wir kennen, bleibt also einstweilen das Pigment der Melanämie; hiermit hat es aber bekanntlich eine besondere Bewandnis insofern, als die spezifische Einwirkung der Malariaparasiten auf die Blutkörperchen, nicht aber im menschlichen Körper selbst wirksame Kräfte in Betracht kommen.

Zusatz bei der Korrektur.

Inbezug auf die oben erwähnten Beobachtungen von Browicz sei hier noch hinzugefügt, daß eine im hiesigen Pathologischen Institut neuerdings von Herrn Professor M. Askanazy vorgenommene Nachprüfung an verschiedenen, Hämosiderin enthaltenden Objekten ebenfalls zu keiner Bestätigung der Browiczschen Angaben geführt hat. E. N.

XX.

Anatomische Befunde in einem Falle von Myxoedem.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Kaiserlichen Universität
zu Moskau.)

Von

A. I. Abrikossoff.

In vorliegendem Falle erscheinen von Interesse die pathologisch-anatomischen Befunde in den Organen einer Patientin