

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Leipzig [Geh. Rat v. Strümpell].)

Über den Muskelfarbstoff¹⁾.

Hans Günther.

(Assistent der Klinik.)

Mit 1 Kurve.

Die Frage der Genese des Blutfarbstoffes und seiner Zwischenstufen, sowie der physiologischen und pathologischen Bedeutung dieser Stoffe, besonders des Hämatoporphyrins in seinen bisher bekannten physiologischen Formen des Harnhämatoporphyrins und Kothämato-porphyrins, ist zurzeit Gegenstand lebhaften wissenschaftlichen Interesses. Speziell die konstitutionelle Anomalie der Hämatoporphyria congenita, welche zu eigenartigen Krankheitserscheinungen führt, richtet die Forschungstätigkeit auf genetische Studien; neben dem Wege des Hämoglobinabbaues, der bisher für die Genese des Hämatoporphyrins in Erwägung gezogen wurde, wies ich auf die größere Bedeutung des anderen Weges der Synthese des Blutfarbstoffes hin.

Schließlich scheint mir noch ein weiterer Weg für diese Frage von Wichtigkeit zu sein, nämlich der Synthese des Muskelfarbstoffes, insofern dieser als ein mit Hämoglobin nicht identischer Farbstoff angesehen werden kann. Um die Existenz des Muskelfarbstoffs wurden in der Physiologie kleinere wissenschaftliche Gefechte geführt — größere nie, da der Frage keine erheblichere Bedeutung beigemessen wurde. Die Pathologie weist in den Kenntnissen über Art und Mengenunterschiede dieses Stoffes beträchtliche Lücken auf. Zur Feststellung der quantitativen Farbstoffdifferenzen bei verschiedenen Krankheitszuständen bedurfte es der Einführung einer praktisch leicht ausführbaren quantitativen Methode. Dieselbe Methode eignete sich auch zur Klarstellung mancher physiologischen Verhältnisse. Es wurde daher ein umfassendes Studium über Beschaffenheit, Genese und Bedeutung des Muskelfarbstoffes gewagt, welches zu vorliegenden Resultaten und einigen interessanten Nebenresultaten führte, weiterer Forschung aber noch ein weites Feld überlassen mußte.

§ 1. Mit der physiologischen Erforschung und Deutung der Muskelfarbe haben ältere Anatomen und Physiologen sich zuweilen befaßt; in neueren Lehrbüchern wird diese Frage wenig oder kaum gewürdigt.

¹⁾ Eingesandt am 12. 8. 1919.

Boerhaave (1775) bezieht die rote Muskelfarbe auf das Blut, welches sich auswaschen läßt (*omnis musculi rubedo a cruro, quo eloto pallet*). Hildebrandt (1799) wußte, daß bei Mensch und Tier sich Unterschiede in der Muskelfarbe finden und daß der Farbstoff durch Auswaschen extrahiert werden kann. Bichat verglich die mit kaltem Wasser extrahierbare „färrende Substanz“ mit dem durch Wasser stark verdünnten Blut und betonte, daß es auch rotblütige Tiere (z. B. Frösche) gebe, mit Muskeln, die trotz der reichlichen Versorgung mit Blutgefäßen doch eine weiße Farbe haben, und daß auch die glatten Muskeln des Darmes, obwohl „vielleicht noch mehr von zirkulierendem Blute durchdrungen“, „offenbar weißlicher“ seien. Auch Prochaska (1810) wußte, daß der Muskel durch Auswässern seine helle oder dunkle Blutfarbe verliert. Zunächst wagte man aber noch nicht, die Existenz eines besonderen vom Blutfarbstoff verschiedenen Farbstoffes anzunehmen, sondern nach Volkmaran konnte die rote Muskelfarbe nur durch intravasculäre Blutzirkulation oder durch Diffusion des Blutfarbstoffes („Trennung des Farbstoffs vom Blute“) bedingt sein. Henle äußerte dann die Ansicht, daß die rote Farbe der Muskeln nicht durch das in den Gefäßen enthaltene Blut, sondern „durch einen mit der Substanz des Muskels verbundenen Farbstoff“ bedingt sei. Simon (1842) und v. Bibra (1845, cit. Nasse) schlossen sich dieser Auffassung an. Auch Valentin glaubte, daß der Muskelfarbstoff „nicht unmittelbar von dem des Blutes herrühre“. Bunge bezeichnete die Gründe gegen das Vorkommen des Farbstoffes im Muskel selbst als nicht stichhaltig.

Kölliker wies zuerst nach, daß der Muskelfarbstoff ein Bestandteil der kontraktilen Substanz ist, Kühne stellte dann (1865) die chemische Verwandtschaft resp. angebliche Identität des Farbstoffs mit Hämoglobin fest; Lancaster fand, daß die Menge des Farbstoffs mit der physiologischen Beanspruchung des Muskels variiert. Mac Munn bezeichnete den Farbstoff, den er als nicht identisch mit Blutfarbstoff ansah, als Myohämatin, auch Mörner wies geringe Unterschiede des von ihm als Myochrom bezeichneten Farbstoffs von Hämoglobin bei der spektroskopischen Untersuchung nach. Bis jetzt ist die chemische Natur des Muskelfarbstoffs noch nicht völlig geklärt, da eine genügend reine Darstellung nicht gelang. Es kann aber als sicher angesehen werden, daß der Muskelfarbstoff nicht mit Hämoglobin identisch ist, trotzdem auch jetzt noch Bedenken dagegen geäußert werden (Kaysner bezeichnet das Myohämatin als zweifelhaften Farbstoff, Bürker nennt den Farbstoff noch Hämoglobin).

§ 2. Zur Darstellung des Muskelfarbstoffs muß nach der Ausblutung sofort die Durchspülung des Körpers mit physiologischer Lösung zur völligen Beseitigung des Blutfarbstoffs vorgenommen

werden. Kühne durchspülte Kaninchen mit 0,5 proz. NaCl-Lösung; die völlige Entblutung glaubte er dadurch nachzuweisen, daß der Extrakt des normalerweise „keinen“ Muskelfarbstoff enthaltenden weißen Musc. psoas des Kaninchens keinen Blutfarbstoff enthielt. Zaleski durchspülte eine ausgeblutete Katze mit 2,5 proz. Rohrzuckerlösung und konnte im zerriebenen Muskelgewebe keinen Muskelfarbstoff finden. Das ist auch bei Anwendung einer hypotonischen Lösung verständlich; die isotonische Konzentration beträgt nach De Vries 5,13, nach Hamburger 5,96 %.

An frischen Präparaten gelingt die Extraktion des Muskelfarbstoffs mit H_2O leicht, an älteren infolge nekrobiochemischer Veränderungen nur schwer und unvollständig. Es dürfen daher nur frische Präparate Verwendung finden.

Der Farbstoff tritt ziemlich leicht aus dem Gewebe aus, läßt sich auch durch Auspressen gewinnen (Kühne) und findet sich auch nach Ablauf der Totenstarre im Muskelsaft (Kühne). Gewöhnlich wird die Muskulatur fein zerteilt und der Farbstoff mit kaltem Wasser extrahiert (Kühne), die Zerteilung kann auch durch Zerstoßen des gefrorenen Fleisches vorgenommen werden (Camus).

Bei meinen Versuchen wurden die Tiere lebend (Narkose) von der Aorta abdominalis aus mit Ringerlösung durchspült, bis die Venen blutfrei waren und die Lösung ungefärbt aus dem proximalen Teil der Aorta ausströmte. Besonders gut eignete sich zur Darstellung auch das Kalbsherz. Ich ließ auf dem Schlachthof sofort nach dem Verbluten des Tieres das Herz herausschneiden, durchspülte es mit angewärmer Ringerlösung von den Coronararterien aus bis zum Abfluß farbloser Ringerlösung und Entfärbung der kleinen Venen; an Muskel schnitten ließen sich auch mikroskopisch keine Erythrocyten nachweisen.

Bei der üblichen Bestimmung der Gesamtmenge des Hämoglobins eines Tieres wird der Muskelfarbstoff als Hämoglobin mitbestimmt. Gscheidlen suchte eine Bestimmung unter Ausschluß des Muskelfarbstoffs zu ermöglichen; er fand beim Kaninchen eine mittlere Blutmenge ohne Muskelfarbstoff 1:20,1 und mit Berechnung desselben als Blutfarbstoff 1:19,7. Nach Franz Müller findet sich im Muskel nach der Durchspülung 8 bis 16% des Gesamtfarbstoffes, außerdem im Knochen ein Rest von 6—13%.

§ 3. Über die chemischen Eigenschaften des Muskelfarbstoffes war bisher folgendes bekannt: Der wasserlösliche Farbstoff zeigt Farbe und viele andere Eigenschaften des Hämoglobins¹⁾. Die chemische Konstitution ist noch nicht bekannt, da die Reindarstellung, besonders

¹⁾ Abkürzungen: Hb = Hämoglobin,
Hp = Hämatoporphyrin.

die Kristallisation bisher nicht gelungen ist (Kühne, Mörner, eigene Versuche).

Schon Kühne gelang die Abspaltung des Hämamins (spektroskopisch nachgewiesen) und die Darstellung von Teichmannschen Häminkristallen. Mac Munn konnte durch Einwirkung von Schwefelsäure auf Muskelfarbstoff Hp. darstellen.

Bichat stellte bereits fest, daß die rote Farbe des Muskels in Sauerstoffatmosphäre „auffallend glänzender“ wird. Hildebrandt erwähnt die intensivere Rötung durch Salpeter. Hellerfärbung der wässrigen Lösung an der Luft und Dunklerfärbung mit SH_2 fand Henle, und auch Kölli er wies auf Farbänderung mit O_2 und SH_2 hin. Der Muskelfarbstoff läßt sich, wie Kühne nachwies, mit Schwefelammonium reduzieren und dann wieder oxydieren. Wird der schwach saure Muskelauszug mit etwas Ammoniak versetzt und längere Zeit CO durchgeleitet, so tritt eine Farbänderung ein, der Farbstoff ist nicht mehr durch Schwefelammonium reduzierbar (Kühne). Möglicherweise wird Leuchtgas als Färbemittel im Fleischereigewerbe benutzt, doch ist mir hierüber aus der Literatur nichts bekannt.

Bei 65°C tritt Ausflockung ein, bei 60° ist nach Kühne eine Trennung von andern Eiweißkörpern, die bei dieser Temperatur ausfallen, möglich. Milchsäure bewirkt Zersetzung.

Der spektroskopische Befund veranlaßte Kühne, die Übereinstimmung mit dem Hämoglobin anzunehmen. Auch das spektroskopische Verhalten des reduzierten Farbstoffs und der CO -Verbindung zeigt weitgehende Ähnlichkeit (Kühne). Letztere Tatsache, speziell der Nachweis des CO -Hb-Spektrums des in CO aufbewahrten Taubenmuskels, bewog Hoppe-Seyler, die Annahme eines besonderen, mit Hb. nicht identischen Myohämamins (Mac Munn) zu bestreiten; Mac Munn verwahrte sich allerdings mit Recht gegen diese Beweisführung (ebenso wies er die Behauptung Levys zurück, daß das Myohämatin nur Hämochromogen sei).

Nach Mörner läßt sich gerade spektroskopisch der Unterschied des „Myochroms“ vom Hb. nachweisen, indem die Maxima der beiden Absorptionsstreifen bei 581,5 und 543,5 liegen, während diejenigen des Hämoglobins desselben Tieres bei 577,5 und 540 liegen.

Nach Reduktion mit Ferricyankali fand Mörner ein Maximum bei 638 und Absorption ab 564. Bei der schon von Kühne nachgewiesenen geringen Verschiebung der Streifen der CO -Verbindung in der Richtung des kurzweligen Endes fanden sich die Maxima bei 581 und 541,5. (Bei O_2 -Hb. 572 und 535).

Mörner glaubt, daß die Farbstoffkomponente entweder in anderer Form an das Globin, oder an eine andere Eiweißkomponente gekettet sei.

Die spektroskopische Untersuchung des nativen Farbstoffs wurde entweder durch Kompression des Muskels zwischen Glasplatten (Kühne, Mac Munn) oder am Wasserextrakt geführt. Im ultravioletten Licht gibt die Muskulatur von Vögeln und Sängern dunkelbraunrote Fluoreszenz, während die der Krebse strahlend hellblau erscheint (Stübel).

Eigene Untersuchungen berechtigen zu der Annahme, daß der Muskelfarbstoff und seine Verbindungen nicht mit dem Hämoglobin und dessen Verbindungen identisch ist. Um aber die chemische nahe Verwandtschaft und den Parallelismus mancher Eigenschaften zum Ausdruck zu bringen, wurde der Name Myoglobin gewählt, der fernerhin zur Anwendung kommt. Es wird also von Oxymyoglobin, Myoglobin, Metamyoglobin, Myohämatoporphyrin, CO-Myoglobin usw. gesprochen.

Von den Versuchen seien folgende besonders erwähnt:

I. Ausgewachsener Frosch von Aorta abdom. aus mit Ringerlösung völlig entblutet. Die blaßgelblichen Skelettmuskeln werden daraufhin zerrieben und mit Aqua dest. extrahiert. Die Lösung ist farblos und zeigt auch in 3 cm dicker Schicht keine Absorptionsstreifen. Ebenso ist mit salzaurem Alkohol kein Farbstoff extrahierbar; der Ätherextrakt zeigt ganz schwachgelbe Färbung ohne spektroskopischen Befund. Der Muskel gibt in 40 proz. NaOH keine Rotfärbung. Das Herz ist nach Entblutung blaß rötlich gefärbt, zeigt zwischen 2 Glasplatten gepreßt nur einen ganz schwachen schmalen Schatten bei 575. Die Leber enthält nach dem Entbluten reichlich schwarzes Pigment, ebenso finden sich herdförmige Pigmentanhäufungen in Integument und Gefäßwänden. (Nebenbei sei erwähnt, daß die Gefäßintima der Säugetiere zur Anlagerung von Pigment, z. B. ochronotischem Pigment, neigt.)

Myoglobin läßt sich also beim Frosch nicht nachweisen.

II. Ein Kalbsherz wird sofort nach dem Verbluten des Tieres mittels Durchspülung durch die Coronararterien völlig entblutet. Der Preßsaft des blutfreien Muskels zeigt spektroskopisch die Bänder 597—575/555—535/. Der Muskel wird nach Entfernung der größeren Fettablagerungen und Zerkleinerung (Fleischmaschine) mit destilliertem Wasser extrahiert. Die Lösung gibt positive Guajac- und Benzidinprobe und wird mit der Güntherschen Probe entfärbt. Die blutrote Lösung zeigt nach der Filtration die Absorptionsbänder /(630—630)/590—575/555—(535) — /. Die Einklammerung bedeutet nur schwachen Absorptionsstreifen. Der Streifen im Rot ist auf Bildung von Metamyoglobin zu beziehen; zum Vergleich seien die Absorptionsmaxima für Methämoglobin nach Formanek angegeben: 634, 578,1, 541,7. Das spektroskopische Verhalten der Lösung war nach 6 Tagen unverändert.

Nach Zusatz von Ferricyankalium erfolgt Gelbfärbung und Verschwinden der Myoglobinstreifen, während der Streifen im Rot bestehen bleibt. Ein Teil des Extraktes wird mit Eisessig versetzt und mit Äther ausgeschüttelt; nach längerer Zeit sind beide Lösungen ziemlich entfärbt und zeigen keine Absorptionsstreifen. Der andere Teil wird mit Trypsin. sicc. Grübler (1%) und etwas NaCO_3 bei 37°C verdaut, am folgenden Tag filtriert, Ausflockung des Filtrats durch Kochen (Lösungsrückstand zeigt nur Streifen /565—555/), der braune Niederschlag gibt mit conc. H_2SO_4 erwärmt eine gelbbraune Lösung und spektroskopisch kein Hp.

Um festzustellen, ob etwa die Milchsäurebildung im Muskel einen Einfluß auf das Myoglobin haben kann, wurde die Wirkung von milchsauem Ammonium auf Hb. und Myoglobin verglichen. Die Absorptionsstreifen der Hb.-Lösung haben nach 7 Stunden an Stärke etwa um die Hälfte abgenommen, nach 24 Stunden sind die Streifen verschwunden, die Rotfärbung der Lösung ist in Gelbfärbung übergegangen; die Myoglobinlösung zeigt nach 5 Stunden geringes Ablassen der Streifen, nach 24 Stunden Verschwinden der Streifen mit Ausnahme des im Rot noch schwach vorhandenen Streifens..

Wurde eine Scheibe des entbluteten Muskels zwischen zwei Glasplatten flachgequetscht, so zeigte sich außer der Absorption zwischen D und E ein deutlich abgegrenzter Streifen 605—595, der auf einen besonderen, weder im Preßsaft, noch in Extraktion nachweisbaren Farbstoff zu beziehen ist.

Der entblutete Muskel nahm nach zweistündiger Einwirkung von CO (cf. Zschr. f. klin. Med., noch im Druck) ebenso wie der Preßsaft, eine intensiv rote Farbe an. Das Spektrum des Preßsaftes war etwas nach dem kurzwelligen Ende verschoben /585—575/550—535/, ähnlich wie beim CO-Hb., der Muskel selbst zeigte ferner noch den Streifen 605—600.

III. Das Herz eines einjährigen Ochsen wird nach der genannten Methode entblutet. Der leuchtend rote H_2O -Extrakt zeigt das Spektrum 592—572/ (555—530), bei stärkerer Verdünnung 585—575/555 bis 535; kein Streifen in Rot. Nach Filtrieren tritt sofort ein schwacher Streifen in Rot (650—630) auf.

Es zeigt sich hier ein deutlicher Gegensatz zwischen der Metamyoglobinbildung in einer Muskelfarbstofflösung und der Methämoglobinbildung in einer wässrigen Hb.-Lösung, denn bei einer Oxyhämoglobinlösung konnte ich auch nach 10 maligem Filtrieren keine Methämoglobinbildung nachweisen.

Die Reindarstellung und Auskristallisierung des Farbstoffs gelang nicht. Ebenso wenig gelang die Gewinnung eines reinen Porphyrins, da bei den verschiedenen Ausfällungen resp. Adsorptionen bei den Ausfällungsmethoden eine Trennung von anderen Produkten nicht

durchführbar war. Bei der Behandlung des bei der Fäulnis teilweise aus der wässerigen Lösung mit niedergerissenen Farbstoffes mit conc. H_2SO_4 entstanden die üblichen „Nebenprodukte“ in reichem Maße, deren Beseitigung nicht gelang. Der nach Neutralisierung mit Ammoniak sich bildende Niederschlag wurde mehrmals mit Wasser ausgewaschen und in $NaOH$ gelöst. Die gelbbraunliche Lösung zeigte ein schwaches Spektrum: 625—615/585—565/550—540/ Schatten ab 515. Dieses Spektrum zeigt gewisse Ähnlichkeit mit dem des Harnhämatoporphyrins (Günther, S. 136, Schumm, S. 154). Jedenfalls lässt sich aus dem Muskelfarbstoff ein dem Hämatoporphyrin entsprechendes Myohämato-porphyrin darstellen.

Der H_2O -Extrakt ist nach 4 Wochen bräunlich gelb gefärbt und zeigt keine Absorptionsstreifen.

Die Muskelmasse gibt nach Extraktion (24 Stunden) mit H_2O bis zur blaßgelb-rötlichen Farbe ein ganz schwaches Spektrum 605—600/ 590—575/550—?)

Der Ätherextrakt ist intensiv gelb gefärbt. Durch Verdampfen und nochmaliges Lösen in Äther lässt sich ein Teil des gelösten Fettes entfernen, da der gelbe Farbstoff sich schneller löst. Der gelbe Farbstoff gibt mit conc. H_2SO_4 Rotbraunfärbung, also keine Blaureaktion der Lipochrome, auch keine Absorptionsstreifen im Blau, sondern nur geringe gleichmäßige Verschattung des kurzweligen Endes. Mit Essigäther lässt sich aus der Muskelmasse nochmals gelber Farbstoff extrahieren, der ebenfalls mit conc. H_2SO_4 eine Rotbraunfärbung ohne Absorptionsstreifen gibt; nach Abstumpfen mit $NaOH$ und nochmaligem Ausschütteln mit Äther nimmt dieser wieder eine gelbe Farbe an, Zusatz von H_2SO_4 gibt wieder dunkelrotbraune Färbung.

Aus der Muskelmasse lässt sich nochmals mit salzaurem Alkohol eine ganz geringe Menge gelblichbraunen Stoffes extrahieren. Das so (Extraktion mit H_2O , Äther, Essigäther, salzs. Alkohol) behandelte Muskelgewebe ist völlig entfärbt, weiß, ohne Absorptionsstreifen.

Nach Zusatz von 40 proz. $NaOH$ bildet sich allmählich eine durchsichtige, gelatinöse, rötlichbraune Masse, welche in der Mitte der Lauge schwiebt; oben ist die Lauge gelblich gefärbt, nach unten zu diffundiert ein vom Myoglobin verschiedener prächtig roter Farbstoff, der die Absorptionsstreifen 562—545/530—520 zeigt; der erste Streifen ist sehr stark, das blaue Ende ist minimal verdunkelt. Dieses Spektrum hat gewisse Ähnlichkeit mit dem des Hämochromogens. Nach Umrühren der Mischung entsteht eine leicht getrübte, dunkelbernsteinfarbige Flüssigkeit mit gleichmäßig geringer Absorption (die 2 Streifen des roten Farbstoffs nicht mehr erkennbar; es gelang auch nicht, diesen wieder zu extrahieren).

Der Nachweis von echten Lipochromen in dem von gröberen Fetteilen befreiten Muskel gelang also nicht. Dieser Nachweis hätte hier besonders deshalb Interesse, weil nach Marchlewski möglicherweise eine Verwandtschaft dieser Stoffe mit dem Hämoglobin besteht.

Auf den hier unter Einwirkung von NaOH gebildeten besonderen roten Farbstoff sind wohl auch frühere Beobachtungen über Rotfärbung blasser Muskeln bei der Mazeration zurückzuführen. Schwann (cit. Henle) sah die blassen Muskeln des Karpfen nach Mazeration in der Kälte nach einiger Zeit stark rot werden; Valentin erwähnt ähnliches von Reptilien und Fischen. Übrigens zeigt bekanntlich auch das farblose Fibrin des Blutes nach einiger Zeit eine Rotfärbung, was bereits Gruithuisen (cit. Henle) beobachtete.

IV. Bezüglich des Vorkommens gelber Farbstoffe, sowie des Farbstoffes mit dem Absorptionsstreifen 605–600 wurden noch andere Muskeln untersucht.

Aus dem völlig entbluteten Herzmuskel des Meerschweinchens (lebend mit Ringerlösung durchspült) konnte kein gelber Farbstoff mit Äther extrahiert werden; kein Streifen bei 605.

Ebenso konnte aus den Skelettmuskeln des Meerschweinchens (nach völliger Entblutung von Aorta aus und Extraktion der zerkleinerten Muskeln mit HO_2) kein gelber Farbstoff mit Äther extrahiert werden. Der völlig weiß erscheinende Muskel (nach Extraktion mit H_2O und Äther) zeigte bei Kompression zwischen zwei Glasplatten eine Spur Gelbfärbung und einen schmalen geringen Schatten bei 555–550, keinen Streifen bei 605.

Auch der menschliche Herzmuskel (der Leiche entnommen) zeigt wohl besonders infolge nekrobiochemischer Veränderungen andere Verhältnisse als das frische Rinderherz. Hämoglobin und Muskelfarbstoff sind viel schwerer und unvollständig aus dem Muskelbrei extrahierbar, ein Farbstoff mit dem Streifen bei 605 ist nicht nachweisbar, ebenso wenig lässt sich ein gelber Farbstoff mit Äther oder Essigäther extrahieren. Auch der Skelettmuskel (M. psoas) menschlicher Leichen zeigt keinen Streifen bei 605.

V. Meerschweinchen (500 g) von Aorta abdom. aus mit Ringerlösung völlig entblutet. Die Skelettmuskeln der unteren Extremitäten und Psoasmuskeln werden zerkleinert. Der H_2O -Extrakt zeigt das Spektrum der rötlichen Lösung 592–575/555–535. Die Lösung wird nach Zusatz von etwas K_2SO_4 zwei Tage lang in Kältemischung gestellt, es findet dabei eine Konzentration des Farbstoffes in der unteren Zone, aber keine Krystallisation statt. Die Muskelfarbstofflösung zeigte mit Schwefelammonium Reduktion und nach Reoxydation wieder das normale Oxymyoglobinspektrum

Die Untersuchungen ergeben also das Vorhandensein von Myoglobin bei Rind und Meerschweinchen. Außerdem findet sich im Rinderherzen ein besonderer gelber Farbstoff und ein durch einen Absorptionsstreifen 605—600 charakterisierter, nicht isolierbarer Farbstoff.

§ 4. Vorkommen. Im allgemeinen haben Warmblüter vorwiegend rote, Kaltblüter vorwiegend farblose Muskeln; bei letzteren ist oft nur der Herzmuskel gefärbt (Nasse). Die roten Muskeln sind nach Knoll meist plasmareicher.

Myoglobin kommt in der Regel in der quergestreiften Muskulatur und Herzmuskulatur vor und fehlt meist in den glatten Muskeln (Bichat, Ray Lankester, Lehmann).

Doch gibt es zahlreiche Ausnahmen von dieser Regel. Erstens enthalten nicht alle quergestreiften Muskeln den Farbstoff, z. B. die des Frosches. Bei manchen Tieren finden sich ziemlich beträchtliche Unterschiede im Farbstoffgehalt der einzelnen Muskeln. So erwähnt schon Kühne, daß manche Muskeln vieler Vögel und der Musc. psoas des Kaninchens „ganz farblose“ Muskelfasern haben.

Beim Menschen und beim Hund sind die Muskeln ziemlich gleichmäßig rot gefärbt; eine etwas blasser Farbe zeigt beim Menschen das Platysma.

Beim Kaninchen, dessen Mm. masseter, ischictibialis und soleus nach Paukul die tiefste Rotfärbung, die Mm. gracilis und semitendinosus dagegen die geringste zeigen sollen, finden sich angeblich nach Lehmann Unterschiede im Farbstoffgehalt von 1:50 bis 1:70. Es liegen Bedenken vor, daß in anatomischer Beziehung Verwechslung der Muskeln vorgekommen sind. W. Krause gibt in seinem grundlegenden Buch über die Anatomie des Kaninchens an, daß der M. semitendinosus durch seine rötliche Farbe in dem weißen Fleisch des M. adduct. magn. auffällt. Näheres ergibt sich aus meinen im folgenden beschriebenen quantitativen Bestimmungen; die größten Unterschiede finden sich danach beim Kaninchen, etwa 1:30.

Andererseits sollen sich beim wilden Garenne-Kaninchen (Ranvier), ferner bei Hase, Ratte, Maus usw. (E. Meyer) keine wesentlichen Farbdifferenzen finden.

Während die Brustmuskeln der fliegenden Vögel stark gefärbt sind, zeichnen sich die der nicht fliegenden Hühner durch sehr blasses Farbe aus. Bei der Taube finden sich beträchtliche Unterschiede zwischen dem sich schnell kontrahierenden, roten Musc. pectoralis maj. und dem langsamen, blassen Musc. pector. tertius (Wörtz). Henle erwähnt die starken Unterschiede beim Birkhuhn.

Auch bei Fischen zeichnen sich manche Muskeln durch Muskelfarbstoff aus. So ist bei Hippocampus (Seepferdchen) der Muskel der

Rückenflosse gefärbt, während die übrige Muskulatur farblos ist (Gammaglobin). Bei Rochen finden sich unter den weißen Muskeln der Seitenlinie rote Bündel, welche sich auch durch träge Kontraktion unterscheiden und nach Ranvier vielleicht zur Erhaltung des Gleichgewichts dienen. Bei manchen Fischen ist übrigens die Rotfärbung der Muskeln durch andere Farbstoffe bedingt, so beim Lachs durch ein Lipochrom.

Die isotropen Scheiben der quergestreiften Muskelfibrillen sind nach Kühne stärker gefärbt als die anisotropen. Wahrscheinlich befindet sich der Farbstoff in der Flüssigkeit, die bei der Kontraktion aus dem Sarkoplasma in die isotrope Substanz diffundiert. Nach Gammaglobin ist nach der Koagulation des Plasmas ein Teil des Farbstoffes am Myosin adharent, während ein Teil im Muskelserum in Lösung bleibt.

Auch die glatten, meist blassen Muskeln enthalten zuweilen reichlich Farbstoff. Dies erwähnt bereits Henle von der Magenmuskulatur der Vögel, Ray Lankester von den glatten Muskeln des menschlichen Rectums.

Die Angabe von Mandelbaum, daß der Uterus von Kalb und Rind keinen Farbstoff enthalte, bedarf der Nachprüfung. Jedenfalls ist der Farbstoffgehalt sehr gering; beim Menschen ist der Farbwert im Verhältnis zum Musc. pector. etwa 13%.

Untersuchungen über die Differenzen des Farbstoffgehaltes der verschiedenen Muskeln eines Tieres wurden besonders unter Leitung von Lehmann von Werner, Stadtfeld und Mandelbaum vorgenommen, allerdings meist an nicht völlig entbluteten Tieren. So hatte z. B. der Prozentgehalt an rotem Farbstoff (Hb + Myoglobin) bei Rindern und Kälbern nach Mandelbaum, resp. (in Klammer angegeben) der Mittelwert der Bestimmungen von Werner, Stadtfeld und Mandelbaum die in folgender Tabelle angegebenen Werte.

	Rind	Kalb
Zwerchfell	2,4	0,7 (,5)
Musc. biceps	2,16 (2,0)	0,6 (0,9)
Lendenmuskel	1,85 (1,8)	1,5 (1,6)
Herzmuskel	1,69 (1,9)	1,1
Pharynxmuskeln	1,03 (0,9)	0,3
Hautmuskeln	0,58 (0,7)	0,2 (0,2)

Beim Pferd ist nach Stadtfeld die Reihenfolge etwa die gleiche. Am Kaninchen fand Stadtfeld den Herzmuskel am dunkelsten (1,4%), an den Muskeln mittlerer Farbe 0,2–0,3% Farbstoff. An der durch Injektion von 0,7 proz. NaCl-Lösung durch die V. jugularis entbluteten Katze fand Mandelbaum für die Muskeln der vorderen Extremität 0,3%, hinteren Extremität 0,2, Zwerchfell 0,9, Herz 0,6, die Milz zeigte dagegen einen Farbstoffgehalt von 8,4%. (Einen relativ hohen Farbstoffgehalt der Milz fand ich beim entbluteten Meerschweinchen.)

Die Untersuchungen von Imhof sind nicht einwandfrei, da die Entblutung der Muskulatur durch „Abspülen der fein zerschnittenen Muskelfasern“ vorgenommen wurde.

Zur quantitativen Bestimmung der Farbdifferenzen verschiedener Muskeln bewährte sich die colorimetrische Messung am Muskel selbst mit Fleischls Hämometer unter folgenden Kautelen:

1. Bestimmung bei gleicher Lichtintensität und gelblichem Lichte (Osramlampe 50 K mit Schusterkugel und Blende) und gleichem Objekt-abstande.

2. Muskeln mit natürlicher glatter Oberfläche sind nicht verwendbar; es wurde durch Schaben oder feines Zerhacken ein Muskelbrei hergestellt, der auf einem Stück Papier (ca. 1 ccm) glatt aufgestrichen wird mit ca. 2 mm dicker Schicht und ebener Oberfläche.

3. Diese Probe wird auf den unteren Teil des etwa in 10° schrägen, also fast horizontal gestellten Reflektors gelegt.

4. Die obere Öffnung des Hämometers wird mit schwarzer Pappe so abgeblendet, daß ein ca. 1,5 mm breiter Spalt einen schmalen Streifen von Muskelprobe und Glaskeil erkennen läßt.

5. Farbwerte über 120 werden dadurch bestimmt, daß entweder ein zweiter Keil über den ersten aufgelegt wird oder daß eine Hälfte des kleinen Hämometertruges mit einer Hb-Lösung gefüllt wird, deren nach der Skala bestimmter Wert bei der Muskelfarbbestimmung zum gefundenen Skalenwert hinzugaddiert wird, nachdem der Trog so gedreht wird, daß der Keil durch diese Lösung betrachtet wird. Ferner kann man auch auf den Reflektor unter dem Sehfelde des Glaskeiles eine Muskelprobe von bekanntem Farbwert anbringen.

Die gewonnenen Zahlen sind natürlich nur relative und mit ziemlichen Fehlern behaftet (Mittel aus drei Ablesungen). Das Wesentliche der oft recht beträchtlichen Farbdifferenzen geben sie aber ebenso gut wieder, wie die Colorimetrie nach Extraktion des Farbstoffs, die ebenfalls zahlreiche Fehlerquellen bietet. Jedenfalls ist diese Methode für die Praxis, besonders für pathologische Feststellungen brauchbar (siehe unten).

Da es sich um keine absoluten Werte handelt, kann der Nullwert beliebig verschoben werden. Es ist daher zweckmäßig, einen Richtwert gleich 100 zu setzen, so daß die übrigen Zahlen als Prozentzahlen erscheinen.

Nach dieser Methode werden zunächst die Farbwerte der Muskeln von Meerschweinchen (♂, Nr. I bis IV der folgenden Tabelle) bestimmt und dabei der für den Herzmuskel gefundene Wert 180 gleich 100 gesetzt. In Spalte V finden sich die Werte für das von der Aorta abdom. in der Narkose mittels Ringerdurchspülung völlig entblutete Meerschweinchen und in der folgenden Spalte die Prozentzahlen, welche

die Verminderung des Farbwertes durch das Entbluten gegen die Werte von Spalte IV angeben. Es ergibt sich dabei eine durchschnittliche Verminderung des Farbwertes um 49 % durch das Entbluten. Die Unterschiede im Farbstoffgehalt treten nach dem Entbluten noch deutlich hervor, wie auch aus den Zahlen der Tabelle ersichtlich ist. Durchschnittlich etwa über die Hälfte des Farbwertes ist also auf das Myoglobin zu beziehen; besonders hoch ist der Muskelfarbstoffgehalt des Musc. masseter.

Die relativ niedrigen Werte in Spalte II und besonders I erklären sich dadurch, daß die Tiere zwecks Gewinnung von Blut für die Wassermannsche Reaktion stark ausgeblutet waren.

Bei Meerschweinchen fand ich übrigens Erythrocytenzahlen zwischen 5,7 und $6,5 \cdot 10^6$ und einen Hämoglobingehalt des Blutes (nach Sahli) von 90—126 %.

Tabelle I (Meerschweinchen).

Nr.	I.	II.	III.	IV.	V
Musc. cordis	(<60)	100	100	39	61
„ phren.	67	111	61	39	36
„ masseter	(<60)	89	105	77	26,5
„ sternohyoid.				8,3	
„ scalenus				61	
„ pectoralis maj.	25	28	25	33	19
„ biceps brach.		42	55	64	22
„ flex. digit.	50	55		67	(55)
„ serratus ant.	39	58		50	39
„ rect. fem.	8,3	8,3	5,5	8,3	> 3
„ vast. med.	30	44		30	16
„ gastrocnem.	42	64	50	44	33
„ soleus (dunkle Portion)	53	(<60)		67	50
„ adduct. magn.			25	22	8,3
„ semitendinos.	61		67	67	44
„ biceps fem. III		44		17	5,5
„ psoas	22	14	14	17	8,5
„ glutaeus med.	30	39		39	11
					71

Am Kaninchen ergaben ebenfalls Herzmuskel und Musc. masseter den höchsten Wert (240), welche in Tabelle II gleich 100 gesetzt werden. Es sei ausdrücklich hervorgehoben, daß die relativen Werte der verschiedenen Tabellen nicht verglichen werden dürfen, sondern nur die Werte einer Tabelle unter sich. Um z. B. die Werte von Kaninchen und Meerschweinchen untereinander zu vergleichen, müssen die Werte des Kaninchens mit 1,33 . . . multipliziert werden.

Das in Tabelle II notierte Kaninchen K. kam während des Gebärens nach dem zweiten Wurf ad exitum, so daß die Farbwerte der übrigen ausgetragenen intrauterinen Embryonen (K₁ und K₂) auch bestimmt werden konnten. Aus der Tabelle sind ebenfalls die großen Unterschiede

im Farbstoffgehalt der einzelnen Muskeln ersichtlich, außerdem ergeben sich für entsprechende Muskeln von Kaninchen und Meerschweinchen ziemlich ähnliche Verhältniswerte.

Tabelle II (Kaninchen).

	K ♀	K ₁ ♂	K ₂ ♂	L ♀
Musc. cordis	100	37	33	
„ phren.	46	37	33	29
„ masseter	100		16,5	50
„ pectoralis	21		17	21
„ biceps brach.	21	25	17	25
„ rect. fem.	8,4	25	21	2
„ gastrocnem.	17	25	12,5	> 1
„ adduct. magn.	12,5	25	21	4,2
„ semitendin.	59	25	21	25
„ psoas	> 4	25	21	> 1

Die Untersuchung der Embryonen hatte das wichtige Ergebnis, daß die verschiedenen Skelettmuskeln des Kaninchenembryo ziemlich gleiche Farbwerte haben, welche wohl fast ausschließlich auf den Blutgehalt zu beziehen sind. Die Bildung des Muskelfarbstoffs ist also von der Tätigkeit des Muskels abhängig. Ferner ergibt sich das interessante Resultat, daß der Farbwert der embryonalen Muskeln teilweise größer als der der ausgewachsenen Tiere ist, daß also der relative Blutgehalt während des Wachstums bei einzelnen Muskeln erheblich abnimmt.

L war ein Muttertier, dessen Entblutung mit Ringerlösung nicht völlig geglückt ist. Die gefundenen Werte sind also nicht auf den blutfreien, sondern nur blutarmen Muskel zu beziehen. Sie lassen aber erkennen, daß der entblutete Musc. psoas nahezu oder ganz frei von Muskelfarbstoff ist. Das Herz des Tieres wurde völlig entblutet und ergab den Farbwert 21 und außerdem eine gelbliche Farbkomponente.

Beim Frosch sind die Muskeln intra vitam während der normalen Durchblutung leicht rötlich gefärbt, das Herz zeigt in der Diastole eine dunkelrote Farbe und wird in der Systole ziemlich blaß. Nach völliger Entblutung mittels Durchspülung von Ringerlösung von der Aorta aus verlieren sämtliche Skelettmuskeln und der Zungenmuskel ihre rötliche Farbe und zeigen nur einen blaßgelblichen Ton; die Muskulatur des Herzventrikels dagegen ist blaßrötlich gefärbt. Die colorimetrische Bestimmung nach der angegebenen Methode ergibt für Skelettmuskeln und Zungenmuskel Werte geringer als 5, welche auf den Rotwert der blaßgelblichen Färbung zu beziehen sind; es wurde ja bereits erwähnt, daß sich kein Myoglobin extrahieren ließ. Die Muskulatur der Herzventrikel dagegen hat den Rotwert 35, der möglicherweise auf Myoglobin zu beziehen ist, doch war kein deutliches Spektrum zu erhalten.

Am Menschen läßt sich natürlich die Entblutung des Muskels nicht vollständig durchführen, so daß also das Verhältnis von Myoglobin gehalt zu Gesamtfarbstoff beim erwachsenen Menschen nicht feststellbar ist. Wie bereits erwähnt, zeigt die gesamte Muskulatur des Menschen eine ziemlich gleichmäßige Rotfärbung; das Messen geringer Differenzen würde zu keiner besonderen Erkenntnis führen. Um ein Normalmaß festzulegen, wurde bei verschiedenen Leichen im Alter von 20—30 Jahren die an akuten Krankheiten gestorbenen waren, bei denen also keine Abblässung der Muskulatur durch Atrophie usw. zu erwarten war, der Farbwert eines bestimmten Muskels, und zwar des Musc. pector. maj. bestimmt. Der mit dem colorimetrischen Apparat gefundene Rotwert 220 wurde als Normalwert 100 gesetzt. Es sei gleich an dieser Stelle erwähnt, daß die an Embryonen gefundenen Werte auch auf diesen Normalwert bezogen worden sind.

Bei Kindern ist der Wert annähernd der gleiche, z. B. bei einem 6jährigen an Tetanus gestorbenen ♀ gleich Normalwert 100.

Um den Beginn der Bildung des Muskelfarbstoffs annähernd zu bestimmen, wurde eine größere Zahl von Embryonen untersucht.

Der Hb-Gehalt des fötalen Blutes ist zuerst geringer als bei der Mutter, übertrifft aber nach Cohnstein und Zuntz den mütterlichen am Ende der Fötalperiode; die anfängliche Minderheit geht parallel mit einer geringen Zahl der Hb-Träger, welche aber an sich einen relativ höheren Hb-Gehalt als die Erythrocyten des Erwachsenen besitzen. (Bei relativ kleinem Gewicht der Placenta hat das fötale Blut großen Hb-Gehalt und umgekehrt.) Der Gesamt-Hb-Gehalt relativ zum Körpergewicht ist bei neugeborenen Ratten und Kaninchen am größten, auch beim neugeborenen Menschen wird der Hb-Gehalt zu 19,6% berechnet; die Blutmenge dagegen beträgt beim Erwachsenen etwa $1/13$, beim Neugeborenen nur $1/19$ des Körpergewichtes. Bei der klinischen Bestimmung des Hb-Wertes ist beim Neugeborenen wohl zu beachten, daß durch Stauung in den Hautcapillaren eine Steigerung des Erythrocytengehaltes erfolgen kann (Bang).

Im embryonalen Leben findet also ein allmähliches Anwachsen des Gesamt-Hb-Gehaltes statt; auch der Blutgehalt der Muskulatur ist beim Foetus zunächst sehr gering (beim Erwachsenen wird er in der Ruhe zu 29,2% der Gesamtblutmenge berechnet [Ranke 1871, zit. Vierordt]). Die Bildung der Muskelfarbstoffes schreitet dagegen nur in minimalem Grade fort.

Auch beim menschlichen Embryo finden sich normalerweise keine beträchtlichen Farbdifferenzen der einzelnen Muskeln. Einige in der folgenden Tabelle III auftretende Differenzen sind wohl durch Blutstauung, Druckanämie und minimale intramuskuläre Hämorrhagien infolge des Traumas des Abortes oder der Geburt zu erklären. In manchen

Fällen waren infolge stärkerer Hämorragien (Nr. 2, 4 usw.) einzelne Werte nicht bestimmbar (Fragezeichen).

In Tabelle III finden sich die auf den Normalwert der Erwachsenen bezogenen Farbwerte der embryonalen Muskeln. Von den einzelnen Embryonen ist meist die Länge von Scheitel zur Sohle (cm), das Alter (im x ten Monat) und Geschlecht angegeben.

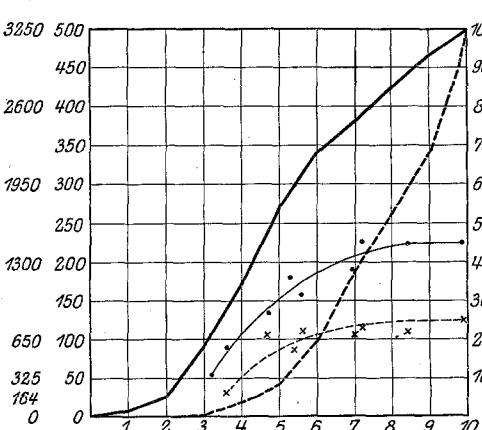
Tabelle III.

Nr., Geschl.	1	2	3	4 ♂	4a ♀	5 ♂	6	7	8 ♀	9 ♀	10 ♀	11 ♂	12 ♂	13 ♀	14 ♂
Länge, cm	10,5	14	22,5	23	26	29	31	38	39	39	39	44	50	51	
Monat	4.	4.	4.	5.	5.	6.	6.	7.	8.	8.	8.	9.	10.	10.	
Musc. cord.	11	9	(27?)	22	29	32	36	32	36	45	(22)	45	45	45	
„ phren.		7		18	27	23	29	36		27					
„ pector. maj.		4,5	?	27	14	23	22	27	18	18 (9)	22	18			
„ biceps br.				27	18	18	25	27	27	27	18 (9)	22	32	22	
„ flex. carp. uln.				27	18	18,5	20	22		18	18	18	32		
„ rect. fem.		7	?	27	?	13,5	18	23	32	?	22	27	22		
„ gastrocn.					?	18		16		?		22	14		
„ psoas		2,3		18	18	18	18	27	(11,5)	22			36		

Bei Nr. 11 der Tabelle bedeuten die Zahlen in Klammern die Werte nach der Entblutung (von der Aorta abdom.), die kurz nach dem Exitus vorgenommen werden

konnte, am Herzen vollständig, an den übrigen Organen nicht einwandfrei war; an den unteren Extremitäten fanden sich traumatische Muskelhämorrhagien.

Die Zunahme des Farbstoffgehaltes der embryonalen Muskeln, welche allerdings hauptsächlich auf die Zunahme der Durchblutung zu beziehen ist, zeigt folgendes Diagramm, in wel-



chem die Kurven der Zunahme von Längenwachstum, Gewicht, Farbstoffgehalt des Herzens und der Skelettmuskeln verzeichnet sind. Die zur Abszisse gehörigen Zahlen bezeichnen das Ende des betreffenden Schwangerschaftsmonats, die Ordinatenwerte bis 500 gehören zu der stark ausgezogenen Wachstumskurve (mm), die Ordinatenwerte bis 3250 (g) zu der stark punktierten Gewichtskurve, die Ordinatenwerte bis 100 zu der schwach ausgezogenen Farbwertkurve des Herzmuskels und zu der schwach punktierten Kurve der Skelettmuskeln. Die ge-

fundenen Farbwerte zeigen ziemliche Streuung (Punkte und Kreuzchen) infolge der oben erwähnten Störungen. Immerhin läßt sich der Verlauf beider Kurven annähernd ermitteln. In den mittleren Monaten zeigen die schwachen Kurven starke Krümmungen, in den letzten Monaten verlaufen sie aber ziemlich gestreckt. Es findet also in der letzten Zeit vor der Geburt keine wesentliche Steigerung des Farbstoffgehaltes statt. Der Kurvenverlauf läßt ferner den interessanten Schluß zu, daß beide Kurven etwa die dem 3. Monat zugeordnete Strecke der Abszisse schneiden. Dieser Befund läßt vermuten, daß etwa im 3. Monat die Differenzierung und Organisation der Muskelsegmente zum eigentlichen Muskel, speziell die Vascularisierung des Muskels beim menschlichen Embryo beginnt. Leider war es mir nicht möglich, eine Bestätigung dieser Annahme in den Forschungsergebnissen der Embryologie zu finden; es scheinen diese Verhältnisse noch nicht völlig geklärt zu sein. Die Längenkurve ist nach den Werten von Schröder, die Gewichtskurve nach denen von Fehling konstruiert.

Nach der Geburt scheint dann der Farbstoffgehalt schnell zuzunehmen, auch bei Frühgeburten. Dies zeigen schon die in Tabelle IV gegebenen Werte aus den ersten Lebenstagen.

Tabelle IV. (Neugeborene und Frühgeburten.)

Geburt Ende 10. Monat . . .		†
Frühgeburt, Länge, Monat . .	47 cm (10.)	
extrauterin gelebt (Tage) . .	3	6
Geschlecht	♂	♂
 Musc. pectoral.	40	59
„ biceps brach. . . .	55	
„ flex. carp. uln. . . .	45	
„ rectus fem.	32	
„ gastrocnem.	50	
„ psoas	36	

Der relative Farbstoffgehalt der Muskelmasse, welche sich beim erwachsenen Menschen wie 5,8 : 1 verhält, ist wesentlich geringer als der des Blutes. Gscheidlen bestimmte das Verhältnis von Gesamt-muskelfarbstoff zu Gesamtblutfarbstoff beim Meerschweinchen zu 1 : 11 bis 1 : 26,2; beim Hund zu 1 : 18 bis 1 : 24; bei der Katze zu 1 : 21. Immerhin ist bei der Größe der Muskelmasse das Gesamtmyoglobin ein nicht zu vernachlässigender Faktor.

Bezüglich sexueller Unterschiede in Farbstoffgehalt beim erwachsenen Menschen kann erst eine größere Reihe von Untersuchungen Entscheidung bringen.

Hildebrandt glaubte, konstitutionelle und sexuelle Unterschiede festgestellt zu haben (je stärker der Körper, desto röter die Muskeln,

bei Frauen die Rotfärbung geringer als bei Männern, noch geringer bei Kindern).

Mit zunehmendem Alter soll eine Vermehrung des Muskelfarbstoffs eintreten (Eisenlauer).

Von besonderer Wichtigkeit ist die Tatsache, daß der Muskelfarbstoff auch bei Tieren nachgewiesen wurde, welche kein Hb. im Blute oder in der Körperflüssigkeit haben. Nachdem bereits von Lebert in der Pharynxmuskulatur von *Buccinum* und auch von Leydig in den Kauorganen verschiedener Mollusken ein roter Farbstoff gefunden worden war, wurde die Anwesenheit von „Muskelfarbstoff“ in der Pharynxmuskulatur von Gastropoden (*Limnaeus*, *Littorina*, *Patella*, *Chiton*, *Paludina*) und von der Seeraupe *Aphrodite aculeata* (Lankester) sowie in Insektenmuskeln (Mac Munn) konstatiert. Zu letzterem Befunde ist allerdings zu erwähnen, daß Rollett angibt, alle Gliedermuskeln der Arthropoden seien weiß. Bei *Sycotypus canaliculatus* findet sich reichlich Farbstoff („Hämoglobin“) in der Radulamuskulatur, wenig im Herzmuskel, Ganglion und Nervenstrang; ebenso enthält die Radulamuskulatur von *Urosalpinx cinerea* Farbstoff.

Beim Hummer (*Homarus vulg.*), dessen Hämocyanin nicht an geformte Elemente gebunden ist, stellte Mac Munn einen Farbstoff aus dem Herzmuskel dar, der mit dem Streifen 613—593, 569—563, 556—550, etwa dem alkalischen Methämoglobin entspricht, also als Metamyoglobin aufzufassen ist. Einen seinem spektroskopischen Verhalten nach gleichen Farbstoff fand Mac Munn außer beim Herzmuskel der Katze auch bei Muskeln von *Hydrophilus*. Ein von ihm als „modifiziertes“ Myohämatin bezeichneter Muskelfarbstoff von *Lucanus corvus* (557—48,5, 532—16) und *Bombus terrest.* ist spektroskopisch dem Hämochromogen ähnlicher.

Bei sonst blutfarbstofffreien Tieren kann bekanntlich auch das Nervengewebe einen hämoglobinähnlichen Farbstoff enthalten; so ist die Ganglienkette der bereits erwähnten *Aphrodite* prächtig rot gefärbt (Lankester), ebenso das Cerebralganglion gewisser Nemertinen (Heubrecht). Von Mollusken wurde *Sycotypus* bereits erwähnt.

Mac Munn unterscheidet außer dem „Myohämatin“ noch andere „Histohämatine“ (1884), welche dem Hb. nahe stehen, deren Existenz aber von diesem unabhängig ist.

§ 5. Bildung. Über Art und Ort der Entstehung des Myoglobins ist nichts Sichereres bekannt. Das alleinige Vorkommen im Muskel mancher Tiere läßt auf die Entstehung im Muskel schließen.

Jedenfalls ist die schon von Volkmann erwogene und dann von Brozeit und Ranke vertretene theoretische Annahme, daß der Farbstoff durch Diffusion aus dem Blute in die Muskulatur in Abhängigkeit von deren Tätigkeit gelange, durch nichts begründet. Gegen diese

Annahme spricht die Existenz von roten und weißen Muskeln bei demselben Individuum.

Nasse vertrat die Annahme der Bildung im Muskel. Mac Munn hält den Muskelfarbstoff nicht für einen Blutfarbstoff, sondern für eine genuine respiratorische Substanz. Auch später zu erwähnende pathologische Befunde (perniziöse Anämie) sprechen für die Genese im Muskel.

Nach Camus und Pagniez besteht eine Beziehung zwischen Farbstoffgehalt und motorischer Innervation des Muskels; nach Ischiadicus-durchschneidung fiel der Farbstoffgehalt um 33 % resp. bei Durchschneidung der vorderen Wurzeln um 40 %, während die Durchschneidung der hinteren Wurzeln keinen Einfluß hatte. Diese Tatsache ergänzt nur die Kenntnis von den Beziehungen zwischen Leistung der Muskelzelle im Sinne der Vermehrung oder Verminderung bis zur Atrophie und ihrem höheren oder niederen Farbstoffgehalt (siehe folgenden Paragraphen).

Über die Zeit des Auftretens des Myoglobins läßt sich bis jetzt folgendes sagen. Die Bildung beginnt beim menschlichen Embryo etwa im 3. Monat, nimmt dann sehr langsam und erst nach der Geburt in stärkerem Grade zu.

Von besonderer Wichtigkeit ist eine Angabe Nasses, daß in den anfangs fast farblosen Muskeln der Kälber der rote Farbstoff beim Übergang von Milchnahrung zur Grünfütterung auftritt. Diese Angabe dürfte durch Untersuchungen auf Schlachthöfen leicht nachzuprüfen sein.

Die Frage der Verwendung des Chlorophylls und seiner Derivate im Tierkörper zur Synthese eines respiratorischen Farbstoffes ist noch nicht geklärt. Der zuweilen zitierte Befund Determanns, daß bei Vegetarianern der Hb.-Gehalt vermehrt, die Viscosität des Blutes vermindert sei, gründet sich nur auf drei Fälle, gestattet also kein bestimmtes Urteil. Verwandtschaftliche Beziehungen des Hb. zu Lipochromen wurde von Marchlewski in Erwägung gezogen. Ferner wurde beim Rinde die Bildung des Lipochroms aus dem resorbierten und sich zunächst mit Blutproteinen verbindenden Carotin der Pflanzenkost beschrieben (v. Tschermak).

Camus und Pagniez glauben, daß der Farbstoff des Herzmuskels früher als der des Skelettmuskels gebildet wird; der Gehalt sei aber geringer als der der Skelettmuskeln. Erstere Annahme wird durch meine Untersuchungen an Embryonen bestätigt, letztere Behauptung stimmt nicht.

Die Tatsache, daß aus dem wahrscheinlich in den Muskelzellen gebildeten Myoglobin ein dem Hämatoporphyrin entsprechendes Porphyrin sich abspalten läßt, ist von besonderer Wichtigkeit. Hierdurch erfährt die von mir aufgestellte Theorie der Hp.-Synthese im Organismus eine Erweiterung.

In der Arbeit über die Hämato porphyrie habe ich (S. 101) darauf hingewiesen, daß die physiologische Hp.-Ausscheidung zwischen Null, Spuren und größeren Mengen schwanken kann, während doch der Hb.-Gehalt, „welcher im wesentlichen wohl von der ziemlich konstanten Größe der aktiven Lungenoberfläche, dem spezifischen Herzschlagvolum und der in den Jugendstadien wahrscheinlich an der Hb.-Bildung beteiligten Erythrocytemasse abhängt“, normalerweise nur unbeträchtlichen Schwankungen unterworfen ist. Bei pathologisch gesteigerter Hp.-Ausscheidung habe ich gegen die Theorie des gesteigerten Hb.-Abbaues das Fehlen von Jugendformen der Blutzellen, von punktierten Erythrocyten (Arbeit 1919) und hämolytischem Serum, sowie (S. 98) die Bedenken Salkowskis angeführt und schließlich speziell bei der kongenitalen Hämato porphyrie die Ansicht geäußert, daß „eine synthetische Hp.-Überproduktion zu bestehen“ scheine (S. 102); ich habe also nicht, wie dies von anderer Seite behauptet wurde, die Theorie der Ausscheidung des Abbauproduktes infolge Leberinsuffizienz vertreten. Mac Munn (1885) hatte den umgekehrten Gedankengang; er stellte die Frage, ob nicht das Myohämatin das Hp. liefern könne.

Über Art und Ort der Hämato porphyrinbildung haben wir noch keine sicheren Kenntnisse. Ich habe März 1911 auf Grund von Versuchen die Möglichkeit der Bildung aus der Galle unter Einwirkung von besonderen Darmbakterien hervorgehoben. Neuere Befunde von Snapper sprechen auch für die Möglichkeit der enteralen Genese. Den Erythroblasten kommt entweder die Fähigkeit der Hp.-Bildung zu, oder nur der Umbildung des Hp. in Hb., welches sich in einer sehr hohen, wohl maximalen Konzentration (30—40%) im Stroma findet. Andererseits gibt es aber bekanntlich auch Tiere, die das Hb. in der Körperflüssigkeit gelöst enthalten (*Lumbricus*, *Planorbis*), sowie solche, die zunächst ungefärbte und erst später hämoglobin-haltige Blutzellen haben (*Leptocephalus-Aal.*). Das Vorhandensein des Hb. im Blute ist also keineswegs eine notwendige Folge der Existenz von Erythrocyten. Bei Arthropoden findet sich in der Regel ein Farbstoff im Plasma, während die Zellen ungefärbt sind. Wenn man den Erythrocyten die Fähigkeit zuspricht, aus Hp. das Oxyhämoglobin zu bilden und in Lösung zu halten, muß man auch eine entsprechende Synthese des Hp. in den Muskelzellen zu Oxymyoglobin annehmen.

Es ergibt sich die Frage, ob die Muskelzelle als Bildungsstätte des Hp. in Betracht kommt. Bisher ist das physiologische Vorkommen von Hp. im Muskel noch nicht festgestellt worden. Dagegen findet es sich im Integument von verschiedenen Mollusken und Würmern. Bei der exzessiven Bildung von Hp. bei der kongenitalen Hämato porphyrie,

die außerdem schnelle und hochgradige Pigmentbildung in der Haut unter Belichtung aufweist, lag die Vermutung nahe, daß hier vielleicht die Epidermissellen Hp. zu bilden vermögen. Ich konnte aber an Hautschnitten bei Hämato porphyria congenita mikrospektroskopisch kein Hp. nachweisen; der Farbstoff war mit salzaurem Alkohol nicht aus der Haut extrahierbar. Außerdem wies ich nach, daß frische Hautschnitte (von Amputation) in Lösungen von Urinhämato porphyrin (der Hämato porphyrie) keine elektive Färbung annehmen, sondern nur, ähnlich wie mit Hämoglobin, eine gleichmäßige Imbibierung zeigen, die auch mikrospektroskopisch erkennbar ist.

Das Vorkommen von Hp. im Integument von Uraster, Limax usw., welche kein Hämoglobin, wohl aber nach Mac Munn Gewebsfarbstoff („Histohämatin“) enthalten, zeigt wieder die Unabhängigkeit der Hp.-Bildung von der Hb.-Bildung. Wie ich übrigens auf Grund von eigenen Untersuchungen vor kurzem in einem Vortrage (l. c.) betont habe, bedürfen die Angaben über das Vorkommen von Hp. bei niederen Tieren noch sehr der Revision. Hier ist die Frage zu lösen, ob primär im Integument sowohl, wie in dem „histohämatin“haltigen Gewebe Hp. gebildet wird, oder ob eines der verschiedenen Gewebe das von dem anderen Gewebe (primär) gebildete Hp. übernimmt. Die erstere Möglichkeit ist wohl wahrscheinlicher.

Ebenso liegt die Vermutung am nächsten, daß bei Tieren, die sonst kein Hp. oder Hb. enthalten, der Muskelfarbstoff, sowie vorher das Hp. von der Muskelzelle gebildet wird.

Damit gewinnt aber die Annahme auch bei den Wirbeltieren an Wahrscheinlichkeit. Der Hinweis, daß die Muskelmasse beim Menschen 43,4% des Gesamtgewichtes (Vierordt) beträgt, dürfte genügen, um zu erkennen, daß es sich um einen wesentlichen Faktor der Hp.-Bildung handeln würde. Die Lösung dieser Frage liegt vorläufig noch in weiter Ferne. Ein Weg zur Aufklärung wäre folgender: bei Schweinen, die relativ häufiger die konstitutionelle Anomalie der kongenitalen Hämato porphyrie (fälschlich hier „Ochronose“ genannt) zeigen, wäre — falls ausnahmsweise die Diagnose nicht erst nach dem Schlachten, sondern intra vitam gestellt würde — nach völligem Ausbluten und physiologischem Ausspülen der Zirkulationswege der Hp.-Gehalt der Gewebe, besonders des Muskels zu bestimmen.

So läßt sich das Problem der Hp.-Bildung von den verschiedensten Seiten aus betrachten und bearbeiten, und es ist zu hoffen, daß die Erforschung des Muskelfarbstoffes nicht unwesentlich zur Klärung beitragen wird.

§ 6. Bedeutung. Es ist wahrscheinlich, daß der Muskelfarbstoff eine dem Hämoglobin entsprechende respiratorische Funktion hat. Hierauf wurde schon von älteren Autoren hingewiesen.

Mac Munn äußerte nur die Ansicht, daß das „Myohämatin“ leicht reduziert und oxydiert werden kann, „wodurch es seine respiratorische Eigenschaft anzeigt“. Diese Fähigkeit wurde bereits früher von Kühne festgestellt. Auch Bunge erkennt den Analogieschluß als berechtigt an, daß der Muskelfarbstoff als O_2 -Träger wirkt.

Es handelt sich zwar nicht um einen zur Funktion des Muskels unbedingt erforderlichen Bestandteil (Kühne), da es ja ganz kontraktionsfähige Muskeln ohne diesen Farbstoff gibt. Andererseits aber lassen sich gewisse Beziehungen zwischen Farbstoffgehalt und Leistung feststellen, welche darauf schließen lassen, daß der Farbstoff doch zur Erhöhung der Leistung beiträgt, indem er wahrscheinlich eine schnellere Oxydierung vermittelt. Auch hierfür sprechen ältere Beobachtungen.

Hildebrandt lehrte, daß „bei gleicher Vollblütigkeit die Muskelfasern solcher Menschen und Tiere, welche sich viel bewegt haben, viel röter“ seien. Ray Lankester fand, daß die Menge des Farbstoffes der Beanspruchung des Muskels etwa proportional ist, Ranvier u. a. glaubten an einen funktionellen Zusammenhang zwischen Farbstoffbildung und Muskeltätigkeit, nach Werner sind die roten Muskeln durchweg die tätigeren, wasser- und hæmoglobinreicheren, Lehmann schrieb, daß der „Hb“-Gehalt mit der Beanspruchung steigt.

Kühne konnte die Reduktion des Farbstoffs im Schildkrötenmuskel während der Tätigkeit spektroskopisch nachweisen.

Die Farbstoffmenge schwankt aber nicht nur im allgemeinen mit der gewohnten durchschnittlichen physiologischen Leistung, sondern auch bei der Einzelleistung. Dies läßt sich an Versuchen erkennen, welche die Extreme der maximalen Ruhe und Tätigkeit hervorrufen. Gscheidlen fand bei curaresierten Kaninchen mehr Muskelfarbstoff als bei einem 90 min. lang tetanisierten. Der Farbstoffgehalt nimmt mit dem Wachstum des Tieres zu.

Oft findet man bei farbstofffreien Muskeln langsam, bei blassen Muskeln schnelle Kontraktionen, wie besonders die ausführlichen Untersuchungen von Pauli am Kaninchen zeigten, doch findet man auch das gegenteilige Verhalten, z. B. kontrahiert sich der dunkelrote *M. pectoralis maj.* der Taube schnell, der blasse *M. pectoralis tertius* langsam (Wörtz), da es sich um keine gesetzmäßige Beziehung zur Kontraktion handelt.

Es läßt sich nur die schon erwähnte regelrechte Beziehung zwischen durchschnittlicher Leistung und Farbstoffgehalt annehmen. Daher fand auch Lehmann das Herz immer am farbstoffreichsten, andere nennen besonders das Zwerchfell. Meine Untersuchungen bestätigen, daß Leistung und Farbstoffgehalt parallel gehen. Bei den Nagetieren ist außer dem Herzmuskel der vielgeschäftige Kaumuskel durch eine intensive Rotfärbung ausgezeichnet. Beim menschlichen

Embryo zeichnet sich das Herz vor anderen Muskeln durch größere Leistung und auch durch stärkeren Farbstoffgehalt aus. Im embryonalen Leben spielt jedoch das nur in sehr geringer Menge vorhandene Myoglobin keine wesentliche Rolle, aber auch die Bedeutung des Hb. ist in dieser Zeit noch gering; gibt es doch Embryonen, z. B. Heringsembryonen, welche sich nach Preyer ganz ohne Erythrocyten und ohne Hb. entwickeln sollen.

Wenn man bei den höheren Säugetieren den dauernd bestehenden Tonus der Skelettmuskulatur in Betracht zieht, so ist an die Möglichkeit zu denken, daß dieser einen Einfluß auf den Farbstoffbestand haben kann. Hier zeichnet sich die Muskulatur durch einen ziemlich gleichmäßigen Farbstoffgehalt aus. Es ist wohl anzunehmen, daß hier die maximale Konzentration im Sarkoplasma für die betreffende Muskulatur erreicht ist und daß durch diesen Umstand die Gleichmäßigkeit gewährleistet ist.

Daß die Kontraktionsfähigkeit des Muskels nicht eine Funktion des Farbstoffgehaltes ist, wurde bereits erwähnt; es ist daher auch möglich, daß Muskeln mit gleichem Farbstoffgehalt physiologische Verschiedenheiten darbieten. Unterschiede in der Kontraktionsgeschwindigkeit fand Grützner (zit. in Dissertation von Wörtz) auch an frischen Muskeln des menschlichen Unterschenkels (post amput.), ohne daß Unterschiede der Farbe bestanden. Auch Rancier fand ähnliche Unterschiede bei den ziemlich gleichfarbigen Muskeln wilder Kaninchen. Nach Rollet ist die rote Farbe nur in einzelnen Fällen eine Begleiterscheinung des anatomisch-physiologischen Verhaltens.

§ 7. Pathologie. Daß allgemeine Krankheitserscheinungen und spezielle Erkrankungen des Muskels mit Veränderungen der Muskelfarbe einhergehen können, ist bekannt; doch wurden diese Verhältnisse selten genauer studiert.

Eine Veränderung des Myoglobins kann durch direkte toxische Einwirkung erfolgen, z. B. durch Kohlenoxydvergiftung. Über entsprechende Untersuchungen habe ich in einer besonderen Arbeit berichtet. Kühne und Gscheidlen erwähnten bereits die hochrote charakteristische Muskelfarbe der mit CO vergifteten Tiere, die allerdings schon durch die Veränderung des im Muskel enthaltenen Blutes erklärt werden könnte, wie Gscheidlen betont. Auch Koberg glaubt, daß die hochrote, bis zinnoberrote Muskelfarbe durch Blutveränderungen bedingt sei. Ich habe nun nachgewiesen (l. c.), daß bei der CO-Vergiftung das Oxymyoglobin im Muskel selbst verändert wird zu CO-Myoglobin.

Bei der oben angegebenen Neigung des Myoglobins, leicht in Metamyoglobin überzugehen, ist es verwunderlich, daß bei einem Falle von tödlicher KClO_3 -Vergiftung ein entsprechender Effekt kaum nachweisbar war.

19 jähriger ♂ mit subakuter, letaler Vergiftung (Suicid) nach drei maligen größeren Dosen Kali chloric., von jeweils über 30 g; der Tod trat 43 Stunden nach der letzten Einnahme von angeblich 60 g ein. Typischer Befund mit starker intraglobulärer Methämoglobinbildung und Methämoglobinurie. Starke Eindickung des dunkelbraunroten Blutes. Hyperleukocytose. Die Sektion ergab große schwarzbraune Milz, hellbräunliches, fettreiches Knochenmark, hochgradige Eindickung und Gerinnung des braunroten Blutes, braunmassige Verstopfung der Harnkarälchen. Die hellbräunliche Haut und das bräunlichgelbe subcutane Fettgewebe geben mit Güntherscher Probe keine Bilirubinreaktion. (Kein Ikterus, keine Bilirubinurie). Die Skelettmuskeln sind dunkelrot mit geringen bräunlichem Tone, wie 2 Tage altes Schlachtfleisch. Der Rotfarbwert beträgt über 100 (etwa 110). In dünner Schicht sind bei durchfallendem Lichte nur die beiden, dem HbO_2 entsprechenden Streifen zu erkennen. Ein Stück Pectoralmuskel wird fein zerkleinert und mit physiologischer NaCl-Lösung gewaschen; der wässrige Extrakt (a. dest.) ist blutrot und zeigt am folgenden Tage schon faulend das dem reduzierten Hämoglobin entsprechende Band und einen sehr schwachen Streifen bei 624—615. Eine wesentliche Umwandlung des Muskelfarbstoffes ist offenbar nicht erfolgt.

Die Wirkung der sogenannten Blutgifte auf den Muskelfarbstoff bedarf noch eines eingehenden Studiums.

Bichat stellte experimentell fest, daß bei Asphyxie trotz der Dunkelfärbung des Blutes die Muskelfarbe hellrot bleibt.

Auf Verminderung der roten Muskelfarbe durch Senium, Kachexie und Atrophie weist schon Boerhaave hin. Nach Valentini sind kräftige Muskeln intensiver als schwache und abgezehrte gefärbt. Kölli erklärte die Änderungen der Muskelfarbe durch Veränderungen des Konzentrationsgrades des die Muskeln tränkenden Plasmas. Mac Munn wirft (1885) die Frage auf, ob bei Rheumatismus ein Metabolismus des Muskelfarbstoffes stattfindet.

Spezielle Muskelerkrankungen, besonders die Atrophie sind sowohl durch besondere histologische Veränderungen, als durch Veränderungen der Muskelfarbe charakterisiert.

Ziegler gibt an, daß „das in Muskeln enthaltene Hämoglobin“ mit der Atrophie der Muskeln schwinden kann, „so daß die Muskeln blaß, zuweilen fast farblos werden“. Auch Kaufmann erwähnt neben der braunen Atrophie die einfache blasse Muskelatrophie, bei welcher die Muskeln durch Schwund des in ihnen enthaltenen „Hämoglobins“ „fischfleischartig“ werden können. Bei der durch Frankenels Bacillus hervorgerufenen Muskelgangrän findet man nach Ricker und Harzer „Auflösung des Blutes und wohl auch des Muskelfarbstoffes“.

Bei der *Pigmentatrophie* findet man nach Lorentz neben Verblassung der Muskelfasern Pigmentanhäufung um die Kerne; das Pigment besteht aus durchscheinenden gelben Körnern, die „wahrscheinlich dem zerstörten Muskelfarbstoff“ entstammen. Bei der *arthrogenen* Muskelatrophie werden die Muskeln als „blaß oder von der Farbe abgestorbener Blätter“ beschrieben, bei der *spinalen Atrophie* (z. B. Poliomyelitis) sind sie oft *in toto* zu einer gelblichweißen Masse umgewandelt (*substitution grasseuse Vulpian*). Auch Otto kannte die oft blasse Farbe gelähmter Muskeln.

Bei der wachsartigen Degeneration sind die Muskeln blaß, bei stärkeren Graden rötlich-bis weißlichgrau, „wie Fischfleisch“ (Bowman). Bei der *Muskelischämie* ist die Farbe der gangränösen Zone braunrot, wie Rauchfleisch (Litzen), oberhalb der Demarkationslinie blaß und stellenweise grau oder gelblich (Lorentz).

Nach Aderlaß, Hunger usw. kann bei Hunden der Farbstoffgehalt der Muskeln bis auf $\frac{1}{4}$ der Norm sinken (Camus u. Pagniez). Auch bei Kachexie durch Tuberkulose und Carcinom fanden diese Autoren blaße Muskeln. Diese Veränderungen sind als Folge der allgemeinen Ernährungsstörung verständlich; doch spielt andererseits die gleichzeitig meist bestehende Anämie eine ätiologische Rolle. Auch bei Myxoedem mit Oligocythämie wird blaße Muskulatur angegeben (v. Pfaundler).

Der Farbstoffgehalt der Muskeln geht aber im allgemeinen dem Hb.-Gehalt des Blutes nicht genau parallel. So machte H. Müller schon 1877 darauf aufmerksam, daß bei *perniziöser progressiver Anämie* die Muskeln im Gegensatz zu der Blässe der übrigen Organe eine „gute Farbe“ haben. Bei fünf Fällen von perniziöser Anämie fanden Ménétrier und Albertin lebhafte Rotfärbung der Skelettmuskulatur.

Hier ist ja auch die Hb.-Verminderung nur ein sekundäres, vom Mangel an Hb.-Trägern herrührendes Symptom; der relative Hb.-Gehalt, der durch den Färbeindex zum Ausdruck kommt, kann sogar bei weiterer Progression der Anämie erheblich steigen. Die Hb.-Bildungsfähigkeit ist also, ebenso wie die des Myoglobins, nicht beeinträchtigt.

Eine mäßige Verminderung des Muskelfarbwertes muß allerdings theoretisch betrachtet erfolgen, da der auf den Blutgehalt des Muskels zu beziehende Hb.-Wert absolut stark herabgesetzt ist. Der Normalwert der Muskelfarbe könnte nur durch gleichzeitige Erhöhung des Myoglobingehaltes erhalten bleiben. Das ist aber unwahrscheinlich, da normalerweise vermutlich schon die maximale Konzentration vorhanden ist. Im Erythrocyten wird ja die relative Erhöhung des Hb.-Gehaltes auch nur durch Vergrößerung des Volumens erreicht.

Die bisherigen Beobachtungen ergeben aber jedenfalls, daß der Farbwert des Muskels nicht parallel dem Hb.-Gehalte sinkt. Es ist

verständlich, daß diese Verhältnisse nicht bei jedem Falle klar hervortreten. Bei langem Krankenlager kann infolge Inaktivitätsatrophie doch eine stärkere Muskelblässe auftreten. Außerdem spielt das Alter des Patienten eine Rolle. Bei sehr schnell fortschreitender Anämie erfolgt geringere Abnahme des Muskelfarbstoffes, als bei chronischen, langsam verlaufenden Formen.

Für die vorliegenden Untersuchungen stand mir nur ein typischer Fall von perniziöser Anämie zur Verfügung, der allerdings die hier interessierenden Verhältnisse nicht rein wiedergibt, da Inaktivitätsatrophie und höheres Alter wohl zu berücksichtigen sind.

Fall Th. 57 jährige ♀. Perniziöse Anämie, Retinitis anämica, Ödeme, leichter Ikterus (Cholelithiasis). Blutbefund im Juni 1919: $1,04 \cdot 10^6$ Erythrocyten, 23% Hb. (Index 1,14). 3600 Leukocyten. Leukocytenverhältnis (300 Zellen gezählt): 49,3% polynukleäre, 2,3% eosinophile Leukocyten, 42% kleine Lymphocyten, 4,7% große Mononukleäre, 1,7% Übergangsformen. Poikilocytose, Megalocyten, Polychromasie, sehr zahlreiche Normoblasten und Megaloblasten, nämlich 40 auf 300 gezählte Leukocyten, also bei grober Schätzung 0,45% der roten Zellen. Ein Blutfleck gibt auf Filterpapier einen 1 mm breiten blassen Saum.

Am 20. VI. folgender Befund des Serums und Urins: Das Serum ist intensiv gelb, nicht braungelb gefärbt. Bilirubin mit Güntherscher Probe stark positiv. Spektroskopisch findet sich in 5,5 cm dicker Schicht ein schwacher Streifen 583—70 und allgemeine Verschattung ab 527, auch in 9,5 cm dicker Schicht nur dieser Streifen und bis an diesen reichende und nach Blau zunehmende Absorption. Bei der Untersuchung auf Hämatin nach Schumm (Überschichten mit Äther, Zusatz von Schwefelammonium, Umrühren) verschob sich der Streifen von 583—570 nach 570—554, wurde nicht stärker; Verschattung ab 543. Hämatin war also nicht sicher nachweisbar.

Der Urin enthielt viel Bilirubin, wenig Urobilin (war in dieser Zeit vorübergehend frei von Urobilin und Urobilinogen). Hämatoporphyrin wurde nach Garrot extrahiert; das Spektrum in 5% HCl war 599—589, 558—540; außerdem bleibt im Äther ein gelblicher Farbstoff mit dem Spektrum 570—557, Spur 530—520 (Hämochromogen?). Hp.-Menge etwa 0,1 mg im Liter.

Das Punktat des doppelseitigen Hydrothorax enthält auch Bilirubin, das Sputum soll einmal gelb gefärbt gewesen sein.

Am 24. VI.: Serum weniger intensiv gelb. Bilirubin + (nach Günther). Außerdem gab die Günthersche Probe schwache Rotfärbung mit starker Absorption 510—478, welche auf Urobilin zu beziehen war. Urobilinogen war mit der Ehrlichschen Probe nicht nachweisbar. Das spezifische Gewicht des Serums betrug 1065. Das Serum zeigt spektro-

skopisch in 9,5 cm dicker Schicht die Absorption 583—570, Spur ab 550, stark ab 527. Nach Schumm war wieder Hämatin nicht sicher nachweisbar.

Der Urin enthielt kein Bilirubin, aber Urobilin und reichlich Urobilinogen (Günther ++, Ehrlich +), wenig Hp.

Im weiteren Verlaufe blieb die Erythrocytenzahl ziemlich gleich-niedrig, der Färbeindex nahm noch zu. Krankheitsdauer etwa 10 Wochen. Exitus 16. 7. 19.

Die Sektion ergab alte Cholelithiasis, auf die jedenfalls die starke Bilirubinämie zu beziehen war, Haemosiderosis der Leber, rotes Knochenmark, etwas blasses Muskulatur.

Die Farbwerte einzelner Muskeln waren:	Musc. cord.	67
	„ pectoral.	41
	„ rect. fem.	41
	„ psoas	41.

Der Farbwert der Muskeln ist also um etwa die Hälfte herabgesetzt, dies ist wohl auf eine allgemeine mäßige Muskelatrophie zu beziehen.

Ein anderer Fall aber von schwerer, kryptogenetischer, aplastischer Anämie zeigt normalen Farbwert der Muskel.

54 jährige ♀. Anaemia gravis aplastica. $0,85 \cdot 10^6$ Erythrocyten, 25 % Hb., 2800 Leukocyten. Der Versuch einer Bluttransfusion mit Citratblut hatte starke Methämoglobinurie zur Folge. Der Urin zeigte in 3 facher Verdünnung das Spektrum 635—25 / 585—70 / 550—30 / (—500 —), nach Zusatz von $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ nur den Hb.-Streifen (etwa 590—540). Später zeigte der bernsteinfarbige Urin weder Hb. noch Ht. oder Hp., auch Urobilin nicht vermehrt. Bei der Extraktion nach Garrod fand sich im Ätherextrakt ein roter Farbstoff 565—55 / 550 \equiv . Kein Hautikterus. Weitere Progression der Anämie (15% Hb.). Krankheitsdauer etwa 2 Jahre. Die Sektion ergab intensive Gelbfärbung des subcutanen Fettes und normalen Farbwert (100) der Skelettmuskeln. Sonst Befund der primären progressiven Anämie. Bemerkenswert ist, daß hier trotz langen Siechthumes sich ein normaler Muskelfarbwert fand.

Auch bei sekundärer hochgradiger Anämie braucht der Farbstoffgehalt des Muskels nicht unter die Norm sinken, wie sich aus folgenden Beobachtungen ergibt.

74 Jähriger Mann kommt im letzten Stadium der Carcinomkachexie (Rectumcarcinom) in die Klinik. Kompressionsischurie, Ödem des linken Beines, Resistenz in Gegend des oberen Colon sigmoid., Anaemia gravis. $1,72 \cdot 10^6$ Erythrocyten, 20 % Hb, Färbeindex 0,58. Leukozyten 8600. Anisocytose, Poikilocytose, keine punktierten Erythrocyten, keine Megalocyten oder Normoblasten. Keine Urobilinurie.

Die Sektion ergibt großes Rectumcarcinom, starke Verwachsungen in der Gegend des oberen Colon sigmoid. Die Muskulatur hat eine dem

Alter entsprechende, ein wenig blasse Farbe; der Farbstoffgehalt war aber keineswegs um $\frac{4}{5}$ herabgesetzt.

33 jähriger Mann. Klinische Diagnose Magencarcinom mit Knochenmetastasen und schnell progressiver Anämie. Der Hb.-Gehalt sinkt in den letzten 3 Wochen von 60 % auf die Hälfte. 3 Tage vor dem Exitus $1,8 \cdot 10^6$ Erythrocyten, 35 % Hb. (F. I. = 1), 17000 Leukocyten. Perniziosaähnliches Blutbild mit starker Anisocytose und Polychromasie, zahlreichen Megaloblasten, verhältnismäßig vielen Übergangsformen und großen Mononukleären. Im Urin kein Bence Jones-Proteid, minimale Mengen Hp. Im Stuhl geringe Hp.-Mengen. (0,36 mg : 1000 g). Sektion ergibt Carcinom der kleinen Kurvatur, hochgradige Carcinomatosis osteo klastica aller untersuchten Knochen (Rippen, Wirbel, Becken). Farbwert des Musc. pectoralis = 100.

Eine stärkere Verminderung des Muskelfarbwertes beobachtete ich bei folgenden Anämien:

40 jähriger Mann, toxische kryptogenetische Anämie, tuberkulöse Pleuritis. $2,27 \cdot 10^6$ Erythrocyten, 57 % Hb (Sahli), Index 1,25. Leukocyten 2800. Geringe Anisocytose. Cytologisch keine perniziöse Anämie. Langsame Gerinnung, schnelle Abscheidung des Serums; ein Tropfen zeigt auf Filtrierpapier nach kurzer Zeit um den roten Fleck einen etwa 1 mm breiten ungefärbten Saum. Die Sektion ergab geringe alte Bronchietasen eines Oberlappens, frische, jedenfalls sekundäre tuberkulöse Pleuritis der anderen Seite, geringen Ascites und toxisch-hämorrhagische Veränderung der Bauchmuskulatur, Kolitis, nur minimale Siderosis der fettdegenerierten Leber, aplastisches Knochenmark. Die Muskulatur war an Stamm und Extremitäten von auffallender Blässe.

50 jähriger Mann. Carcinoma ventriculi. Sekundäre aplastische Anämie. Aortitis luetica. Streptokokkensepsis, Meningitis purulenta. Blut 3 Wochen vor Exitus $3,25 \cdot 10^6$ Erythrocyten, 50 % Hb., einen Tag vor Exitus $2,46 \cdot 10^6$ Erythrocyten, 40 % Hb. Niedriger Farbwert des Musc. pectoralis (60) bei langsam progressiver Anämie.

33 jähriger Mann. Im 21. Lebensjahr Hämoptoe. Alter Spitzbefund, seit $1/2$ Jahr Lymphdrüsenschwellung am Halse. Seit mehreren Monaten dauernd Fieber, während der Beobachtung kontinuierliches hohes Fieber; zahlreiche Drüsenschatten im Mediastinum. Schwere toxische aplastische Anämie. $1,7 \cdot 10^6$ Erythrocyten, 29 % Hb., 1900 Leukocyten. Punktierter Erythrocyten nicht vermehrt. Geringe Anisocytose, keine Normoblasten. Im Urin Spuren Hp. (0,059 mg : 1000 g). Die Sektion ergibt verkäste Hals-, Hilus- und Bronchialdrüsen, Prostatatuberkulose. Farbwert der Muskulatur (Musc. pectoralis) = 45.

Bei Blutungsanämie mit Carcinomkachexie fanden sich folgende Verhältnisse: 26jährige Frau. Uteruscarcinom. Am 11. IV. 19 Blut $0,54 \cdot 10^6$ Erythrocyten, 20 % Hb, 8200 Leukocyten, am 10. VI. Blut $0,96 \cdot 10^6$

Erythrocyten, nur 12% Hb., 14 000 Leukocyten. Farbwert des Musc. pectoral. 45.

26 jähr. Frau. Sepsis post abortum mit Blutungen und hochgradiger Anämie (15% Hb., nicht selbst untersucht). Farbwert des Musc. pectoral. = 82.

In der Pathologie des Menschen wäre ferner die Frage zu lösen, ob es entsprechend einer Hypogenese des Hb., also dem auf einer gewissen Minderwertigkeit des blutbildenden Systems beruhenden Symptom der Chlorose, eine analoge konstitutionelle Anomalie in bezug auf den Muskelfarbstoff gibt. Hier ist mir nur ein Fall bekannt, welcher als Beleg dienen könnte.

Arnold beschrieb den Sektionsbefund einer nach Laparotomie gestorbenen 38 jährigen Frau, die früher niemals krank war. Die gesamte Skelettmuskulatur war auffallend blaß, hellgelb, es zeigten sich nur geringe unregelmäßige Schwankungen der Farbenintensität einzelner Muskelgruppen oder Faserbündel innerhalb eines Muskels. Eine Erkrankung der Muskulatur wurde ausgeschlossen. Die helleren und dunkleren Muskelfasern zeigten gewisse histologische Differenzen. Diese Struktureigentümlichkeiten, auf die hier nicht näher eingegangen wird, sollen auch für die „blassen“ Muskeln vieler Tiere charakteristisch sein.

Der Muskelfarbstoff kann in gewissen Krankheitszuständen aus dem Muskelgewebe austreten und im Blute (Myoglobinämie) oder Harn (Myoglobinurie) erscheinen. Diese Phänomene sind besonders in der Tierpathologie bekannt.

Bei einer gewöhnlich als „Hämoglobinurie“ der Pferde (schwarze Harnwinde, rheumatische Kreuzlähme, Cruralislähme) bezeichneten Krankheit, für welche die Benennung Myositis paroxysmalis myoglobinica equi oder kurz Myoglobinurie den tatsächlichen Verhältnissen besser entsprechen dürfte, wies Fröhner darauf hin, daß es sich um eine Ausschwemmung von Muskelfarbstoff, der als identisch mit Hb gehalten wurde, handelt. Die erkrankten Muskeln sind hochgradig blaß, „wie ausgewaschen“, „wie Fischfleisch“. Eine Hämolyse findet dabei nicht statt. Schindelka fand eine Zunahme des Hb-Gehaltes im Blute, König fand Zahl und Beschaffenheit der Erythrocyten unverändert. Es wurde daher zum Unterschied von der bisher bekannten, dem völlig verschiedenen Krankheitsbilde der paroxysmalen Hämoglobinurie zugehörigen „Haemoglobinuria globularis“ noch eine „Haemoglobinuria muscularis“ angenommen. In leichteren Fällen braucht es gar nicht zu einer Ausscheidung durch die Nieren zu kommen (Weisskopf zit. Fröhner; nach Ponfik bekanntlich erst, wenn über $1/60$ des Gesamtfarbstoffes frei im Blute kreist). Es bleibt dann bei dem Stadium der Myoglobinämie. Infolge dieser Erkenntnis mußte die Theorie der Hämolyse durch muskuläre Toxine (Siedam grotzky 1878) fallen gelassen werden.

Von Begleitsymptomen sei besonders die von französischen Autoren und Ohler erwähnte und auf intramuskulären Glykogenzerfall zurückgeführte initiale Glykosurie erwähnt, deren Existenz noch der Nachprüfung bedarf. Sie hat ein gewisses theoretisches Interesse in Hinblick auf analoge Erscheinungen bei der CO-Vergiftung, bei welcher ich besonders auf die primäre toxische Muskelschädigung hingewiesen habe und bei welcher evtl. auch hierdurch eine Mobilisierung des Muskelglykogens erfolgt; gewöhnlich wird hier die initiale Glykosurie auf vermehrten Eiweißzerfall bezogen.

(Zuweilen soll sich im Blute eine „Unmasse von Hämatoindystallen“ finden.) Sensibilitätsstörungen sollen zuweilen vorhanden sein (geprüft durch Berührung, Nadelstich und elektrischen Strom).

Pathologisch-anatomisch finden sich bei der Myoglobinämie entzündliche Degeneration der Muskelfasern, körnige Trübung, ödematöse Schwellung und Verlust der Querstreifung. Zschokke konnte die hyaline Entartung des Muskels schon 4 Stunden nach dem Anfall nachweisen; die Schnittfläche wurde an der Luft bald ziegelrot. Ähnliche Veränderungen finden sich manchmal am Herzmuskel, zuweilen wurde Polymyositis haemorrhagica beobachtet. Milztumor ist meist vorhanden, intensiv schwarzrote Farbe des Knochenmarks wird erwähnt.

Auch aus der menschlichen Pathologie ist ein entsprechender Fall durch Meyer-Betz bekannt geworden.

Ein 13jähriger Knabe bekam 1—2 mal im Jahr „paroxysmale Hämoglobinurie“ mit Muskelerkrankung (Polymyositis?) und Frühcontracturen. Es bestand Lebertumor, Milz war nicht palpabel. Nach dem Anfall wurde Schwellung der Beine beobachtet, Herabsetzung der faradischen und galvanischen Erregbarkeit, keine Entartungsreaktion. Die Contracturen glichen sich später völlig aus. Im Blute fand sich kein hämolytischer Amboceptor. Früher wurde von anderer Seite die Diagnose „progressive Muskeldystrophie“ gestellt. Meyer-Betz schloß die Diagnose „Haemoglobinuriae e frigore“ aus, da Muskelveränderungen nicht in dieses Krankheitsbild gehören und der spezifische Amboceptor fehlte. Die temporäre Anämie war wohl auf häufiges Nasenbluten zurückzuführen. Über den Verlauf der Körpertemperatur liegen keine bestimmten Angaben vor, doch soll der Anfall mit Hitzegefühl begonnen haben; zu Beginn der Beobachtung wurde eine Erhöhung auf 37,9° angegeben.

Auch die „rheumatische“ Form der „Rinderhämoglobinurie“ hat gewisse Ähnlichkeiten. Krug (zit. Friedberger) beobachtete das Auftreten der „Hämoglobinurie“ bei Zugochsen und Pferden einer Gegend an demselben Tage.

Nach experimentellen Untersuchungen wird das in den Blutkreislauf eingeführte artgleiche Myoglobin im Harn ausgeschieden. Ca mus

fand bei einem Hunde nach intravenöser Injektion einer von einem anderen Hunde gewonnenen, mit NaCl isotonisch gemachten Lösung des Muskelfarbstoffs „Hämoglobinurie“, während die Gewebsfarbstoffe („Histohämatine“ Mac Munns) des Leber- und Milzextraktes nicht im Harn erschienen. Nach intravenöser Injektion der CO-Verbindung des Muskelfarbstoffs wird seltsamerweise durch die Nieren ein dem O-Hb angeblich entsprechender Farbstoff ausgeschieden, so daß Meyer-Betz die These aufgestellt, daß die experimentelle Hämoglobinurie des Hundes eine Mischform von muskulärem und globulärem Farbstoff, und nicht, wie Camus meint, nur die Ausscheidung von muskulärem Farbstoff bedeutet.

Bei der Myoglobinämie der Pferde spielen verschiedene ätiologische Faktoren eine Rolle; langes Stehen im Stalle, reichliches Futter, plötzliche Kältewirkung und Anstrengung. Jedenfalls ist auch hier, ähnlich wie ich es z. B. bei der CO-Vergiftung ausführlicher erläutert habe, ein Zusammenwirken von verschiedenen, teilweise vielleicht noch unbekannten Faktoren zur Entstehung des Krankheitsbildes erforderlich (polygenetische Affektion). Inwieweit die einzelnen Faktoren für die Muskelbeschädigung in Betracht kommen, ist noch nicht genügend bekannt. Jedenfalls scheint plötzliche Abkühlung nach Experimenten von Lassar und Nassaroff Degeneration und Verfärbung des Muskels hervorrufen zu können. Auch allein übermäßige Anstrengung kann nach Friedberger und Fröhner bei Pferden eine akute Myositis parenchymatosa mit „Hämoglobinurie“ hervorrufen.

Auch beim Menschen kann eine physiologische „Hämoglobinurie“ nach anstrengenden Armeegepäckmärschen auftreten (Feigl). Diese unterscheidet sich aber von dem ausgeprägten Krankheitsbilde der Myoglobinämie oder dem der „Marschhämoglobinurie“. Zwischenformen treten nicht auf.

Die Art und Herkunft des Farbstoffs bei der physiologischen „Hämoglobinurie“ nach stark anstrengenden Märschen ist noch nicht sicher festgestellt. Feigl hatte bei etwa 50% der 27 Untersuchten positiven Befund. Hiervon hatte ein Teil normales Serum, ein Teil „hämoglobin“- und hämatinhaltiges. 70% der Fälle mit normalem Serum hatten „Hämoglobinurie“ mit Erythrocyten, 66% der Fälle mit hämoglobinhaltigem Serum hatten „Hämoglobinurie“ ohne Erythrocyten.

Die Annahme, daß bei der Marschhämoglobinurie des Menschen, die sich von der häufig zu beobachtenden paroxysmalen Kältehämoglobinurie in mehrfacher Hinsicht unterscheidet (meist ohne Beschwerden und Fieber, in jugendlichem Alter, ohne luetische Ätiologie, meist negative Donath-Landsteinersche Reaktion), ebenfalls eine Ausschwemmung des Muskelfarbstoffs erfolge (Camus), entbehrt bisher der positiven Unterlagen. Nachdem aber die klinische Aufmerksamkeit durch die

Veröffentlichung von Meyer-Betz u. a. diesen Fragen zugewendet wurde, zeigte es sich, daß doch das Krankheitsbild der „Marschhämoglobinurie“ der hier behandelten Myoglobinämie nahesteht, evtl. sogar mit ihr identisch ist. Foerster fand allein in 2 von 3 Fällen Muskelaffektionen (einmal außerordentlich heftige Schmerzen in Kreuz und Oberschenkeln mit leichter Schwellung der Lendenmuskulatur, welche mit Rückgang der Myoglobinurie verschwinden, im anderen Falle [Arzt] Muskelschmerzen in Lenden und Beinen mit Steifheit der Muskulatur). Der meist fieberfreie Verlauf spricht gegen Hämolyse.

Das Auftreten der „Marschhämoglobinurie“ erfordert das Überschreiten einer bestimmten Grenze der Marschleistung, der Anfall erfolgt jedesmal mit ziemlich gleicher Stärke und Dauer; außerdem können aber die mit diesem pathologischen Phänomen behafteten lange refraktäre Intervalle zeigen, innerhalb deren die gleiche Leistung keinen Anfall auslöst. Es ist also mindestens ein wichtiges konditionales Moment unbekannt.

Ein solcher Patient (37 Jahre) gab mir an, im Jahre etwa sechs Anfälle zu haben, die mit Mattigkeitsgefühl in den Beinen, dann am ganzen Körper und Rückenschmerzen eintreten. Trotz der Anstrengungen im Feld wurde die Zahl der Anfälle nicht vermehrt. Ein Probemarsch von $1\frac{1}{2}$ Stunden bei kühlem Wetter und die üblichen Kälteversuche hatten negativen Erfolg.

Übrigens wurde zuweilen von älteren Autoren bei Fällen von „paroxysmaler Hämoglobinurie“ auf Schmerzattacken hingewiesen, besonders reißende Schmerzen in Lumbalgegend und Oberschenkeln (Ilgner, Senator). Auch Schmerzattacken in den Fußgelenken wurden von Dressler in einem Falle als äquivalente Paroxysmen ohne Hämoglobinurie gedeutet.

Bei der paroxysmalen Kältehämoglobinurie spielen Schmerzen und Muskelaffektionen keine Rolle. Genauere pathologische Befunde an der Muskulatur stehen noch aus. (Der mancherorts zitierte Fall in Eichbaum's Dissertation wurde auf Hämoglobin nicht genauer untersucht und war mit Ikterus usw. kompliziert; der Musc. iliopsoas hatte gelblichbraune Farbe.)

* Bei manchen Krankheitszuständen können andere Farbstoffe im Muskel vorkommen und die normale Farbe verändern. Bei der Hämochromatose häuft sich der betreffende Farbstoff auch im Muskel an, bei der Haematoxyphyrina congenita liegt nur eine Angabe von Schultz über schmutzig-braunrote Farbe der Muskeln vor. Bei der ochronotischen Färbung sind die Muskeln ebenso wie die Knochen nur selten und in geringem Grade beteiligt (Poulsen, Kolaczek). Bilirubin wird hauptsächlich vom Bindegewebe und nur in minimalem Grade von Muskelgewebe angenommen. Bei einem leichtikterischen Embryo

(Nr. 7 der Tabelle III) gab meine Bilirubinprobe intensive Grünfärbung des intensiv gelben Fettgewebes, während sich die hellgelbliche Farbe des Muskels nicht veränderte.

Literaturverzeichnis.

- Arnold, J., Über das Vorkommen heller Muskeln beim Menschen. *Festschr. naturhistor. Ver. Heidelberg* 1886. — Bang, F., *Ict. neonat. Hospit. tid.* 1915. *rf. Jahrh. f. Geburtsh. u. Gynäkol.* **29**, 267. 1915. — Bichat, Anat. *Übers. Pfaff*, 1803, II 1, S. 190. — Boerhaave, H., *Instit. med.* 1775. § 400. — Bronzezeit, Bestimmung der absoluten Blutmenge. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **3**, 353. 1870. — Bürker, K. in *Tigerstedts Handbuch physiologischer Methoden* 1911, II, 87. — Bunge, G., *Lehrbuch physiol. u. pathol. Chem.* 1889, S. 352. — Camus, J., *Les hémoglobinuries*. Paris 1903. — Camus, J. et Pagniez, *Hypohémoglobinie etc. Compt. rend. de la soc. de biol.* **56**, 644 u. 773. 1904. — Camus, J., *ibid.* **57**, S. 121. — Determann, *Viscosität des menschlichen Blutes*. Wiesbaden 1910. — Dressler, *Virchows Archiv* **6**, 264. 1854. — Eichbaum, W., Zwei Fälle von periodischer Hämoglobinurie. *In.-Diss. Berlin* 1881. — Eisenlauer, J., Beiträge zur Kenntnis des Hämoglobin gehaltes der Muskeln. *In.-Diss. Würzburg* 1904. — Feigl, J., Chemische Untersuchung an den Teilnehmern eines Armeegepäckmarsches. *Biochem. Zeitschr.* **76**, 88. 1916. — Foerster, Alf., Über Marschhämoglobinurie. *Münch. med. Wochenschr.* 1919, S. 559. — Friedberger und Fröhner, *Lehrbuch der Pathologie und Therapie der Haustiere*. Stuttgart 1904, I, 353. — Fröhner, Über rheumatische Hämoglobinämie usw. *Arch. f. wissenschaft. u. prakt. Tierheilk.* 1884, S. 296. — Gamgee, A., *Textbook of physiol. chem.*, I, S. 325. London 1880. — Gamgee, A., in E. A. Schäfer, *Textb. of physiol.*, I, S. 187. 1898. — Gscheidlen, R., Bemerkungen zu der Welkerschen Methode usw. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **7**, 530. 1873. — Günther, H., Bilirubinprobe. *Med. Klin.* 1910, S. 1056. — Günther, H., Fall von Hämato porphyrie. *Ges. Nat. Heilk.* Bonn, 13. III. 11 (Dtsch. med. Wochenschr. 1911, S. 1771). — Günther, H., Die Hämato porphyrie. *Dtsch. Archiv f. klin. Med.* **105**, 89. 1911. — Günther, H., Die klinischen Symptome der Lichtüberempfindlichkeit. *Dermatol. Wochenschr.* **68**, S. 177, 213, 230, 243. 1919. — Günther, H., Zur Pathogenese der CO-Vergiftung. *Zeitschr. f. klin. Medizin* (immer noch im Druck). — Günther, H., Physiol. u. pathol. Bedeut. d. Hämato porphyrins. *Mediz. Ges. Leipz.*, 26. 6. 20. Münch. med. Wochenschr. 1920. — Henle, J., *Allg. Anatom.* Leipzig 1841, S. 587. — Hildebrandt, Fr., *Anatom.* 1799. II. § 1041. — Hoppe-Seyler, Über Muskelfarbstoff. *Zeitschr. f. physikal. Chemie* **14**, 106. 1890. — Hubrecht, Untersuchungen über Nemertinen usw. *ref. Malys Jahresber. f. Tierchemie* **6**, 92. 1876. — Ilgner, Beiträge zur Lehre von periodischer Hämoglobinurie. *In.-Diss. Jena* 1878. — Imhof, A., Studien über den Hämoglobin gehalt der Muskeln. *In.-Diss. Würzburg*, 1903 (unter Lehmann). — Kaufmann, E., *Lehrbuch der pathologischen Anatomie* 1909, S. 1182. — Kayser, *Handbuch der Spektroskopie* 1908, IV, S. 107. — Knoll, Ph., *Denkschrift der Wiener Akademie der Wissenschaften* **58**, S. 633. 1891. — Körber, *Lehrbuch* 1906, II, S. 877. — Kölliker, *Mikroskopische Anatomie* 1850, II, S. 248. — König, *Monatshefte f. prakt. Tierheilk.* **21**, I. 1910. — Krause, *Anatomie des Kaninchens*. Leipzig 1868, S. 119. — Kühne, Farbstoff der Muskeln. *Virchows Archiv* **33**, 79. 1865. — Lankester, Ray, Über das Vorkommen von Hämoglobin in den Muskeln. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **4**, 375. 1871. — Lankester, Ray, *Proceed R. Soc.* **21**, 76. 1873. — Lebert, *Ann. de la Soc. roy. des Sciences méd. et natur. de Bruxelles* **13**, 170. 1850. — Lehmann, K. B., Über den Hämoglobin gehalt der Muskeln. *Zeitschr. f. Biol.* **27**,

324. 1904. — Levy, Über Farbstoff in den Muskeln. *Zeitschr. physikal. Chemie* **13**, 309. 1888. — Leydig, Lehrbuch der Histologie. Frankfurt 1857, S. 137. — Lorenz, H., Muskelerkrankungen in Nothnagels Handbuch **11**, 3 (1898 und 1904). — Mac Munn, On myohaematin usw. (Proc. Amer. Phys. Soc. Sc. S. 24), *Journ. of physiol.* 1884, S. 5. — Mac Munn, Bile pigments etc. *Journ. of physiol.* **6**, 22. 1885. — Mac Munn, R. Soc. und Philos. *Transact.* 1886; rf. Kayser, l. c., S. 226. — Mac Munn, Myohaematin etc. *Journ. of physiol.* **8**, 51. 1887. — Mac Munn, Über Myohämatin. *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **14**, 328. 1889. — Mandelbaum, S., Weitere Beiträge zur Kenntnis über den Hämoglobingehalt. In.-Diss. Würzburg 1901 (unter Lehmann). — Marchlewski, Chlorophyll, Hämoglobin und Lipochrom. *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **38**, 196. 1903. — Mendel und Bradley, Exper. stud. on the physiol. of molluscs. *Amer. journ. of physiol.* **13**, 19. 1905. — Ménétrier et Aubertin, *Compt. rend. de la soc. de biol.* **56**, 870. 1904. — Meyer, E., Über rote und blasses quergestreifte Muskeln. *Arch. f. Anat. u. Physiol.* 1875, S. 223 und 232. — Meyer-Betz, Fall von Hämoglobinurie usw. *Arch. f. klin. Med.* **101**, 85. 1911. — Mörner, Nord. medic. *Arkiv* 1897, Nr. 2. — Müller, Franz, Bestimmung der Blutmenge. *Abderhaldens Handbuch III*, 2, S. 748. 1910. — Müller, H., Progressive perniziöse Anämie. Zürich 1877. — Nasse, O., Chemie der Muskeln in Hermanns Handbuch der Physiologie I, 1, S. 271, 336, 339. 1879. — Neumeister, R., Lehrbuch der physiologischen Chemie. Jena 1895. II, 16. — Ohler, Tierärztl. Wochenschr. 1909, S. 829. — Okamoto, Spektr. von Leichenmuskeln. *Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. u. öffentl. Sanitätswesen* **27**, 49. 1904. — Otto, A. W., Handb. path. Anat. 1814, S. 78. — Paukul, Zuckungsformen von Kaninchenmuskeln usw. *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.* 1904, S. 100. — Preyer, W., Embryo. In Eulenburgs Realenzyklopädie **6**, 594. 1895. — Prochaska, D. G., Lehrsätze aus der Physiologie. I, S. 205. Wien 1810. — Ranzier, L., Des mus. rouges et des musc. blancs chez les rongeurs. *Compt. rend. de la soc. de biol.* **104**, I, S. 79. — Ricker u. Harzer, Beitr. . . . Wirk. anaerob. Bakt. Bruns Beitr. z. klin. Chir. **112**, 289. 1918. — Rollet, A., Muskeln in Eulenburgs Realenzyklopädie **16**, 161. 1898. — Schindelka, Österr. *Vierteljahrsschr. f. Veterin.* 1888, S. 154. — Schumm, O., Beiträge zur Kenntnis der Haematoxophryia congenita (H. Günther). *Zeitschr. f. physiol. Chemie* **98**, 123. 1916. — Senator in Nothnagels Handbuch **19**, Nr. 1, S. 36. 1869. — Snapper, Het onstaan v. porphyrinen in het darm kan. *Tijdschr. v. Geneesk.* (1, 1692) 1918. — Stadtfeld, H., Weitere Beiträge zur Kenntnis des Hämoglobingehalts. In.-Diss. Würzb. 1901 (unter Lehmann). — Stübel, H., Fluoresc. tier. Gewebe. *Arch. f. d. ges. Physiol.* **142**, I. 1911. — v. Tschermak, A., Allgemeine Physiologie I, 1, S. 226. 1916. — Valentin, G., Physiologie des Menschen I, S. 682. 1844. — Velichi, J., Quantitative Spektralanalyse der roten Farbstoffe bei wirbellosen Tieren. In.-Diss. (phil.). Berlin 1900/01. — Volkmann, A. W., Lehre vom leiblichen Leben des Menschen. Leipzig 1837. S. 21. — Werner, Über rote und weiße Muskeln. In.-Diss. Würzburg (1899), 1900/01. — Wörtz, E., Beitrag zur Chemie der roten und weißen Muskeln. In.-Diss. Tübingen 1889 (unter Grützner). — Zaleski, S., Eisen und Hämoglobin im blutfreien Muskel. *Centralbl. d. med. Wissensch.* **25**, 66 u. 98. 1887. — Ziegler, E., Lehrbuch der allgemeinen Pathologie **2**, 304. 1906. — Zschokke, Schweiz. *Arch. f. Tierheilk.* 1898, S. 97.