

Über das sogenannte Lipofuscin.

Von

O. Lubarsch.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 31. August 1922.)

In seiner großen Abhandlung über die „*Pathologische Pigmentierung*“ im Handbuch der allgemeinen Pathologie von *Marchand-Krehl* hat *Hueck* mich als den Vater der Benennung, wenn auch nicht des Wortes „Lipofuscin“, so doch der Worte „fetthaltige Abnutzungspigmente“ bezeichnet. Er hat dies deswegen betont, weil gerade aus meinem Institute die Arbeiten herausgekommen sind, durch die eine scharfe Abgrenzung zwischen den Melaninen und dem sog. Lipofuscin zum mindesten sehr erschwert worden ist; er hat auch selbst anerkannt, daß beide Pigmente „*sowohl nach ihrer chemischen und morphologischen Beschaffenheit als auch nach Art und Weise ihrer Entstehung — und vielleicht auch Bedeutung — nahe verwandt sind*“. Trotzdem hält er nicht nur an einer vorläufigen Trennung, sondern auch an der Bezeichnung „Lipofuscin“ fest. Denn die chemischen Erkenntnisse genügten nicht dazu, „*unsere früheren Vorstellungen von einem Hervorgehen dieser Pigmente aus Fettstoffen als falsch fallen zu lassen oder gar die alten Namen aufzugeben*“. Das ist in der Tat der Hauptpunkt, ob, wie *Hueck* annimmt, das Melanin durch einen Abbau von Eiweißstoffen, das „Lipofuscin“ dagegen durch einen Abbau von Fettstoffen gebildet wird. Denn darin stimme ich *Hueck* durchaus zu, daß durch die Bezeichnung „Abnutzungspigment“ eine Abgrenzung gegenüber dem Melanin nicht gegeben ist und man mit demselben Recht, wie das „Lipofuscin“, auch das Melanin als Stoffwechselschlacke auffassen kann. Ich habe daher schon seit Jahren beide Pigmente unter dem Namen „*Abbaupigmente*“ zusammengefaßt. Ist es überhaupt gerechtfertigt, beide Pigmente irgendwie grundsätzlich voneinander zu trennen, so kann das nur nach zwei Richtungen hin möglich sein: Entweder, daß die Stoffe, die zum Abbau gelangen, verschiedenartig sind, oder daß durch die besondere Art der abbauenden Zellen verschiedene Endprodukte entstehen.

Es wird also in erster Linie zu untersuchen sein, welche Beweise oder auch nur Wahrscheinlichkeiten dafür angeführt werden können, daß das „Lipofuscin“ ein Abbauprodukt von Fettstoffen ist. Nach-

dem von *Brahn* und *Schmidtmann* der Nachweis geführt ist, daß das braune Pigment der Leber reich an Schwefel ist und Phosphorsäure ungefähr in demselben Verhältnis enthält wie das Melanin, lassen sich chemische Gründe kaum dafür anführen, wenn man nicht etwa aus dem Phosphorgehalt auf eine Abstammung von Lecithinen (Phosphatiden) schließen will. *Hueck* ist auch hierauf wenig eingegangen, sondern führt als Hauptunterschiede zwischen Melanin und Lipofuscin folgende drei Eigentümlichkeiten an, von denen freilich höchstens vielleicht die letzte für eine lipoide Natur sprechen könnte. 1. Das Melanin reduziert salpetersaures Silber, das Lipofuscin nicht. 2. Das Lipofuscin ist schwerer bleichbar als das Melanin. 2. Das Lipofuscin blaßt bei Behandlung mit Fettlösungsmittern ab. — Endlich kommt natürlich auch das Verhalten zu den Fettfarbstoffen in Betracht, auf das besonders genau einzugehen sein wird.

Ich kann die Angaben *Huecks* bezüglich des verschiedenen Verhaltens des Melanins und „Lipofuscins“ zum salpetersauren Silber nicht bestätigen, soweit es wenigstens das Leber- und Nebennierenpigment betrifft. Schon bei der Untersuchung dieser Organe auf Spirochäten nach der *Levaditimethode* war es mir wiederholt aufgefallen, daß das braune Pigment sich geschwärzt hatte, und ich habe das bei eigens darauf gerichteten Untersuchungen immer wieder feststellen können; das gilt übrigens auch vom Gehirn und Rückenmark, wo das Ganglienzellenpigment und auch das perivasculäre Pigment recht stark geschwärzt werden kann. Die besten Ergebnisse erhielt ich vor allem bei der Gitterfaserimprägnierung nach *Bielschowsky-Maresch*, wo eine besonders intensive Schwärzung des Pigments auftrat, während bei der *Levaditimethode* die Ergebnisse etwas unregelmäßiger waren und sich auch noch braune Pigmentkörner neben schwarzen fanden. Die Methode von *Hueck* habe ich allerdings nicht besonders nachgeprüft; aber dies schien mir nach den Ergebnissen mit der *Levaditi-* und *Bielschowskymethode* auch nicht mehr nötig, da sich daraus schon ergab, daß grundsätzliche Unterschiede zwischen Melanin und Lipofuscin im Verhalten zu Silberlösungen nicht bestehen. In der ganz vor kurzem erschienenen Arbeit von *Kutschera-Aichbergen*¹⁾ sind übrigens auch hierüber Angaben gemacht, die darauf hinaus kommen, daß die Reduktion des Silbers durch das braune Pigment bei Anwendung der Methode von *Hueck* erheblich später und unvollständiger auftrat als durch das Melanin, aber doch eben auch eintritt.

Hinsichtlich der Bleichbarkeit des Lipofuscins habe ich wesentliche Unterschiede nicht feststellen können, wenn ich Schnitte von Teilen mit melanotischem und mit braunem Pigment zusammen (z. B. auf einen

¹⁾ Über die Melanine und über das braune Abnutzungspigment. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 27, 21.

Objektträger aufgeklebt) behandelte; ich habe z. B. Haut- und Nebennierenschnitte, Schnitte von melanotischen Gewächsen und Ganglion coeliacum, Substantia nigra¹⁾ und Leber zusammen mit H₂O₂ behandelt und nie gefunden, daß das melanotische Pigment rascher und vollständiger gebleicht wurde als das braune. Die Dauer war verschieden; an Paraffinschnitten von melanotischen Gewächsen war die Entfärbung durchschnittlich nach 48 Stunden vollendet, doch konnte es auch länger dauern, an Schnitten von Leber und Nebennieren dauerte es meist etwas kürzer, beim Herzpigment und Hautmelanin mitunter nur 18—24 Stunden, aber beim Herzpigment gelegentlich auch bedeutend länger; in der Substantia nigra hielt sich das Pigment stets länger als im Ganglion coeliacum oder der Leber, Samenbläschen und Nebenhoden, mitunter über 4 Tage. Die Angaben von *Kutschera-Aichbergen*, die sich nur auf Gefrierschnitte beziehen, weichen in Einzelheiten von meinen ab, stimmen aber mit den grundsätzlichen Ergebnissen überein, daß das *braune Pigment nicht schwerer bleichbar ist als das melanotische*.

Auch davon habe ich mich nicht überzeugen können, daß das Lipofuscin bei Behandlung mit fettlösenden Mitteln abblasse; ich kann zu geben, daß es mitunter — so namentlich beim Pigment der Darm- und Samenbläschenmuskulatur, gelegentlich auch dem der Herzmuskulatur — den Eindruck macht, als sei es etwas heller; viel häufiger habe ich aber das Gegenteil gefunden, daß es einen dunkelbraunen Farbenton hatte. Aber Ähnliches kann man auch beim Melanin finden. Überhaupt kann man nach meiner Meinung auf derartige Unterschiede in der Farbentonung und -stärke nichts geben, jedenfalls daraus nicht auf chemische Unterschiede schließen. Im wesentlichen hängt ja doch die Lichtstärke der Farbe von den Dichtigkeitsverhältnissen ab. Davon kann man sich am besten an rein dargestelltem Pigment — Melanin und braunem Pigment — überzeugen; je größer man die Farbstoffkörper unter dem Deckgläschen läßt, um so dunkler erscheinen sie, je feiner man sie zerstellt, um so heller bis beinahe farblos sind sie. Ich habe die von *Salkowski* dargestellten Pigmente verschiedener Herkunft (Darmpigment, Pigment von Rinderlymphknoten, melanotisches Pigment aus menschlichem melanotischen Epitheliom) genau untersucht, direkt und nach Vorbehandlung mit Äther und Alkohol und Unterschiede nicht finden können.

Diese Ergebnisse zeigen zunächst nur, daß auch die von *Hueck* noch für wesentlich gehaltenen Unterschiede zwischen beiden Pigmenten zum mindesten keine notwendigen und grundsätzlichen sind, sondern es sich, soweit überhaupt Unterschiede bestehen (z. B. bei der Reduktion von Silbersalzen), lediglich um Gradunterschiede handelt.

¹⁾ *Hueck* rechnet ja das Substantia-nigra-Pigment zu den Melaninen, während es *Kutschera-Aichbergen* zu seinen „Lipomelaninen“ zu rechnen scheint.

Wie steht es nun mit dem Verhalten zu den Fettfarbstoffen, die mich seinerzeit veranlaßt haben, den Namen „fetthaltige Abnutzungspigmente“ zu prägen? In dieser Hinsicht bedürfen die Angaben, die seinerzeit mein damaliger Assistent *Sehrt* gemacht hat, erheblicher Berichtigungen. Wenn *Sehrt* angibt, daß die Fettfärbungen bei fast allen untersuchten braunen Pigmenten (mit Ausnahme der *Substantia nigra*) ständig positiv ausfielen und er einige abweichende Befunde (z. B. am Herzpigment) auf gewisse Färbefehler zurückführen wollte, so berechtigen die ungemein zahlreichen sich nunmehr auf beinahe zwei Jahrzehnte erstreckenden Erfahrungen an vielen Tausenden von Präparaten aber zu dem umgekehrten Satz: *daß nämlich in kaum einem einzigen Organ die Fettfärbung gleichmäßig und ständig positiv ausfällt.* Am häufigsten ist das Ergebnis noch positiv am Pigment der Samenbläschen- und Nebennierenreticularisepithelien; schon seltener, aber doch noch recht häufig positiv an dem Pigment der Ganglienzellen des Rückenmarks, Gehirns und der Spinalganglien; an allen übrigen Stellen aber ungemein wechselnd und launisch, so daß es sehr schwer ist, hier überhaupt eine allgemeine Regel aufzustellen. Ich habe die Frage für das Leber- und Herzpigment systematisch von Fr. *Schmidtmann*¹⁾ untersuchen lassen, deren Arbeit aber wenig Beachtung gefunden und auch von *Hueck* nicht berücksichtigt worden ist. Sie hat 180 Fälle von Leber und 108 von Herzen untersucht aus den verschiedensten Lebensaltern von 0—95 Jahren. Bei der Leber fehlte nur 12 mal (= % 6,5), beim Herzen jedoch 38 mal (= % 35,2) Pigment. Unter den 168 Fällen von Leberpigment fand sie 49 mal überhaupt keine Fettfärbung, 37 mal starke Fettfärbung, während sie 60 mal nur gering und 22 mal ungleichmäßig war. Unter den 70 Fällen von Herzpigment war 30 mal keine Fettreaktion zu erzielen, und nur 6 mal war sie wirklich stark ausgeprägt. Ich bemerke, daß diese Untersuchungen im Jahre 1917 gemacht wurden, wo wir noch Friedensfettfarbstoffe hatten, der negative Ausfall also nicht auf zu geringe Färbekraft der Lösungen bezogen werden kann. Wohl aber hat noch eine Rolle gespielt der damals besonders schlechte Ernährungszustand der Kranken (unter 180 Fällen 116 mal „dürftiger Ernährungszustand“), der für den Ausfall der Fettreaktion des Pigments bedeutungsvoll ist. Übrigens haben auch weiter Untersuchungen mir immer von neuem gezeigt, daß der Ausfall der Fettfärbungen besonders häufig am Herzpigment äußerst launenhaft ist und in der Mehrzahl der Fälle eine ausgeprägte Rotfärbung nicht eintritt, sehr oft auch in ein und demselben Schnitt dicht nebeneinander Fasern mit völlig negativem Verhalten neben solchen mit deutlich positiven liegen. Damit konnte *Schmidtmann* in der Hauptsache die von mir zuerst in

¹⁾ Zur Kenntnis der braunen Pigmente von Leber und Herz. *Festschr. f. E. Gasser. Zeitschr. f. Anatomie u. Konstitutionsforschung.* 1917.

der Arbeit von *Sehrt* niedergelegte und dann wiederholt gelegentlich vertretene Ansicht bestätigen, daß es sich bei der auffallenden Eigenschaft der in Betracht kommenden Pigmente um *mehr oder weniger zufällige Beimischungen*, um *mehr oder weniger feste mechanische oder chemische Verbindungen zwischen Pigment und Lipoiden*, aber nicht um eine Wesenseigentümlichkeit der Pigmente handelt. Ich habe deswegen die Bezeichnung „*Lipofuscin*“ stets abgelehnt und in meinen Vorlesungen nur von „*lipoidophilen*“ oder „*lipoidaffinen*“ Pigmenten gesprochen. Nun hat freilich *Hueck* selbst zahlreiche Erfahrungen angeführt, aus denen er auf die Unsicherheit der Scharlach-, Sudanusw.-fettfärbungen zum Nachweis des Fettgehalts des braunen Pigmentes schloß und deswegen einen besonderen Wert auf das Verhalten des Abnutzungspigments zur Nilblausulfatfärbung gelegt, während *Sehrt*, meine und auch *Schmidtmanns* Untersuchungen ganz überwiegend mit Sudan, Scharlach oder Fettponceau angestellt sind. Fr. *Schmidtmann* hat bereits in ihrer Arbeit mitgeteilt, weswegen ich keine ausgedehnten Untersuchungen mit der Nilblausulfatmethode vorgenommen habe, weil sie nämlich nach meinen Erfahrungen „*unzuverlässig* sei, da sie nicht nur Fette und Fettsäuren färbt, sondern auch andere Substanzen die gleiche dunkelblaue Färbung zeigten“. Inzwischen ist diese 1917 von mir mitgeteilte Erfahrung durch die systematischen Untersuchungen von *Bönnighaus* voll bestätigt worden, und auch *Escher* ist zu dem Ergebnis gekommen, „daß weder die Gesamtfärbung (durch Nilblausulfat) noch Farbennuancen irgendwie charakteristisch für bestimmte chemische Individuen sind“. Aber auch eigens darauf gerichtete Untersuchungen — *Schmidtmann* hat schon einige Erfahrungen mitgeteilt — hatten durchaus unsichere Ergebnisse gehabt; sehr häufig war die Färbung des Pigments keine lichtblaue, sondern eine blaßgrüne oder schmutziggrüne.

Alle Untersuchungen zeigen vielmehr, daß nirgends ein ständiges Verhältnis zwischen Fett und Pigment vorhanden ist. Mir scheinen auch diese Beziehungen noch keineswegs völlig geklärt. Schon *Sehrt* hat betont, daß sich in Herz, Leber und anderen Organen jedenfalls keine unmittelbaren Beziehungen zwischen dem Fettgehalt des Pigments und dem der Zellen, in denen es vorkommt, nachweisen lassen, und *Schmidtmann* hat dies bestätigt und unterstrichen, während *Hueck* und auch *Kutschera-Aichbergen* der Frage keine Beachtung geschenkt haben. *Schmidtmann* meint, daß zwischen dem gesamten Ernährungszustand und dem Fettgehalt des Pigments ein gerades Verhältnis besteht. Richtig ist, wie ich an anderer Stelle schon hervorgehoben habe¹⁾, daß bei hochgradigem allgemeinem Fettschwund, auch in den Organen, in denen man noch am ständigsten Fettgehalt des Pigments

¹⁾ Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **69**. Festschrift für Bostroem.

findet, der Fettgehalt immer geringer wird — aber ob das allein maßgebend ist, scheint mir doch noch nicht genügend sichergestellt. Auffallend ist doch, daß der Fettgehalt dort am reichlichsten und ständigsten ist, wo dauernd Abbau oder Anlagerung fettiger Stoffe erfolgt (Zentralnervensystem, Nebennieren, Samenbläschen). Das sind Dinge, die noch näher untersucht werden müssen.

Eine weitere Klärung bedarf die Frage, in welchen Organen und Geweben denn eigentlich das „Lipofuscin“ vorkommt. In der von *Hueck* gegebenen Übersicht sind eine Reihe von Organen angeführt, bei denen das Vorkommen von Lipofuscin mir sehr zweifelhaft erscheint (z. B. Epithelkörperchen und Ependym), während z. B. das Bronchialepithel nicht erwähnt ist, in dem es zweifellos vorkommt. Umstritten ist bekanntlich auch die Natur des Pigments der glatten Muskulatur. *Oberndorfer* und *Sehrt* hatten es wegen des ablehnenden Verhaltens gegenüber den Fettfarbstoffen von dem „Lipofuscin“ abgetrennt, während es *Hueck* dazu rechnet, weil er „den positiven Ausfall färberischer Fettreaktionen in geeigneten Fällen und an geeignetem Material für erwiesen hält, und er neigt auch dazu, das Pigment der Dickdarmschleimhaut bei der sog. Melanose für „Lipofuscin“ zu halten. Ich selbst habe das Pigment der glatten Muskulatur auch zu den Abnutzungspigmenten — wenn auch nicht zu den fetthaltigen — gerechnet, freilich mehr auf Grund allgemeiner Überlegungen und besonders der Befunde bei der Hämochromatose und in den Samenbläschen. Jedenfalls nimmt das Pigment nach mehreren Richtungen hin eine Sonderstellung ein. Zunächst kann darüber kein Zweifel herrschen, daß es sich den gewöhnlichen Fettfärbungen gegenüber ganz überwiegend negativ verhält. Nirgends kann man das besser zeigen als an den Samenbläschen, wo man dicht nebeneinander Epithelpigment und Muskelpigment oft in gleicher Mächtigkeit findet und sich beide Pigmente sämtlichen Fettfärbungen gegenüber stets verschieden verhalten, das Muskelpigment die Fettfarbstoffe entweder völlig ablehnt oder nur einen Schimmer der Färbung zeigt. Aber auch noch nach einer anderen Richtung hin scheint mir das Pigment bemerkenswerte Eigenheiten zu besitzen, das ist die Verschiedenheit in dem Auftreten in der Muskulatur der verschiedenen Organe. Bei weitem am häufigsten findet es sich in der Muskulatur der Samenbläschen, dann folgt schon in starkem Abstand hinsichtlich der Häufigkeit die Muskulatur des Dünndarms (vorwiegend Jejunum), fast nie des Dickdarms, dann die Muskulatur der Venen, Arterien und Lymphgefäß, des Magens und der Speiseröhre (wobei die *Museularis mucosae* weniger häufig befallen ist als die Längs- und Quermuskulatur), der Bronchial- und Luftröhrenwand. Ganz ausnahmsweise fand ich es in der Prostata, *niemals in Gebärmutter und in Eileiter*. Mir scheint besonders der Um-

stand, daß das Pigment in den weiblichen Geschlechtsorganen gar nicht und in *dem* männlichen Geschlechtsorgan, das histologisch und entwicklungsgeschichtlich dem Uterus am nächsten steht, der Prostata, fast nie vorkommt, doch aber darauf hinzuweisen, daß es besondere Stoffwechselverhältnisse sind, die zur Bildung des Muskelpigments Anlaß geben. Nun könnte man freilich aus der einzigen chemischen Untersuchung, die über das von *v. Recklinghausen* als Hämofuscin bezeichnete Muskelpigment des Darmes vorliegt, von *Rosenfeld*¹⁾ den Schluß ziehen, daß es doch mit dem Lipofuscin übereinstimmt, da auch von ihm ein erheblicher Schwefelgehalt des Pigments festgestellt wurde. Aber es ist mir durchaus zweifelhaft, ob *Rosenfeld* überhaupt das Muskelpigment dargestellt hat. Denn *Salkowski* ist es an einem großen Stück Jejunum mit sehr starker Hämochromatose der Muskulatur, das ich ihm übergab, nicht gelungen, so viel Pigment zu gewinnen, daß er es analysieren konnte; er hat nur einige Reaktionen anstellen können und dabei überraschenderweise eine geringe, aber deutliche Bläbung auf Schwefelsäurezusatz erhalten, so daß darnach das Pigment als ein wirklich lipochromes angesehen werden müßte. Doch wird man natürlich auf Grund der einen, eine so geringe Ausbeute ergebenden Untersuchung dies noch nicht als ein gesichertes Ergebnis betrachten dürfen. Nun haben weiter die Untersuchungen *Salkowskis*, über die er im 227. Bande dieses Archivs berichtet hat, ergeben, daß im Darm sehr häufig ein schwefelhaltiges Pigment vorhanden ist, auch wenn man weder grob anatomisch noch mikroskopisch Pigment in der Muskulatur nachweisen kann, wodurch sichergestellt ist, daß das aus diesen Därmen gewonnene Pigment nicht aus der Muskulatur stammen kann. Ich muß daher auf die Fälle etwas näher eingehen, als *Salkowski* es getan hat. Seine Untersuchungen beziehen sich auf im ganzen 15 verschiedene Sektionsfälle und 2 Fälle von schwarzbraun pigmentierten Gekröselymphknoten der Rinder²⁾.

Die Sektionsfälle waren folgende:

S.-N. 307/18. 56jähriger Mann. *Leukämie*. Starke Zottenhämösiderose und pseudomelanotische Streifen des Dickdarms. Untersucht 305 g Dünndarm und 215 g Dickdarm. Gewicht des Dünndarmpigments 0,0684 g, des Dickdarmpigments 0,1840 g.

S.-N. 316/18. 60jähriger Mann. *Pankreaskrebs*. Pseudomelanose des Dünndarm- und Dickdarms. Untersucht 150 g Dünndarm mit 0,1316 g Pigment und 165 g Dickdarm mit 0,0324 g Pigment.

¹⁾ *Rosenfeld*, Pigment der Hämochromatose des Darms. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 45.

²⁾ Die schwarzbraune Pigmentierung der Gekröselymphknoten bei Rindern — besonders älteren — ist beinahe ebenso regelmäßig wie bei Kaninchen. Sie hat mit Braunfärbungen des Skeletts und der Nieren, wie sie durch eine Infektion mit schwarzer Hefe zustande kommen soll, nichts zu tun. (Vgl. darüber *Juneck*, Dtsch. Schlacht- u. Viehhofzeitung 1918. Nr. 28.)

S.-N. 369/18. 73jähriger Mann. *Prostatakrebs*. Ziemlich geringe Ochronose des Blinddarms. Untersucht 160 g Blind- und anschl. Dickdarm. 0,0242 g Pigment.

S.-N. 475/18. 52jähriger Mann. *Ulcrose Lungen- und Darmtuberkulose*. Starke Pseudomelanose des Dünn- und Dickdarms. Untersucht ca. 200 g Dickdarm mit 0,1102 g Pigment.

S.-N. 609/18. 48jähriger Mann. *Fibrinöse Pleuropneumonie*. Hämosiderose und Ochronose des Dickdarms. Geringe Ausbeute, 0,14 g Pigment.

S.-N. 709/18. 38jährige Frau. *Uteruskrebs*. Starke Ochronose des Dickdarms. Geringe Pigmentmengen, 0,035 g.

S.-N. 888/18. 69jähriger Mann. *Duodenalkrebs*. Starke Zottenhämosiderose des Dünndarms. 265 g Dünndarm verarbeitet; geringe Ausbeute, 0,03 g.

S.-N. 909/18. 17jähriger Mann. *Grippepneumonie*. Starke Zotten- und Dickdarmpseudomelanose. 294 g Dickdarm verarbeitet, 0,214 g Pigment.

S.-N. 1064/18. 69jähriger Mann. *Prostatakrebs*. Pseudomelanose des Dickdarms. 150 g verarbeitet. Minimalste Ausbeute, 0,0015 g.

S.-N. 1135/18. 55jähriger Mann. *Speiseröhrenkrebs*. Starke Zottenhämosiderose des Jejunums und Ileums. Geringe Ausbeute, 0,07 g.

S.-N. 1201/18. 46jähriger Mann. *Progressive perniöse Anämie und allgemeine Hämochromatose*. Dünn- und Dickdarmpseudomelanose. *Mikroskopisch nur geringe Hämochromatose der Darmuskulatur*. Dünndarm 132 g, Dickdarm 142 g verarbeitet. Dünndarm 0,03 g, Dickdarm 0,04 g Pigment.

S.-N. 1233/18. 84jährige Frau. *Hochgradige allgemeine Arteriosklerose*. Starke Ochronose des Dickdarms. 90 g Mastdarm und 250 g Dickdarm verarbeitet, im Mastdarm 0,01 g, im Dickdarm 0,19 g Pigment.

S.-N. 1273/18. 53jähriger Mann. *Lebercirrhose*. Pseudomelanose von Dünn- und Dickdarm. Dünn- und Dickdarm je 200 g verarbeitet, im Dünndarm 0,02 g, im Dickdarm 0,018 g Pigment.

S.-N. 10/19. 60jährige Frau. *Gliom des Rückenmarks*. Ochronose des Dickdarms. 200 g untersucht.

S.-N. 344/19. 56jährige Frau. *Operierter Brustdrüsensarkom*. Ochronose des Dickdarms. Gewichtsangaben fehlen.

Gekröselymphknoten vom Rind.

Es wurden untersucht einmal 150 g und einmal 475 g stark braunschwarz gefärbter Lymphknoten. Es wurde ebenfalls ein in die Melaningruppe gehöriges Pigment erhalten; im Verhältnis zur Färbung der Lymphknoten aber auffallend wenig, in den 475 g Lymphknoten war nur 0,17 g Pigment vorhanden.

Endlich wurde noch zur Kontrolle ein grob anatomisch völlig pigmentfreier Darm (S.-Nr. 889/18) 265 g nach derselben Methode, wie sie sich bei den übrigen Untersuchungen bewährt hatte, untersucht. Das Ergebnis war, daß der ganze nach Behandlung mit heißem Alkohol zurückbleibende Rückstand sich beim Behandeln mit Pepsinsalzsäurelösung völlig löste, demnach kein Pigment vorhanden war.

Das wichtige Ergebnis dieser Untersuchungen scheint mir zu sein, daß sowohl im Dünn- wie im Dickdarm sehr häufig neben dem Hämosiderinpigment ein in die Melaningruppe hineingehöriges Pigment vorkommt, und daß dies besonders häufig bei alten kachektischen Personen gefunden wird, so daß also auch hier wieder Beziehungen zu Abbauvorgängen vorhanden sind. Vor allem machen diese Untersuchungen

es wahrscheinlich, daß *Rosenfeld* eben auch dieses häufig im Darm vorkommende Pigment dargestellt hat, nicht aber das Hämofuscin der glatten Muskulatur, zumal ja einem Untersucher wie *Salkowski* es nicht gelang, genügende Mengen aus hämochromatotischen Darmschlingen zu gewinnen; auch ist es bemerkenswert, daß das Mengenverhältnis des Pigments im Dünnd- und Dickdarm schwankend ist und keineswegs der makroskopischen Mächtigkeit der Färbung immer entspricht. Daß auch die Untersuchungen über das Pigment der Melanose (Ochronose) des Dickdarms dadurch in ein etwas anderes Licht gerückt wurden, sei nur nebenbei bemerkt. Doch will ich auf dies Pigment hier nicht ausführlich eingehen. Daß dieses Pigment ungemein häufig mit Hämosiderin zusammen vorkommt, haben auch diese Untersuchungen wieder gezeigt, und auch *Hueck* hebt dies ja hervor. Ich gebe durchaus zu, daß man aus dieser Tatsache noch nicht auf eine genetische Zusam-



Abb. 1.

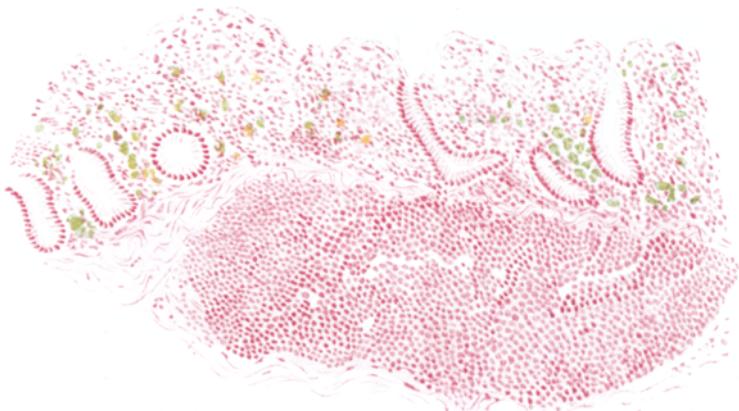


Abb. 2.

mengehörigkeit schließen darf, und daß auch die „Übergangsbilder“ dies nicht beweisen. Schwerwiegender scheinen mir schon die von mir angeführten vergleichend-anatomischen Untersuchungen. Vergleicht man z. B. manche Fälle menschlicher Ochronose mit der fast physiologischen des Meerschweinchendarms, so ist die Übereinstimmung hinsichtlich Form und Lage des Pigments fast vollständig, abgesehen

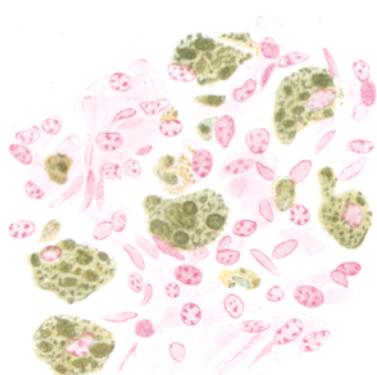


Abb. 3.

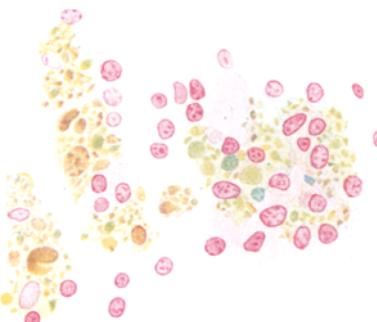


Abb. 4.



Abb. 5.

von der Reichhaltigkeit der positiven Eisenreaktion (vgl. Abb. 1, 2, 3 und 4). Und ebenso ist es auch hinsichtlich des Kaninchendarms, nur daß hier, wie auch beim Rind, ein großer Teil des Pigments in Lymphknötchen liegt (siehe Abb. 5 und 6). Jedenfalls nimmt das Pigment nicht nur in seinem — noch nicht genügend aufgeklärten — chemischen Verhalten, sondern auch in Form und Lage eine Sonderstellung ein. Bei keinem anderen Pigment trifft man so häufig so große kuglige Pigmentklumpen und bei keinem derartig große Zellen als Pigmentträger. Und hierin besteht immer Übereinstimmung, gleichviel ob das Pigment eine ausgesprochene, eine unvollkommene oder gar keine Eisenreaktion gibt. Das genügt natürlich alles nicht, um die hämoglobinogene Natur zu beweisen, und in dieser Hinsicht bin ich mit meinen früheren Ausführungen (Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 3) zu weit gegangen; aber wohl kommt es in Frage, inwieweit bei dem ganzen

Vorgang sich auch das Hämaglobin beteiligt. Eines scheint aber auch hier sicher, daß eine Beteiligung lipoider Stoffe an der Bildung dieses Pigments ebensowenig bewiesen ist wie bei dem sog. Lipofuscin.

Ich komme daher auf Grund aller der hervorgehobenen Tatsachen zu dem Ergebnis, daß für die von Aschoff und Hueck vertretene Ansicht, daß das „Lipofuscin“ ein Abbauprodukt von Fettstoffen sei, irgendwelche stichhaltigen Gründe nicht angeführt werden können. Das gibt Hueck ja

eigentlich selbst zu, wenn er (S. 441) schreibt: „Chemisch ausgeschlossen ist aber eine Beteiligung der Fettstoffe nicht, denn alle bislang unternommenen Versuche, die das Melaninmolekül zusammensetzen den Gruppen herauszufinden, sind — neben der überwiegenden Zahl von Körpern, die nur aus dem Eiweiß stammen können — doch auch auf Atomgruppen gestoßen, deren Herkunft (wie gewisse Fettsäuren) aus Fettstoffen zum mindesten nicht unmöglich ist.“ Wenn man das in dieser Form auch zugeben kann — denn wo noch ungenügende Kenntnisse sind, ist es immer schwer, gewisse Möglichkeiten auszuschließen —, so kann man damit aber nicht die bestimmte Bezeichnung „Lipofuscin“ und die Gegenüberstellung von Melanin und Lipofuscin rechtfertigen. Denn die Bezeichnung „Lipofuscin“ ruft doch die Vorstellung hervor, daß es sich um ein Fett pigment handelt. Deswegen möchte ich auch die Bezeichnung *Kutscheras* „Lipomelanin“ ablehnen, zumal sie eigentlich seinen eigenen Ansichten nicht entspricht. Denn er stimmt ja ausdrücklich meiner Auffassung bei, daß es sich bei den Abnutzungspigmenten nur „um eine mehr oder weniger feste mechanische oder chemische Verbindung von Pigment und Fett“ handelt. Solche mehr oder weniger zufällige, lockere oder festere Verbindungen zwischen Fettstoffen und festen Niederschlägen sind aber gar keine Eigentümlichkeiten von Pigmenten, sondern kommen auch sonst oft genug vor. Nichts ist bekanntlich häufiger, als daß die baligen Koagulationshyaline und die Amyloidablagerungen von fettiger Flüssigkeit förmlich durchtränkt sind. Das sieht man sowohl beim menschlichen wie beim experimentellen und spontanen Mäuseamyloid (Mäusekrebs) in den verschiedensten Organen. Aber auch hier ist das Auftreten unregelmäßig und launenhaft, und am seltensten scheint es zu sein bei dem durch bestimmte Ernährung erzeugten Amyloid der Mäuse (*Kuczynski*). Vielleicht ist es möglich, gerade auf diesem Wege zu einer Klärung über die Bedingungen der Verbindung lipoider mit hyalinen Stoffen zu kommen. Jedenfalls hat aber noch niemand daran gedacht, die hyalin-amyoïden Ablagerungen nach dem Vorkommen von Fettbeimischungen einzuteilen, obgleich es sich doch gerade hier auch um sehr komplexe Stoffe und Eiweißabbauprodukte handelt, und etwa neben dem gewöhnlichen Hyalin und Amyloid von einem „*Lipohyalin*“ und „*Lipoamyloid*“ zu sprechen. Deswegen sollte man

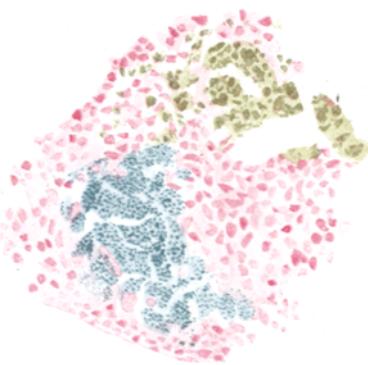


Abb. 6.

auch die Bezeichnungen „Lipofuscin“ und „Lipomelanin“ fallen lassen, da sie eine Kenntnis vortäuschen, die wir nicht besitzen. Gewiß ist es wahrscheinlich, daß die Melanine verschiedener Organe und vor allem verschiedener Tiere chemisch nicht vollkommen einheitlicher Natur sind, ebenso wie es auch wahrscheinlich verschiedene Amyloide und Hyaline gibt. Es ist also nichts dagegen einzuwenden, wenn man z. B. von einer *Melaningruppe* spricht, zu der man alle „Abbau-(Stoffwechselschlacken-)Pigmente“ zu rechnen hat. Weitere Einteilungen der autogenen Pigmente scheinen mir zum mindesten sehr verfrüht. Will man also die endogenen Pigmente vom chemischen Standpunkt aus einteilen, so können wir neben dem Hämosiderin, Hämatoidin usw. nur noch die Melanine nennen. Inwieweit, worauf *Hueck* Wert legt, auch eine Unterscheidung nach der Bildungsstätte möglich und zuverlässig ist, wäre noch zu überlegen. Es ist richtig, aber bekanntlich auch noch umstritten, daß das physiologische Melanin in ektodermalen Zellen gebildet wird. Das Vorkommen des sog. „Lipofuscins“ ist sicher nicht auf ektodermale Zellen beschränkt, wenn sie auch dabei eine bedeutende Rolle spielen (Ganglien- und Gliazellen). Doch tritt auch hier wenigstens das Epithelgewebe stark in den Vordergrund, während Bindegewebe so selten Sitz dieser Pigmentablagerungen ist, daß ich lange bezweifelt habe, ob es überhaupt dort vorkommt, und ob es in den Bindegewebzellen, in denen man es gelegentlich findet, überhaupt gebildet oder nur abgelagert ist, entzieht sich noch unserer Kenntnis. Auch ich sehe in diesem verschiedenen Verhalten bemerkenswerte Unterschiede; aber ich weiß nicht, ob sie auf einem verschiedenen chemischen Verhalten des Pigments und nicht vielmehr auf Unterschieden in dem Stoffwechsel der verschiedenen Organe und Gewebe und auf der Verschiedenheit äußerer und innerer Beeinflussungen beruhen. Das sind alles Fragen, die noch weiterer Klärung bedürfen, und ich bin weit entfernt, in den wichtigen Feststellungen von *Brahn* und *Schmidtmann* eine Lösung der noch sehr der Klärung bedürftigen Pigmentprobleme zu sehen. Ich glaube sogar, daß die grobchemische Untersuchung gerade auf diesem Gebiete nicht bis zum Ende führen kann, und daß auch hier vor allem durch einen Ausbau mikrochemischer Reaktionen wesentliche Fortschritte zu erwarten sind, schon deswegen, weil für eine Reihe von Organen (Samenbläschen, Nebenhoden, Substantia nigra, Darmmuskulatur) gar nicht oder nur sehr schwer genügend Material zur grob chemischen Verarbeitung gewonnen werden kann. Ein Weg, der uns vielleicht die unmittelbare Beobachtung der Pigmententstehung in einigen Organen gestatten wird, und den ich neuerdings beschritten habe, ist der der Organexplantation, wo mir die bisherigen Ergebnisse recht verheißungsvoll erscheinen, die aber noch weiterer Durcharbeitung bedürfen. Vorläufig möchte ich für die Einteilung der

endogenen Pigmente nur drei Gruppen vorschlagen: 1. Die *hämoglobinen Pigmente*, 2. die *proteinogenen Pigmente*, 3. die *lipoidogenen Pigmente*, zu denen wir vorläufig nur die wirklichen Lipochrome rechnen können. Das ist zunächst nur ein Schema, in das die einzelnen Pigmentarten der verschiedenen Befundorte einzutragen eine zunächst noch recht unvollkommen erfüllbare Aufgabe ist. „Lipofuscin“ möchte ich aber zusammen mit dem Melanin zu den proteinogenen Pigmenten rechnen. Endlich wäre auch noch die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, daß eine Mischung der Pigmente verschiedener Herkunft erfolgt, nicht nur in dem Sinne, daß man in einer und derselben Zelle Pigmente verschiedener Herkunft findet, was ja sicher ist, sondern auch, daß sich einer Schicht des einen eine Schicht eines anderen Pigments anlegt, wie das besonders Spatz¹⁾ für eisenhaltige und eisenfreie Ablagerungen im Gehirn annimmt. Manche Bilder im gliösen Teil der Hypophyse und im Dickdarm bei der Ochronose würden dafür sprechen; immerhin bedarf diese Frage noch gründlicher Untersuchung.

¹⁾ Über den Eisennachweis im Gehirn. Ztschr. f. d. ges. Neurologie u. Psychiatrie **77**, S. 261.