

(Aus dem pathologischen Institut des Krankenhauses Neukölln, Berlin [Prosektor:  
Dr. H. Ehlers].)

## Über Pigmentspeicherung im Nierenparenchym.

Von

Dr. Else Petri.

(Eingegangen am 16. Februar 1923.)

Abgesehen von der Hämosiderose der Nieren bei der perniziösen Anämie und sonstigen mit stärkerem Blutzerfall einhergehenden Krankheiten, ist das Auftreten nennenswerter Pigmentmassen im Nierenparenchym nur selten beobachtet worden, was aus einem kurzen Überblick über die bisher in der Literatur erwähnten pathologischen Pigmentablagerungen in der Niere zu erschen ist; (die vom Gallenfarbstoff stammenden Pigmente bleiben dabei unberücksichtigt).

Es berichtet *Pick* bei einem in seiner Art vielleicht einzig dastehenden Fall von Ochronose über ausgedehnte Nierenpigmentierung: das gesamte Epithel fand sich hier diffus gelbbräunlich getönt, die gut erhaltenen Epithelien der Schaltstücke und Schleifen, weniger der gewundenen Kanälchen, mit großen, gelbroten Schollen gefüllt; daneben abgestoßene, zerfallende, mit gelblichem, feinkörnigem Pigment vollgepfropfte Zellen. In Hinsicht auf die negative Eisen- und positive Sudanreaktion glaubte *Pick* das Pigment zu den Melaninen gruppieren zu müssen. Pigmentanhäufung im Epithel, hier besonders der gewundenen Kanälchen, sah auch *Poulsen* bei 2 Fällen von Ochronose des Menschen. Die meisten Zellen waren von der Basalmembran getrennt und bargen so reichlich braune Pigmentmassen, daß der Kern in einigen ganz verdeckt wurde. Histochemisch war kein Eisen nachweisbar, wenns schon die chemische Analyse Vorhandensein von solchem ergab. Andere Autoren fanden bei der gleichen Krankheit nur Pigment im narbig veränderten Nierenbindegewebe (*Hansemann*) oder geringe Pigmentierung in Epithelien atrophischer Kanälchen (*Kleinschmidt*). Immerhin gehört die Mitbeteiligung der Nieren bei der Ochronose zu den Ausnahmen, wie sie auch bei der, mit Rücksicht auf die Symptome und unter Außerachtlassung der Genese, mit dem gleichen Namen belegten Erkrankung der Tiere nur ganz vereinzelt gesehen wurde (*Schmey, Colberg*), und sich die Pigmenteinlagerungen hier, wie bei der Ochronose des Menschen, im wesentlichen auf das Skelett beschränkten (*Ingier, Albrecht, Heile*).

Ohne weiter auf die verschiedenen Anschauungen über Art und Herkunft des Ochronosepigments einzugehen, möchte ich nur andeuten, daß die bei der menschlichen Ochronose auftretenden Pigmente sich durch ihr eisennegatives Verhalten scharf abgrenzen lassen von dem der Tierochronose.

Ein der letzteren vielleicht nahestehendes, aber durch die Lokalisation des Pigments und die cirrhotischen Veränderungen innerer Organe unterschiedenes Krankheitsbild, das in seltenen Fällen auch zu einer Pigmentablagerung in den Nieren führt, möge hier gleich Erwähnung finden: die Hämochromatose, welche man, die vermutliche Entstehung durch die Wirksamkeit exo- oder endogener Toxine berücksichtigend, in die bereits oben erwähnte, teilweise zur Hämochromatose der Organe führende Gruppe der von stärkerem Blutzerfall begleiteten Krankheiten einzureihen hat; (doch unterscheidet sich die Hämochromatose von der Hämochromatose durch das Auftreten eines als Hämofuscin identifizierten, eisennegativen Pigments neben dem Hämochromatose). Die von *Lubarsch, Sträter, Hintze, Preiswerk, Simmonds*, und kürzlich *Schuppisser* bei der allgemeinen Hämochromatose resp. dem sogenannten Bronzediabetes (Pigmenteirrhose) erhobenen Nierenbefunde stimmen bezüglich des im Epithel abgelagerten, zum größten Teil als Hämochromatose gekennzeichneten Pigments im wesentlichen überein; die Abweichungen in Quantität und Lokalisation im einzelnen können hier unerwähnt bleiben.

Eisenpositives Pigment findet sich auch, z. T. in größeren Mengen, bei der Hämoglobinurie, bei welcher dem morphologischen Verhalten der Nieren zufolge ein Teil des im Plasma gelösten Hämoglobins (*Ponfick*) beim Hindurchtreten durch die Kanälchenepithelien hier zurückgehalten (*Aschoff, Afanassiew, Christomanos, Ribbert, Lehnert, Suzuki* u. a.) und in Pigment umgewandelt wird, wenn auch *Ribbert* die Gegenwart von Pigment in den Epithelien nicht als unbedingt beweisend für diesen Modus der Pigmentgenese ansieht und die Möglichkeit einer Rückresorption von Pigment (resp. von Hämoglobinschollen und Tropfen [*Hueck*]) aus dem Lumen offen läßt. Auch *Lepehne* hatte bei der von ihm an Tieren experimentell erzeugten Hämoglobinurie den Eindruck, daß in den Epithelien „die aufgenommenen Hämoglobinscheiben direkt zu braunen Hämochromatose verarbeitet werden“. Dagegen wird nach der Auffassung *Ulrichs* das Pigment schon in der Blutbahn gebildet, dann erst durch die Epithelien ausgeschieden, und ein Teil desselben hier festgehalten. Der Nierenbefund ist qualitativ fast in allen Fällen von Hämoglobinurie annähernd der gleiche: mehr oder minder starke Speicherung eisenpositiver, gelber bis brauner Körnchen, Tröpfchen und Schollen in den zum großen Teil noch gut erhaltenen Epithelien der gewundenen Kanälchen und Schleifen; daneben spärlicher Hämoglobinmassen in Form von Tropfen und Scheiben. Im Lumen Häm-

globin- und Pigmentcylinder, wenig Pigmentkörner frei oder in nekrotischen Epithelien. Das intraepitheliale Pigment wird gewöhnlich als diffus, von *Ulrich* vorwiegend als perinuklear gelagert beschrieben; nach ihm ist die intracelluläre Niederschlagsbildung an die granulären Strukturen der Epithelien gebunden. *Lepehne* erwähnt neben den nach *Turnbull* blau gefärbten Massen das Auftreten feiner gelber und brauner Pigmentgranula, die sich gegen die Eisenreaktion refraktär verhalten; eine histochemische oder chemische Analyse des scheinbar eisenfreien Pigments wird nicht gegeben, wie auch *Fraenkel* über den Charakter seines in den Nieren bei ausgedehnten Verbrennungen gefundenen gelben, körnigen Pigments im unklaren läßt.

Bei der genuinen Hämatoporphyrinurie (*Günther*) findet sich in ganz vereinzelten Fällen, hauptsächlich in den Epithelien der dünnen Schenkel und Schleifen, ein braunrotes, körniges, teilweise scholliges Pigment (*Löffler-Hedinger*, *Barker*, zit. *Günther*). Das Hämatoporphyrin verhält sich chemisch (Lösung in Alkalien, Mineralsäuren, positive Gmelinsche Reaktion) wie ein Hämoglobinderivat (*Günther*, *Hueck*).

Als hämatogen möchte ich auch, im Gegensatz zu *Hueck*, ein bei starken chronischen Stauungszuständen spärlich in der Niere abgelagertes Pigment auffassen (*Bittorf*, *Koller*). Die mit goldgelben Körnchen beladenen Epithelien wurden von *Bittorf* in Analogie mit den im Sputum bei der Stauungslunge ausgeworfenen Zellen als „Herzfehlerzellen“ bezeichnet. *Bittorf* beobachtete in der Stauungsniere das Auftreten zweier verschiedener Pigmentarten: neben geringen Mengen von dunkelbraunen, grobkörnigen, meist frei im Gewebe innerhalb oder an der Peripherie von Blutungsherden liegenden Massen ein gold- bis braungelbes, intraepithelial und zwar ausschließlich in den Schleifen lokalisiertes Pigment. Der Farbstoff fand sich gewöhnlich nur in einzelnen Epithelien eines Kanälchens, die dann zum Teil vergrößert, gequollen erschienen, oft mit unscharfen Grenzen, körnig zerfallendem Protoplasma, und die bei maximaler Schädigung gelöst frei im Lumen lagen. Im Hinblick auf die von ihm gewählte Bezeichnung suchte *Bittorf* die meist fehlende Eisenreaktion durch die für die Eisenbildung in der Niere ungünstigen Bedingungen zu motivieren.

Als Folge einer Stauung hat man wohl auch die ausgedehnten Pigmentierungen der Kanälchenepithelien anzusehen, die *Suzuki* bei experimenteller Erzeugung von Hydronephrose durch Ureterunterbindung beschrieb. Es lag nahe, die Pigmentmassen mit dem in die Kapselräume, Schaltstücke und Sammelröhren ergossenen Blut in Zusammenhang zu bringen. Das frei gewordene Hämoglobin schien hier z. T. von den Epithelien aufgenommen und in grobkörniges, gelegentlich die Eisenreaktion gebendes Pigment umgewandelt. Daneben fanden sich in den Zellen scheinbar phagocytierte Blutkörperchen und Blutkörperchen-

schatten, an denen ein allmäßlicher Übergang bis zum Pigment zu verfolgen war.

Den letzt geschilderten Nierenpigmenten war mit Sicherheit oder doch mit größter Wahrscheinlichkeit die Genese aus dem Blutfarbstoff gemeinsam. Im Anschluß daran mögen auch noch einige Fälle Erwähnung finden, bei denen Ursprung und Bildung des Pigments vorerst noch nicht geklärt und nur auf Grund vergleichender histochemischer Untersuchungen vermutet werden können. Bei länger bestehendem Diabetes (*Fahr*) fanden sich in glykogenhaltigen Zellen fast regelmäßig kleine, gelbliche Pigmentschollen von eisennegativem Charakter, deren Deutung ungewiß, die möglichenfalls als Ausdruck degenerativer Vorgänge, als Produkt von Stoffwechselstörungen aufgefaßt werden könnten. In den gleichen Nieren zeigte sich gewöhnlich noch ein feinkörniges, alkoholunlösliches, sich eng an die Lokalisation des Fettes anschließendes Pigment. Eisen-, sowie Lipochromreaktion waren negativ. Obgleich *Fahr* das letztere nicht direkt als Formolpigment bezeichnet, so liegt ihm diese Deutung doch nahe, wenn er von dem vermutlichen Einfluß der zur Fixierung benutzten Formalinlösung spricht. Pigmentation des Nierenparenchyms wurde ferner beobachtet bei tropischer Malaria (*Stieda*) und Melanosarkom (*Oppenheimer*).

Zum Schlusse sei noch der fast als physiologisch zu nennenden Farbstoffablagerung in den Nieren alter oder kachektischer Individuen gedacht (*Lubarsch Sehrt, Segawa*); es entspricht morphologisch und histochemisch dem sog. Abnutzungspigment und wird von *Hueck* dement sprechend als Lipofuscin bezeichnet. *Schreyer* fand es regelmäßig an 2 Stellen: den Übergangsstücken und dem Anfangsteil des absteigenden Schleifenschenkels. Die Hauptstücke sind gewöhnlich pigmentlos. *Maas* und *Fischer* sahen die Farbstoffablagerungen vereinzelt auch in den Sammelröhren. *Policard* glaubt als einziger Autor das in der menschlichen Niere nur seltene und auf anormale Verhältnisse hinweisende Pigment vom Blute ableiten zu müssen. Mit Sicherheit wurde bisher von keinem Untersucher die chemische Natur des Stoffes ermittelt. Vielleicht handelt es sich, wie *Schreyer* meint, um eine Mischung mehrerer, mikrochemisch nicht voneinander zu trennender Substanzen.

Der von mir untersuchte und in folgendem beschriebene Fall von Nierenpigmentierung nimmt, wenn er auch in vielen Anklänge an die bereits geschilderten Bilder bietet, doch eine Sonderstellung ein durch das Auftreten ungeheurer, meines Erachtens in dieser Menge und Ausdehnung noch nicht beobachteter Pigmentmassen von außergewöhnlichem Charakter. Die schwer veränderten Nieren, auf deren Erkrankung klinisch keinerlei Symptome hingewiesen hatten, wurden zufällig bei der Autopsie eines an Parotisendotheliom verstorbenen Mannes gefunden.

*Krankengeschichte im Auszug* (die Krankenblätter wurden mir von Herrn Geh.-Rat *Sultan* und Herrn Oberarzt *Zadeck* freundlichst überlassen): 47-jähriger Telegraphensekretär; mit 28 Jahren Go. 1915 wegen schwerer geistiger Überanstrengung in einem Sanatorium; 1917 Fleischvergiftung (Trichinose?). Seit März 1922 eine anfänglich kirschgroße Schwellung an der linken Halsseite, die langsam größer wurde, trotz Behandlung mit Höhensonnen.

*Befund:* Mittelgroßer Mann in schlechtem Ernährungszustand. An den inneren Organen nichts besonderes. Am Hals in der Gegend des linken Proc. mastoideus und oberen Kieferastes ein etwa gänseeigroßer Tumor fühlbar. Die Oberfläche ist glatt, die Haut darüber normal und verschieblich. Blutbild o. B. Wa.R. —. Urin: Menge 500—1300, spez. Gewicht 1018—1022, Alb.: opal. Sed.: Harnsäurekristalle, sonst o. B.

8. VII. Probeexcision des Tumors ergibt Parotisendotheliom. 22. VII. Kopfschmerzen, allmählich zunehmende Unruhe. 28. VII. Leichte Lähmung des linken N. facialis. 31. VIII. Desorientierung, Unruhe; Husten, Auswurf; Puls 140, Temperatur 37. 8. IX. Benommenheit. 10. IX. Exitus.

*Sektionsdiagnose* (Sekt. 644/1922): Endothelioma parotidis sinistr. Hypertrophia cordis tot. c. myodegeneratione. Endocarditis chronica mitralis. Atherosclerosis universalis. Bronchopneumoniae bilat. Hyperaemia et oedema pulmonum. Stasis universalis minoris gradus. Atrophia fusca hepatis. Stasis, haemorrhagiae et pigmentatio renum. Encephalomalacia thalami optici dextri. Hyperaemia et oedema cerebri. Marasmus universalis.

*Makroskopischer Befund:* Nieren von mittlerer Größe. Venae stellatae injiziert. Oberfläche ganz wenig feingekörnt. Konsistenz etwas derb. Farbe: dunkelbraun-rot bis schokoladefarben, heller und dunkler fleckig, stellenweise mehr gelblich. Auf der Schnittfläche Rinde leicht vorquellend, vom gleichen Farbton, mit dunkelbraunen, fleckigen und streifigen Einsprengungen. Zeichnung verwaschen. Mark etwas heller, mehr bläulich-rotbraun.

Zu den histologischen und histochemischen Untersuchungen wurde in Formalin gehärtetes Material als Gefrier- oder Paraffinschnitt verwandt. An Färbemethoden und histochemischen Reaktionen kamen zur Anwendung: Hämatox.-Eosin, v. Gieson, Methylenblau, Neutralrot, Pappenheims panoptische Färbung; Sudan III, Nilblausulfat. Reaktionen nach Ciacchio, Lepehne, Perls, Turnbull, Gmelin. Als chemische Reagentien wurden benutzt: Mineralsäuren (wässrige und alkoholische), Essigsäure, Oxalsäure, Alkalien, Arg. nitric., Alkohol, Chloroform, Hydrogen, Salmiakgeist, Jod.

*Mikroskopischer Nierenbefund* (Hämatoxylin-Eosin): Diffuse, herdweis stärkere Bindegewebsvermehrung, zum Teil mit Schrumpfung der betreffenden Partien, zum Teil noch reichlich mit Rundzellen, Fibroblasten und Plasmazellen durchsetzt. Herdweise geringe Kalkablagerung. Gefäßwände bindegewebig verdickt. Capillaren strotzend gefüllt. Durch das ganze Interstitium verstreut, ohne bestimmte Lokalisation kleinere und größere Blutungsherde. Pigment findet sich nirgends im Bindegewebe, auch nicht in der Umgebung der Blutungen. Die intra- und extravasalen Erythrocyten nur noch zum Teil mit Eosin gut färbbar. Glomeruli zum großen Teil gut erhalten, meist stark injiziert; ein anderer Teil hyalin entartet, oder noch in bindegewebiger Umwandlung begriffen, mit gleichzeitiger Kapselverdickung. In den Kapselräumen neben vereinzelten abgestoßenen Endothelien mit körnigem, gequollenem Protoplasma spärlich fädig-körnige, mit Eosin mattrosa gefärbte Massen; ganz vereinzelt isolierte Pigment-

bröckchen. Erythrocyten frei im Kapselraum (Kunstprodukt?). Daneben ganz selten kern- und strukturlose, braungelb imbibierte und gekörnte, nicht mehr zu identifizierende Gebilde. An den Stellen, an denen sich dieselben finden, fehlt die Kapselmembran (evtl. beim Bearbeiten des Materials hineingedrängte, nekrotische Epithelien der umgebenden tubuli contorti?). Die Epithelien der gewundenen Kanälchen zum großen Teil kern- und strukturlos, teilweise von der Membrana propria gelöst, zu Klumpen zusammengeballt im Lumen liegend, das Zellprotoplasma durchsetzt mit heller und dunkler gelbbraunen Körnchen, Schollen und Klumpen; nirgends Krystalle. Daneben der Membran noch aufsitzende Epithelien mit gut erhaltenem Kern, trübem, gequollenem, mit dem gleichen Farbstoff beladenem Protoplasma. In anderen Bezirken herrschen die noch gut erhaltenen Kanälchenepithelien vor. Das teils in Körnern und Schollen, teils amorph in den Zellen und nekrotischen Massen abgelagerte Pigment ist dunkler und weniger leuchtend als das ungefärbte Hämoglobin der intra- und extravasalen Erythrocyten. Die Epithelien der Schaltstücke und Schleifen sind zum weitaus größten Teil erhalten, mit gut gefärbtem und strukturiertem Protoplasma und Kern. Auch in diesen Zellen das gleiche Pigment, jedoch in geringerem Maße. Einige Zellen sind durch die Pigmentanhäufung stark vergrößert, so daß sie knopfförmig in das Lumen vorspringen. Die Pigmentmassen sind diffus, ohne bestimmte Beziehungen zum Kern in der Zelle gelagert und drängen den Kern lumenwärts. In den Lumina selbst kein freies Pigment, Pigment- oder Hämoglobinzyylinder, nur spärliche Zylinder von Eiweiß und einzelne Zellen und Zellverbände mit und ohne Pigment. Im Protoplasma der gut erhaltenen Zellen neben dem Pigment noch Vakuolen verschiedener Größe (Fetteinlagerung).

Das Mark zeigt geringe Bindegewebsvermehrung, starke Gefäßinjektion, jedoch keine Blutungen. Nur ganz vereinzelt in den Epithelien der Tubuli recti spärliche Pigmentkörner.

*Ungefärbter Schnitt* (in Glycerin): Goldgelb bis dunkelbraun mattaufglänzende Körner, Tropfen und Schollen, wie auch klumpige, gestaltlose Massen in den Epithelien, besonders der gewundenen Kanälchen.

*Methylenblau*: Pigment dunkelgrünblau, mit braunem Farbton untermischt. Erythrocyten matt grünlich-blau.

*Neutralrot*: Pigment braunrot, mit starkem Glanz. Erythrocyten mehr nach rot hinüberspielend.

*Pappenheims panoptische Färbung*: Das Pigment hebt sich dunkelgrün, zum Teil grünbraun von dem matt eosingefärbten Zellprotoplasma gut ab.

*Sudan III*: In den Epithelien der gewundenen Kanälchen, vorwiegend den noch gut erhaltenen, neben braunen Pigmentmassen ganz spärlich rote Granula und Tropfen, reichlicher in den Zellen der Schaltstücke und Schleifen.

*Niobläusulfat*: Pigment dunkelblaugrün, ins bräunliche hinüberspielend.

*Reaktion nach Ciaccio*: Pigmentmassen in den Epithelien der gewundenen Kanälchen braun, glänzend, dazwischen ganz spärlich matt sudan gefärbte Tropfen. In den Zellen der Schleifen und Schaltstücke neben körnigem Pigment reichlich sudanpositive Körnchen, Tropfen und Hüllen.

*Hämoglobin-Reaktion nach Lepehne* (Benzidin, Vorfärbung mit Eosin; Kernfärbung mit Hämalaun): Das Hämoglobin hebt sich durch seinen rotbraunen, glänzenden Farbton deutlich von dem stumpfen, braunen Pigment ab. Vereinzelt in den Zellen neben dem Pigment Tropfen und Scheiben mit deutlicher Hämoglobin-Reaktion. Daneben solche von mehr braunem Farbton, in Übergängen bis zur Farbe des körnigen und amorphen Pigments. Die intraepithelialen Erythrocyten und Hämoglobintropfen liegen meist einzeln, zuweilen zu mehreren verschmolzen.

*Reaktion (Gmelin) mit konzentrierter Schwefelsäure und rauchender Salpetersäure*: Das Pigment bleibt unverändert braun.

*Eisenreaktion nach Quincke, Perls und Turnbull:* Das Pigment verhält sich völlig refraktär. Nirgends auch nur Spuren von Blaufärbung. Vorbehandlung mit 2 proz. Oxalsäure (*Seyfarth*) ändert an dem Resultat nichts.

*Chemische Reaktionen am Schnitt.*

Wasser (auch in kochendem)	ungelöst
Essigsäure 2%	ungelöst, etwas abgeblaßt
Essigsäure 2% + Alkohol	zum Teil gelöst
Eisessig	zum Teil gelöst
Eisessig + Alkohol	zum Teil gelöst
Oxalsäure 2%	zum großen Teil gelöst
Oxalsäure 2% + Alkohol	fast völlig gelöst
Schwefelsäure 5%	zum Teil gelöst
Schwefelsäure 5% + Alkohol	fast gelöst
Salpetersäure 5%	wenig gelöst, etwas abgeblaßt
Salpetersäure 5% + Alkohol	zum größten Teil gelöst
Salzsäure 1%	ungelöst
Salzsäurealkohol 3%	fast vollkommen gelöst
Kalilauge 2%	zum größten Teil gelöst
Natronlauge (normal), heiß	gelöst
Salmiakgeist	zum größten Teil gelöst
Alkohol, absolut, kalt	unverändert
Alkohol, absolut, heiß	unverändert
Methylalkohol	unverändert
Chloroform, kalt	unverändert
Chloroform, heiß	etwas abgeblaßt
Arg. nitric. 2%	keine Reaktion
Hydrog. peroxyd 4%	unverändert

Wir haben das Bild einer in allen Teilen schwer veränderten Niere. Neben multiplen interstitiellen Blutungen, entzündlichen Infiltraten im stark vermehrten Bindegewebe, sklerotischer Veränderung der Gefäße, vor allem stärkste Beteiligung des gesamten Parenchyms, weniger der Schaltstücke und Schleifen, als besonders der gewundenen Kanälchen, welch letztere durch die starke Braufärbung ihrer Epithelien sofort in die Augen springen: „Es wird das ganze System der Hauptstücke gleichsam von der Natur selbst gefärbt“. In den Kanälchen selbst mit Ausnahme nekrotischer Zellhaufen und vereinzelter Eiweißzylinder keine pathologischen Bestandteile.

Der Deutung des intraepithelialen Pigments suchte ich durch Prüfung seiner morphologischen, färberischen, histochemischen und chemischen Eigenschaften nahezukommen.

Morphologisch wie auch färberisch bot das Pigment keine Sonderheiten und wich in nichts von den Pigmenten ab, die bisher bei den mit der Ablagerung hämatogener Farbstoffe einhergehenden Krankheitsformen beschrieben wurden. Die goldgelben bis dunkelbraunen, matt glänzenden Körner, Tröpfchen, Schollen und amorphen Klumpen blieben bei den üblichen Färbemethoden (Hämatox.-Eosin, v. Gieson) unverändert, nahmen jedoch mit blauen Farbstoffen (Methylenblau, Nilblau-

sulfat) einen dunkelgrünblauen bis braunblauen Farbton an, ein Verhalten, das nicht als Reaktion aufzufassen, sondern durch Farbaddition von braun und blau zu erklären ist.

Das nur spärlich vorhandene, mit Nilblausulfat blau tingierte Fett wurde neben den grünblauen Pigmentmassen kaum sichtbar. Mit Neutralrot zeigte das Pigment stark glänzende, braunrote Farbe.

Die histochemische Prüfung ergab negatives Verhalten gegenüber Fett- und Lipoideaktionen. Die im Hinblick auf die vermutlich hämoglobogene Natur des Pigments mit allen Variationen vorgenommenen Eisenreaktionen zeigten nur negative Resultate: es zeigten sich nirgends auch nur Spuren einer Blaufärbung. Bei der Vornahme der kombinierten Schwefelammonium-Berlinerblaureaktion hielt ich mich genau an die Angaben *Huecks*, so daß der von ihm erhobene Vorwurf, es sei der negative Ausfall in solchen Fällen auf fehlerhafte Ausführung der Reaktion zurückzuführen, nicht stichhaltig ist.

Die für das Hämatoidin charakteristische Gmelinsche Farbreaktion gelang nicht.

Klare Übersichtsbilder gab die zuerst von *Lepehne* angewandte Methode zur Darstellung der Erythrocyten und des freien Hämoglobins. Das Pigment selbst blieb unverändert, die hämoglobinhaltigen Gebilde hoben sich durch ihr färberisches Verhalten deutlich dagegen ab, wodurch die Feststellung der im Parenchym von Pigmentmassen fast verdeckten vereinzelten Erythrocyten, Hämoglobintröpfchen- und Scheiben erst ermöglicht wurde, und zwar ließen sich alle Farbschattierungen feststellen, von leuchtendem Braunrot über rotbraun bis zum rötlichbraun, schließlich in das Braun des Pigments übergehend.

Die am Schnitt vorgenommenen chemischen Prüfungen des Pigments (s. Tab.) gaben nur, da färberische Reaktion oder Ausfällung in bestimmten Formen (Krystallisation) nicht nachweisbar wurden, Auskunft über die mehr oder minder starke Löslichkeit, resp. Bleichung des Farbstoffes in bestimmten Reagenzien. Er erwies sich als löslich in anorganischen und organischen Säuren, besonders alkoholischen, noch stärker löslich in Alkalien. Der von *Hueck* vertretenen Meinung, daß es sich bei Einwirkung der Kalilauge nicht um einen Lösungsvorgang handle, sondern um ein Lockern, Auseinandersprengen und dadurch Unsichtbarwerden des Pigments, kann ich nicht beistimmen. Wenn man von der Quellung des gesamten Gewebes durch die Laugenwirkung absieht, war ein Unterschied in der Struktur des Epithelprotoplasmas nach Lösung des Pigments, gleichgültig ob in Säuren oder Alkalien, nicht festzustellen. Fettlösungsmittel waren unwirksam. Hydrogen wirkte nicht bleichend, Argent. nitric. nicht schwärzend.

Eine von Herrn Dr. *Landsberg* (Krankenhaus Neukölln) freundlicherweise vorgenommene quantitative Eisenbestimmung der Nierenrinde

(durch Veraschung) ergab Vermehrung des Eisengehalts. Natürlich kann es sich nur um einen annähernden Wert handeln. Die Untersuchung mußte an formalingehärtetem, stark bluthaltigem Material, welches noch dazu nur in sehr geringer Menge zur Verfügung stand, vorgenommen werden. Immerhin kann mit Bestimmtheit gesagt werden, daß gegenüber den Durchschnittswerten, die bei Vergleichsobjekten unter den gleichen Bedingungen gewonnen wurden, der Eisengehalt hier auf über das Doppelte erhöht war.

Fassen wir die gesamten Untersuchungsergebnisse zusammen, so haben wir ein intraepithelial gelagertes, braunes, körniges, mit größter Wahrscheinlichkeit eisenhaltiges Pigment von negativem histochemischem Verhalten gegenüber Fett- und Eisenreagentien, löslich in alkoholischen Säuren und in Alkalien, unlöslich in Fettlösungsmitteln, reaktionslos gegen Hydrogen und Argent. nitric.

Zieht man in Erwagung, daß die Niere das einzige pigmentierte Organ war, so kommt ein extrarenaler Ursprung des Pigments wohl kaum in Frage. Auch über seine Hämoglobinogenese dürfte angesichts der multiplen Hämorrhagien im Nierengewebe nur eine Meinung herrschen, obschon bisher bei den doch so häufigen Blutungen in das Niereninterstitium über den Befund von Pigmenten im Parenchym meines Wissens nie berichtet wird (*Hess, Frank, Rössle, Lebedeff, Löhlein u. a.*), und auch *Kaufmann* nur das Auftreten von Pigment im Zwischengewebe erwähnt.

Schon *Rössle* betont, daß es durch Einwirkung von Toxinen zu schwerer, bis zum Untergang der Capillarwände führender Schädigung der Blutgefäße kommen kann. In diesem Fall, wo der Tod durch eine bösartige Geschwulst verursacht wurde, und sonst keinerlei Anhaltspunkte für die Niere schädigende Einflüsse (evtl. als toxisches Agens wirkende Medikamente [*Günther*]) auffindbar waren, ist die Annahme einer durch endogene Toxinbildung verursachten Veränderung der Capillarendothelien mit nachfolgendem Massendurchtritt von Erythrocyten berechtigt, zumal als begünstigendes Moment noch eine starke, lokale Stauung hinzukommt. Allem Anschein nach wurden die frei im Gewebe liegenden, roten Blutkörperchen von dem Nierenparenchym aufgenommen und dort zu Pigment verarbeitet, eine paradox anmutende Vorstellung, wenn man an die sekretorische Funktion der hier gerade im allerstärksten Maße an der Phagocytose beteiligten Zellen der gewundenen Kanälchen denkt. Nun ist überhaupt die Erythrocyten-Phagocytose durch Parenchymzellen eine äußerst seltene Erscheinung — war sie doch nach den aus dem Jahre 1907 stammenden Angaben von *Rössle* zu jener Zeit noch kaum beim Menschen beobachtet worden —, aber der einwandfreie Befund roter Blutkörperchen, hämoglobinhaltiger Tropfen, und alle Übergänge bis zum Pigment zeigender Gebilde in den

Epithelien läßt keine andere Deutung zu. Auch *Suzuki*, dessen Nierenbefunde bei experimenteller Erzeugung von Hydronephrose im ganzen gewisse Ähnlichkeit mit den hier geschilderten Verhältnissen darbieten, berichtet neben sonstigen Veränderungen der Parenchymzellen auch über scheinbar phagocytierte (aus dem in diesem Falle in das Kanälchen-System ergossenen Blut stammende) Blutkörperchen und Blutkörperchenschatten, die alle Umbildungsstufen bis zu fertigem Pigment aufweisen. Dies letztere Moment fehlt bei der von *Rössle* beschriebenen, einen Fall von Pigmentcirrhose zugehörenden Niere: sie zeigt nur reichlich Erythrocyten in den mehr oder weniger nekrotischen Epithelien, ohne daß an irgend einer Stelle etwas wie eine Verarbeitung zu Pigment bemerkbar wird; „es scheint, daß die meisten Nierenepithelien bei diesem Vorgang zugrunde gehen“, vielleicht so schnell, daß es nicht mehr zur Pigmentbildung kommen kann. Auch in unserem Fall haben wir einen großen Teil zerstörter, möglichenfalls durch postmortale Vorgänge noch schwerer veränderter Epithelien; aber da die nekrotischen Zellen vollgepfropft sind mit dem gleichen Pigment, das sich auch in den gut erhaltenen findet, möchte ich an der geschilderten Art der vermutlichen Pigmentbildung festhalten, zumal sich ja nach den Befunden eine Erörterung über die Möglichkeit einer postmortalen, resp. kadaverösen Entstehung erübrigt. Auch die Einwirkung der zur Fixierung benutzten Formalinlösung kommt nicht in Frage; neben den Massen hämatogenen Pigments hat sich noch spärlich ein deutlich von diesem zu trennendes Formalinpigment niedergeschlagen.

Zwar besteht nach den Worten von *Lubarsch* jetzt „eine gewisse Neigung, nur noch die Pigmente als hämoglobinogen anzuerkennen, die entweder in charakteristischen Krystallformen auftreten (Hämatoidin, Hämatin) oder positiven Ausfall der Eisenreaktion geben.“ Dennoch möchte ich von der Meinung, daß wir es mit einem hämoglobinogenen Pigment zu tun haben, nicht abgehen, und es ist somit nur die Frage zu erörtern: kann man es einem der bekannten Blutpigmente angliedern, oder steht es zum mindesten einem von ihnen verwandtschaftlich nahe?

Das Hämatoporphyrin, eines der selteneren Hämoglobinderivate, dürfte von vornherein ausscheiden, mit Rücksicht auf sein Verhalten (*Günther, Hueck*) in den ganz wenigen Fällen, wo es sich als chemisch eisenfreier Körper in der Niere ablagerte, in Form braunroter Körner und Schollen, die mit rauchender Salpetersäure eine der *Gmelinschen* Reaktion des Bilirubin ähnliche Reaktion gaben und sich als löslich in Säuren, Alkalien und Alkohol erwiesen.

Es wäre weiter das Hämatoidin zu berücksichtigen, das, gewöhnlich in Krystallen frei im Gewebe liegend, sich gelegentlich auch einmal innerhalb der Zellen als gelbrote bis braune Körner präsentieren kann. Das

eisenfreie Hämatoidin ist charakterisiert durch seine Reaktionsfähigkeit auf konzentrierte Schwefelsäure und rauchende Salpetersäure, seine leichte Löslichkeit in Chloroform und Grünfärbung durch Hydrogen, kommt somit auch nicht in Frage.

Das eisenfreie Hämofuscin, das in seiner Entstehung nach *Lubarsch* auf eine spezifische Tätigkeit der glatten Muskelzellen zurückgeführt werden kann und daher in der glatten Muskulatur, aber auch im Bindegewebe anzutreffen ist (*Rössle*), braucht kaum in den Kreis der Betrachtung gezogen zu werden.

Es bleibt also nur noch das Hämosiderin. Alle bisher beim Menschen in den Epithelien der gewundenen Kanälchen aufgefundenen braunen Körner waren nach *Hueck* nachweislich Hämosiderin. Vergegenwärtigen wir uns die gewonnenen Untersuchungsergebnisse: es ist ein Pigment vorhanden, das bezüglich Lokalisation und Morphologie, wie auch chemisch kaum abweicht von den bekannten Eigenschaften des Hämosiderins, aber nicht dessen charakteristisches Merkmal, die positive histochemische Eisenreaktion besitzt, trotzdem die chemische Analyse Vorhandensein von Eisen ergab. Dies eigenartige Verhalten drängt sich naturgemäß in den Mittelpunkt der Fragestellung: um was für ein Pigment handelt es sich? Haben wir es mit Hämosiderin zu tun, das, eine einheitliche Auffassung des Pigmentbildungsprozesses vorausgesetzt (*Perls, Dürck, Schmaus, Arnold*), sich soeben in dem scheinbar eisenfreien Übergangszustand zum Hämatoidin befindet? eine Hypothese, die *Neumann* wegen des bei Blutungen nachweislich gleichzeitigen oder zeitlich früheren Auftretens von Hämatoidin ablehnt, desgl. *Hueck*, der auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schluß kommt, daß niemals ein Pigment in das andere übergehe. Die von *M. B. Schmidt* bei seinen Versuchen beobachtete Erscheinung der anfangs fehlenden Eisenreaktion im Gewebe bei sicher hæmoglobinogenem Pigment, die Übergangsbilder, das Nebeneinander von eisenpositiven und -negativen Pigmentkörnchen in bestimmten Stadien der Pigmentbildung ließen ihn dies Phänomen durch stufenweise Entwicklung des Hämosiderins zu erklären versuchen: von einer eisenfreien (d. h. keine Eisenreaktion gebenden) Vorstufe über ein gewisses Maximum des nachweisbaren Eisens wieder zu eisennegativer Rückbildungsstufe, welche Anschauung in den wesentlichen Punkten auch von anderen Autoren (*Aschoff, Arnold*) angenommen wurde. Die von *Schmidt* angeführten sog. „Übergänge“ deutet *Hueck* von seinem schroff entgegengesetzten Standpunkt aus als die Bindung zweier chemisch völlig differenter Stoffe an das gleiche morphologische Substrat (im Sinne *Arnolds*). Nach ihm kann ein Pigment, das zwar die geschilderten Eigenschaften besitzt, aber keine Eisenreaktion gibt, niemals identisch sein mit Hämosiderin; das im Gewebe vorhandene Eisen sei von einer bestimmten, geringen Menge an histo-

chemisch stets nachweisbar, und zwar korrespondiere Stärke der Reaktion und Eisengehalt. Auch gestatte ein völliges Versagen der Reaktion noch keinen Rückschluß auf die chemische Struktur des eisenhaltigen Moleküls, sondern nur auf die zu geringe Menge des anwesenden Eisens, die dann unterhalb der Grenze der Reaktionsbreite liege. Wohl kann es zu einem allmählichen (bei der Umwandlung anämischer Milzinfarkte beobachteten) Schwinden des Eisens und damit Nachlassen der Eisenreaktion kommen; aber Hand in Hand damit geht eine Abblässung der natürlichen (d. h. braunen) Farben der Eisenkörner. Demnach müßten sich also, wenn man den Gedankengang *Huecks* weiter verfolgt, bei völligem Versagen einer Eisenreaktion überhaupt keine gefärbten Eisenkörner, also keine Pigmente mehr im Gewebe finden. *Hueck* spricht dann von ungefärbten „Eisenalbuminaten“, für die er dennoch den Namen „Hämosiderin“ beizubehalten wünscht. Schließlich besagt die Bezeichnung ja auch weiter nichts, als daß es sich um eine hämoglobingene Substanz handelt, die in irgend einer Form Eisen enthält. Aber wenn man auch mit *Meyer* und *Aschoff* das Hämosiderin als einen chemisch nicht einheitlichen Körper ansieht, so müßte man doch mit Rücksicht auf den Sprachgebrauch, der unter Hämosiderin nun einmal das durch die Definition *Neumanns* gekennzeichnete Pigment versteht, nach einem anderen Namen suchen für ein eisenhaltiges, histochemisch dennoch eisennegatives Blutderivat. *Um jeden Irrtum zu vermeiden, lehne ich daher für das von mir beschriebene, trotz fehlender Eisenreaktion überall gleichmäßig braun gefärbte Pigment die Bezeichnung „Hämosiderin“ ab*; bis einmal die Beweisführung möglich ist, daß es sich doch um eine beim Abbau des Hämoglobins entstandene Zwischenstufe handelt, die bei weiterer Entwicklung zum Hämosiderin geführt hätte. Eine zweite Möglichkeit wäre noch zu erwähnen: daß wohl die molekulare Zusammensetzung, nicht aber die molekulare Struktur dem Hämosiderin entspricht; daß es sich also um einen isomeren Körper handelt, und die Lagerung des Eisenmoleküls eine Reaktion innerhalb der Verbindung nicht zuläßt, wohl aber nach Zerstörung des Gesamt moleküls (bei der Veraschung). Es könnte auch, da ja Kolloide bei Eintritt einer Reaktion eine große Rolle spielen (*Abderhalden*), wohl eine Reaktion stattgefunden haben, der Niederschlag aber nicht zur Beobachtung kommen, weil das Kolloid infolge seiner großen inneren Reibung die Beweglichkeit der einzelnen Teilchen so vermindert, daß sie nicht zu größeren Komplexen zusammentreten können. Auch *Lubarsch* vertritt heute die Anschauung, daß es sich um noch ungeklärte biochemische Vorgänge handeln müsse, daß „sowohl besondere Zelltätigkeiten wie besondere Beimischungen (vielleicht lipoide Stoffe) und Fermentwirkungen“ an dem negativen Ausfall der Reaktion Schuld sein können.

### Zusammenfassung.

Bei einem Fall von Parotisendotheliom wurde in den Nieren neben anderen schweren Veränderungen ausgedehnte Pigmentation des gesamten Parenchyms festgestellt.

Das mit größter Wahrscheinlichkeit als hämatogen anzusprechende, goldgelbe bis braune, körnige und amorphe Pigment verhielt sich morphologisch und chemisch wie Hämosiderin, wich jedoch durch negativen Ausfall der histochemischen Eisenreaktion wesentlich von ihm ab.

Da chemisch Vermehrung des Eisengehaltes im Nierengewebe festgestellt werden konnte, so ist das Pigment als eisenhaltiges, dem Hämosiderin jedenfalls nahestehendes Blutderivat anzusehen. Für den negativen Ausfall der Eisenreaktion im Gewebe müssen noch unbekannte biochemische Verhältnisse resp. Vorgänge als Erklärung herangezogen werden.

### Literaturverzeichnis.

- Afanassiew*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **98**, 460. 1884. — *Albrecht*, Zeitschr. f. Heilk. **23**, 366. — *Arnold*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **190**, 134. 1909. — *Aschoff*, Lehrbuch der Pathologie 1919. — *Bittorf*, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 1775. — *Christomanos*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **156**, 582. 1899. — *Fahr*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **223**, 193. 1907; Lubarsch u. Ostertag Ergebni. **19** (I), 26. — *Fischer*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **49**, 34. 1910. — *Fraenkel*, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 842; 1889, S. 22. — *Günther*, Lubarsch u. Ostertag Ergebni. **20** (I), 608. 1922. — *Hansemann*, Berl. klin. Wochenschr. **29**, 660. 1892. — *Heile*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **160**, 148. 1900. — *Hess*, Zeitschr. f. klin. Med. **83**, 112. — *Hintze*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **139**, 459. 1895. — *Hueck*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **54**, 68. 1912. — *Ingier*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **51**, 199. 1911. — *Kaufmann*, Lehrbuch. Auflage 1922. — *Kleinschmidt*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **28**, 73. 1922. — *Koller*, Wien. klin. Wochenschr. 1911, S. 636. — *Lehnert*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **54**, 443. 1912. — *Lepehne*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **64**, 55. 1918; **65**, 163. 1919. — *Löffler*, Korresp.-Blatt d. Schweiz. Ärzte **49**, 1871. 1919. — *Löhlein*, Med. Klinik 1910, S. 374; Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **63**, 570. 1917. — *Lubarsch*, Berl. klin. Wochenschr. 1917, S. 65. — *Maass*, Arch. f. mikroskop. Anat. **34**, 452. 1889. — *Meyer*, Ascher-Spiros Ergebni. **55** (I), 722. 1906. — *Neumann*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **177**, 401. 1904; **161**, 422. 1900; **111**, 25. 1888. — *Oberndorfer*, Lubarsch u. Ostertag Ergebni. **12** (I), 460; **19** (II). — *Oppenheimer*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **106**, 515. 1889. — *Pick*, Berl. klin. Wochenschr. 1906, S. 477. — *Policard*, Rev. générale d'histolog. **3**, 307. 1908. — *Ponfick*, Berl. klin. Wochenschr. 1883, S. 389; Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **49**, 34. 1910. — *Poulsen*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **48**, 346. 1910. — *Preiswerk*, Über allgemeine Hämochromatose. Inaug.-Diss. Basel 1905. — *Quincke*, Arch. f. klin. Med. **27**, 271. 1888. — *Ribbert*, Bibliotheca medica C., Heft 4. 1893. — *Rössle*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **41**, 181. 1907; Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1906, S. 157. — *Schmey*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **12**,

218. 1913. — *Schmidt, M. B.*, Lubarsch u. Ostertag Ergebni. **3** (I), 542. 1896; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **115**, 897. 1889; **163**, 151. 1901; Verhandl. d. dtscr. pathol. Ges. 1908, S. 271; Lubarsch u. Ostertag Ergebni. 1895. — *Schreyer*; Zeitschr. f. Pathol. **15**, 333. 1914. — *Schuppisser*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**, 720. 1922. — *Segawa*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **58**, 1. 1974. — *Seyfarth*, Verhandl. d. dtscr. pathol. Ges. **18**, 303. 1921. — *Simmonds* Berl. klin. Wochenschr. 1909, S. 531. — *Stieda*, Centralbl. f. Pathol. **4**, 321. 1893. — *Sträter*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **218**, I. 1914. — *Suzuki*, Morphologie der Nierensekretion. Fischer, Jena 1912. — *Ulrich*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **9**, 423. — *Virchow*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **1**, 379. 1847. — Verwaltungsbericht für den städt'schen Schlachthof der Stadt Magdeburg 1901/1902, S. 144.
-