

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität zu Saratow.  
Direktor: Prof. P. P. Sabolotnow.)

## Die chemische Natur des Malariapigments und seine Stellung in der Gruppe Hämoglobinogener Pigmente.

Von

**M. Kósa,**

Assistent des Instituts.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. April 1925.)

Die Frage nach der Natur des Malariapigments und besonders nach seinem Eisengehalt ist in neuerer Zeit öfters Gegenstand der Erörterung gewesen (*Hueck, Seyfarth, Mayer*), daß es nicht nötig ist, auf einzelne Angabe des Schrifttums näher einzugehen; nur darauf sei hingewiesen, daß die Frage dadurch stark erschwert wird, daß die Hauptlagerungsstätte des Malariapigments die Reticulumendothelien der Milz, Leber und anderer Organe gleichzeitig bei dieser Erkrankung auch meist reichlich Hämosiderin enthalten (*Stieda, Nikiforow, Tschistowitsch* u. a.).

Die Frage von dem Eisengehalt des Malariapigments (Mp.), dessen chemische Natur, sein Schicksal im Organismus — das sind die Aufgaben, die wir in dieser Arbeit zu lösen versucht haben.

Das Material unserer Untersuchungen bilden malariapigmenthaltigen Organe (Milz, Knochenmark, Leber, Gehirn), die wir bei Sektionen im Saratower Pathologisch-anatomischen Institut im Laufe des akademischen Jahres 1923/24 erhalten haben.

Unter den 12 Fällen, die uns das Material geliefert haben, wurden in 9 Fällen klinisch Malariaanfälle bis zum Zeitpunkt des Todes beobachtet. Nach der Art des Erregers sind sie in folgender Weise zu ordnen: 5 Fälle von *Mal. tropica* (S.S. Nr. 62, 64, 77, 85, 1923; S. Nr. 50, 1924), 2 Fälle von *Mal. tertiana* (S. Nr. 90, 1923; S. Nr. 3, 1924), 1 Fall von *Mal. quartana* (S. Nr. 87, 1923) und 1 Fall von gemischter Infektion — *Mal. tertiana* + *Mal. quartana* (S. Nr. 52, 1924). In 3 Fällen, in denen keine klinische Erscheinungen von Malaria (auch keine Parasiten im Blut) in den letzten 6—8 Lebensmonaten vorhanden waren, wurde bei der Sektion die sog. malarische Lebercirrhose festgestellt (S. Nr. 16, 1923; S. Nr. 22, 74, 1924). Neben diesem Material haben wir

noch einige im Museum des Instituts mehr als 5 Jahre aufbewahrten Organe untersucht sowie auch Schnitte von Celloidinblöcken, welche letztere vor 7 Jahren angefertigt waren. Dabei konnten wir etwaige Veränderungen in den Eigenschaften des Pigments unter dem Einfluß langdauernder Konservierung nicht entdecken.

Obendrein haben wir für die Untersuchung von endo- und ektoglobulärem Pigment Ausstrichpräparate und dicke Tropfen aus dem Blute von 15 Malariakranken (mit verschiedenen Parasitenarten) benutzt im ganzen mehr als 100 Präparate. Die histologischen Schnitte wurden mittels Gefriermikrotom angefertigt sowie aus Paraffin- und Celloidinblöcken.

Für spektroskopische Untersuchungen wurden die kleingeschnittenen Organstückchen zunächst für einige Stunden in schwach durch Essigsäure angesäuertes destilliertes Wasser gelegt, sodann ausgewaschen und in eine konzentrierte Ätzkalilösung für 1—2 Stunden übergeführt. Das Filtrat wurde durch Alkohol 2—3fach verdünnt. Es wurden parallel die Spektren von Lösungen aus einem pigmenthaltigen Organ und die von Lösungen aus einem pigmentfreien Organ studiert. Auf solche Weise wurden bestimmt Spektren aus zwei malarischen Milzen und zwei malarischen Gehirnen.

Bei der Bewertung von spektroskopischen Ergebnissen muß man im Auge behalten, daß im Spektrum einer alkoholisch-alkalischen Lösung von Mp. wir nur verschwommene, schwache Absorptionsstreifen bekommen, während sie vollkommen überzeugend beim Vergleich mit Spektren pigmentfreier Organe sind. Besonders überzeugend sind die Ergebnisse der Untersuchung von Pigmentlösungen aus dem Gehirn. Sie haben eine um so größere Bedeutung, als hier eben das noch unumwandelte Pigment gespeichert wird, in seiner endo- und ektoglobulären Form. Während die Lösungen aus nichtmalarischen Gehirnen gar keine Absorptionsstreifen im gelben Teil des Spektrums aufweisen, zeigen dies die Lösungen aus malarischem Gehirn immer. Der Absorptionsstreifen, welcher für die Mp.-Lösungen ständig ist, ist zwischen den Fraunhoferschen Linien *C* und *D* gelegen, auch auf das Gebiet jenseits von *D* übergreifend. Die Mitte dieses Absorptionsstreifens entspricht ungefähr der Zahl ( $\lambda$ ) = 600. Ihre Lage ist übrigens Schwankungen unterworfen. Im allgemeinen kann man sagen, daß das Spektrum alkoholisch-alkalischer Pigmentlösungen dem Spektrum einer solchen Hämatinlösung gleicht, und wie auch das letztere [*Hammarsten*<sup>30</sup>), *Zaleski*<sup>31</sup>)] muß es zu den verschwommenen und inkonstanten Spektren gezählt werden.

Das vergleichende Studium des Mp. an Ausstrichpräparaten und Bluttropfen, an Zupfpräparaten und Gewebsschnitten lassen einige Besonderheiten in Größe, Form, Färbung und Lichtbrechung zutage

treten, welche den verschiedenen Pigmentarten eigen sind. Für diese Ziele sind die Ausstrichpräparate am geeignetsten, in denen neben endo- und ektoglobulärem Pigment auch pigmenthaltige Monocyten vorhanden sind. Die für diese Studien geeigneten Bilder treffen wir an auf Schnitten aus Milz, Knochenmark und Leber.

Das in Parasiten und Erythrocyten eingeschlossene sowie das freie Pigment zeichnet sich durch hellere Färbung, Kleinheit seiner Ansammlungen, scharf umgrenzte Form, Glanz und doppelte Lichtbrechung

(das letztere inkonstant). Das in den Zellen des reticulo-endothelialen Systems sich befindliche Pigment ist im allgemeinen viel großklumpiger, hat eine dunklere Färbung, keinen Glanz, und nie zeigt es die doppelte Lichtbrechung.

Das endoglobuläre Pigment hat größtenteils die Form kurzer, an den Enden abgerundeter Stäbchen, deren längerer Durchmesser  $\frac{1}{4}$ – $2\mu$  groß ist. Manchmal unterscheidet sich der große Durchmesser von dem kurzen so wenig, daß die Stäb-

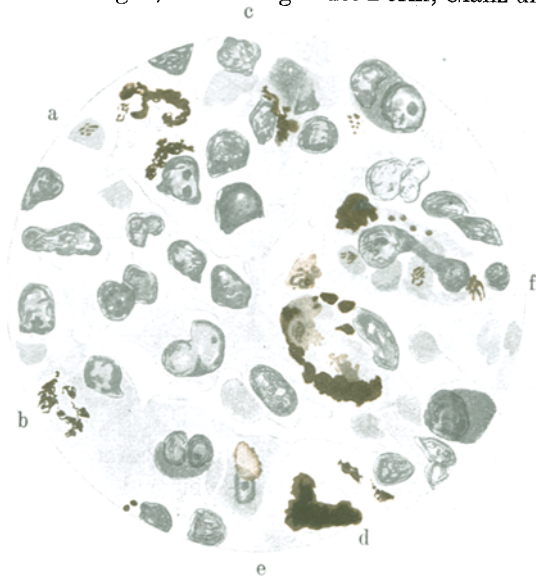


Abb. 1. Milz. Paraffinschnitt. Hämat.-Eosin. Zeiss Apochr. Obj. imm. 2, Komp. Okul. 8. Vergrößerung der Originalzeichnung 1000fach. Verschiedene Formen von Mp. a) Endoglob. Mp. in Erythrocyten; b) freies ektoglobulär. Mp.; c) erste Form (3a) des endocellul. Mp.; d) gewöhnliche (typische) Form endocell. Mp.; e) hämosiderinähnli. Mp.; f) Makrophagen mit Mp. von verschiedener Form.

chen das Aussehen von runden Körnchen bekommen. Solche Körnchen sehen infolge ihrer Kleinheit nur als Punkte aus, sogar bei der stärksten Vergrößerung, die das Mikroskop uns bietet. Die Körnchen von endoglobulärem Pigment, wenn sie in Häufchen vorkommen, kleben nicht miteinander zusammen: die Umrisse eines einzelnen Exemplars kann man immer gut verfolgen. Neben der Gleichmäßigkeit in der Färbung des ganzen Körnchens von farblos oder grau bis zu hellgelbbraun mit olivegrüner Abschattung ist ein verschieden starkes Glänzen zu verzeichnen. Die helleren Pigmentkörnchen haben einen stärkeren Glanz, die dunkleren — einen schwächeren (Abb. 1a).

Das ektoglobuläre Pigment hat dieselben Eigenschaften, doch begegnet man hier schon nicht selten einzelnen Körnchen unregelmäßiger

Form oder zusammengeschweißten Pigmenthäufchen, wodurch das Pigment ein dunkleres Aussehen bekommt. Es ist wahrscheinlich, daß die flüssigen Medien des Blutes auf die Pigmentkörnchen deformierend und agglutinierend wirken (Abb. 1b).

Im endo- und ektoglobulären Mp. kann man einige Besonderheiten bemerken, die dieser oder jener Art des Parasiten, seiner geschlechtlicher oder ungeschlechtlicher Form eigen ist. Im endocellulären Mp. verblassen und verschwinden diese Besonderheiten.

Das endocelluläre Mp., das sich im allgemeinen durch seine größeren Dimensionen, dunkle Färbung und Fehlen von Glanz auszeichnet, wechselt in diesen Eigenschaften beträchtlich in manchen Fällen.

Manchmal findet man in den Zellen des retikuloendothelialen Systems nur eine sehr spärliche Menge von Pigment, welches endo- und ektoglobulären Formen ähnelt (Abb. 1c).

Gewöhnlich in kleinen Mengen, in Fällen chronischer Malaria in beträchtlichen Mengen, treffen wir hier an Körnchen und Klümpchen helleren, braungelben Pigments, ohne Glanz, im Mittel 2—3  $\mu$  Durchmesser; größtenteils liegen sie als gesonderte Einheiten (Abb. 1e). Diese Art des Mp. zeichnet sich noch durch ihre relative Löslichkeit in wässrigen Säuren aus.

Die Hauptmasse endocellulären Mp. bilden Haufen von Pigmentklümpchen. Form und Größe der Klümpchen sind verschieden. Die Größe schwankt von 3—5  $\mu$  bis zu Riesengrößen von 30—40  $\mu$ . Bei starken Vergrößerungen kann man manchmal bemerken, daß die Pigmentklumpen aus einer großen Anzahl feiner Körnchen bestehen [vgl. *N. Jancso*<sup>32</sup>]. Die endocellulären Pigmentklümpchen sind dunkelbraun oder schwarz gefärbt, ohne Glanz (Abb. 1d). Nicht selten kann man in ein und derselben Zelle Mp. von oben genannten 3 Arten treffen.

Für das Studium des Pigments im polarisierten Licht ist die Benutzung von künstlicher Beleuchtung ratsam, obgleich auch bei Tageslicht man genügend klare Bilder bekommt. Im endocellulären Mp. haben wir niemals die doppelte Lichtbrechung sehen können. Ektoglobuläre Pigmentkörnchen weisen häufiger die doppelte Lichtbrechung auf als die endoglobulären. Unter den doppelt brechenden Körnchen leuchten nicht alle bei gekreuzten Prismen gleich stark. Hier beobachtet man, daß, je heller und glänzender das Körnchen, desto stärker seine doppelte Lichtbrechung ist. Offenbar sind die Farbenkomponente des Mp. und dessen optisch wirksame Substanz — verschiedene Individuen, welche im Pigmentmolekül in verschiedenem Qualitätsverhältnis zueinander sich befinden können. Dadurch sind wahrscheinlich die Meinungsverschiedenheiten in der Literatur in bezug auf die doppelte Lichtbrechung des Mp. zu erklären [*Schaudinn*<sup>4</sup>), *Kaiserling*<sup>15</sup>].

Auf Grund morphologischer Eigenschaften des Mp. kann man folgende Formen des letzteren unterscheiden:

1. das endoglobuläre Mp. — glänzende Stäbchen und Körnchen, gelbbraun mit grünlicher Nuance, welche nicht selten die doppelte Lichtbrechung zeigen (Abb. 1a);

2. das ektoglobuläre Mp. — ganz der vorigen Form ähnliche Stäbchen und Körnchen, manchmal Haufen; hier wird häufiger die doppelte Lichtbrechung beobachtet (Abb. 1b);

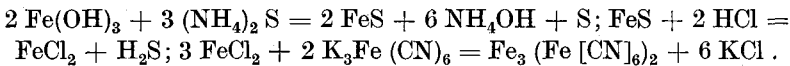
3. das endocelluläre Mp. hat 3 Unterarten:

a) sehr selten ist es den eben genannten Formen ähnlich (Abb. 1c);

b) gewöhnlich stellt die Hauptmasse von endocellulärem Pigment braune und schwarze Klumpen ohne Glanz vor, keine doppelte Lichtbrechung (Abb. 1d);

c) eine kleine Menge — in chronischen Krankheitsfällen ziemlich viel — von hellen gelbbraunen Klümpchen (1—4  $\mu$  Durchmesser) ohne Glanz und ohne doppelte Lichtbrechung (Abb. 1e).

*Hueck*<sup>16)</sup>, *Seyfarth*<sup>18)</sup> und *Mayer*<sup>17)</sup> haben bei ihren Untersuchungen über die Eisenreaktion von Mp. die modifizierte (Hueck'sche) Reaktion benutzt. Man verfährt bei dieser Reaktion wie folgt: die Schnitte werden der Wirkung von Schwefelammonium ausgesetzt, sodann führt man mit ihnen die Reaktion für Eisenoxydulverbinden aus. Den Gang der Reaktion kann man folgenderweise ausdrücken (schematisch):



Man geht von Eisenhydroxyd aus, in welcher Form man das Eisen in Hämosiderin vermutet [*Kunkel*<sup>33)</sup>, *Hueck*<sup>16)</sup>, *Michaelis*, *Oberzimmer* und *Wacker*<sup>34)</sup>]). Aus den Gleichungen ist zu ersehen, daß dieser chemische Vorgang ein Reduktionsvorgang ist. Aus dreiwertiger (Oxyd-) Verbindung wird das Eisen in eine zweiwertige (Oxydul-) Verbindung (Schwefeleisen) übergeführt. Das letztere wird durch Salzsäure als Eisenchlorür gelöst, welches mit Ferricyankalium Turnbullsblau gibt. Diese Modifikation gibt uns die Möglichkeit, viel mehr Eisen in den Schnitten zum Vorschein zu bringen, als es die üblichen Eisenoxydreaktionen (Perls'sche, Schneider'sche) zulassen. Diese Tatsache scheint in Widerspruch zu stehen zu den Angaben der analytischen Chemie über die größere Empfindlichkeit der Berlinerblaureaktion. *Hueck*<sup>16)</sup> selbst neigt dazu, die Vorteile seiner Modifikation gegenüber anderen, sonst üblichen Methoden durch den hier stattfindenden Reduktionsvorgang zu erklären. Es ist klar, daß das Eisen in einen

\*) Nach den neuesten Aufgaben von *W. Hueck*, *Hans Fischer* und *F. Reindel* befindet sich das Eisen des Hämosiderins in den Organen in der Oxydulstufe. *J. Oberzimmer* und *L. Wacker*<sup>34)</sup> glauben jedoch, daß es in den lebenden Geweben in Oxydverbindungen enthalten ist und nur postmortal eine Reduktion erleidet.

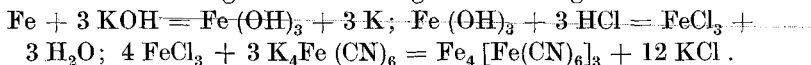
reaktionsfähigen Zustand übergeführt wird. Wenn wir den vorwiegend an Eiweiß gebundenen Zustand des Eisens im Organismus berücksichtigen sowie die Fähigkeit von Alkali ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ), das im Schwefelammonium zugegen ist, die Eiweißkomplexe zu lösen — so wird die Rolle vom Schwefelammonium in der Reaktion verständlich, auch abgesehen von seiner reduzierenden Wirkung.

Normalerweise befindet sich das Eisen im Organismus in Oxydverbindungen, die Hueck'sche Reaktion bringt also seine natürliche Valenz nicht zum Vorschein.

Das Schwefelammonium ist keine beständige Verbindung: schon einige Stunden nach dessen Bereitung fängt seine Zersetzung an, und nach 2—3 Wochen ist seine Kapazität als Reagens äußerst klein. Diese Unbeständigkeit bedingt auch eine Unbeständigkeit seiner Wirkung bei Reaktionen. Darum ist es ratsam, nur sogleich nach der Bereitung es zu gebrauchen, und jedenfalls nicht später als 3 Wochen nach Bereitung. Mayer<sup>17)</sup> weist darauf hin, daß die Zeit der vorbereitenden Wirkung von Schwefelammonium auf Schnitte schwankt von einigen Minuten bis zu 24 Stunden; diese Schwankungen beziehen sich nicht nur auf Objekte aus verschiedenen Fällen oder von verschiedener Einbettung (Paraffin, Celloidin, Gefrierschnitte), sondern auch auf Schnitte von ein und demselben Blocke.

In unserer Arbeit gebrauchten wir anfänglich die Hueck'sche Reaktion; sodann haben wir uns aber entschlossen, die Wirkung von ausschließlich einer Ammoniaklösung oder einer sonstigen Alkalilösung auf Schnitte zu prüfen, d. i. die Auflösung des eisenhaltigen Atomenkomplexes zu bewirken, ohne die Eisenreduktion zu benutzen. Abgesehen davon, glaubten wir auch, daß mittels Alkaliwirkung wir eine Eisenhydratverbindung bekommen können, d. i. eine dem Hämosiderin ähnliche Verbindung, welch letzteres, wie bekannt, konstant die üblichen Eisenreaktionen gibt. Dieser Gedankengang hat sich praktisch bewährt. In der Tat wird das Pigment durch Alkaliwirkung auf pigmenthaltige Schnitte gelöst und der nachfolgende Zusatz von der Mischung-Salzsäure mit Ferrocyankaliumlösung ergibt einen blauen Niederschlag Berlinerblau.

Wir haben als Mittel zur Auflösung von Mp. die Ätzkalilösung gewählt. Die Reaktion geht vor sich ungefähr wie folgt:



Freilich, eine mikrochemische Reaktion berechtigt uns noch nicht zu Schlüssen über die Art von Eisenbindung in einer chemischen Substanz [Abderhalden<sup>35)</sup>], jedoch, wenn wir die Ergebnisse der Auflösung von endocellulärem (eisenreaktionengebendem) Mp. einerseits, und von endo- und ektoglobulärem (sich lösendem, doch keine Eisenreaktionen zeig-

den) Mp. gegenüberstellen, ist es am natürlichsten, wenn wir eine verschiedene Struktur dieser Pigmente annehmen.

Indem wir vielfach den Vergleich ausführten von den nach Hueck bearbeiteten Schnitten und denen, wo wir die Reaktion auf die übliche Weise (nach Perls), jedoch mit vorangehender Auflösung des Pigments in 1 proz. Ätzkalilösung erhielten, konnten wir keine Vörzüge der ersten Methode sehen, weder in quantitativer Hinsicht noch in bezug auf die Deutlichkeit der Bilder. Die Beständigkeit von Ätzkali als Reagens ermöglicht das Zustandekommen von konstanteren und gleichartigeren Ergebnissen. Nachdem wir die Perls'sche Reaktion mit einer vorherigen Bearbeitung der Schnitte durch 3—5 proz. alkoholische Salzsäurelösung geprüft haben (*Charu Chandra Basu*), kamen wir zum Schlusse, daß sie den oben genannten Modifikationen wesentlich nachsteht.

Bei unserer Arbeit haben wir fast ausschließlich nach dem folgenden Rezept verfahren:

1. Einlegung der Schnitte für 10—12 Stunden in 1 proz. wässrige Salzsäurelösung oder 2 proz. Oxalsäurelösung (Auflösung des Hämosiderins).
2. Sorgfältiges Auswaschen in destilliertem Wasser.
3. In eine 1 proz. Kalilauge für 5—10 Minuten (Gefrier- und Paraffinschnitte für 3—7, Celloidinschnitte für 7—10 Minuten).
4. Auswaschen in destilliertem Wasser 1—2 Minuten.
5. Einlegung in eine Mischung von 1 proz. wässriger Salzsäure und 2 proz. Ferrocyankaliumlösung für 1—1½ Stunden.
6. Auswaschen in Wasser.
7. Nachfärbung der Kerne durch Lithioncarmin.
8. Wasser, Alkohol, Xylol, Kanadabalsam.

Beim Studium der Eisenreaktion im endocellulärem Mp. richteten wir unser Augenmerk hauptsächlich auf die zweite Form (3b), als die häufigste und typische. Die erste Form (3a) ist äußerst selten, und die dritte (3c) kann dem Einwand begegnen, daß ihre Angehörigkeit zu Mp. zweifelhaft sei.

Um uns persönlich von der positiven Eisenreaktion im Mp. zu überzeugen, studierten wir vorerst die Schnitte und führten sodann die Reaktion aus. Öfters wurde das ganze Verfahren auf dem Objektisch des Mikroskops ausgeführt, unter fortwährender Kontrolle des Auges. Auf solche Weise wurde mit voller Klarheit festgestellt, daß das dunkelbraune oder schwarze Pigment, z. B. das in den Sternzellen der Leber, im Endothel von Gehirncapillaren oder in den Makrophagen der Milzpulpe enthaltene — die Berlinerblaureaktion zeigt.

Um den Einwand zu widerlegen, die Reaktion könne ja auch durch Hämosiderin verursacht werden, kann man entweder das letztere mit Hilfe einer wässrigen Säurelösung (wie im Rezept) entfernen, oder die

Perls'sche Reaktion dem eigentlichen Verfahren vorausschicken, um das Hämosiderin hervortreten zu lassen. Mit Hilfe dieser Methode wird die Anwesenheit von Eisen im endocellulären Pigment bei sämtlichen Erregerarten mit voller Evidenz festgestellt. Neben den von *Seyfarth*<sup>18)</sup> und *Mayer*<sup>17)</sup> beschriebenen drei Reaktionstypen im endocellulären Mp. kann man noch einen vierten Typus beobachten, und zwar eine diffuse blaue oder hellblaue Färbung von Capillarwänden (im allgemeinen Gefäßwänden) und Capillarlichtungen, nach der völligen Auflösung des Pigments. Die anschaulichsten Bilder dieser Art liefern Celloidinschnitte.

Beim Studium von Reaktionstypen bei verschiedenen Graden von Pigmentauflösung bemerkt man, daß bei einer 3 Minuten dauernden Kalilaugewirkung in den Schnitten ein bestimmter Reaktionstypus vorherrscht, bei 5 Minuten Einwirkung ein anderer Typus, bei 7 Minuten Einwirkung ein dritter usw. Somit ist es leicht, eine Folge von Reaktionstypen aufzustellen, ja nach der Wirkungsdauer von Kalilauge.

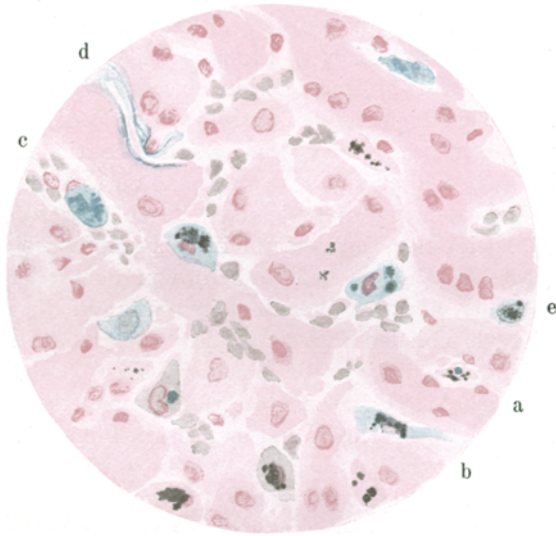


Abb. 2. Leber. Paraffinschnitt. Alkali, Perls'sche Eisenreaktion, Lithioncarmin. Zeiss. Apochr. Obj. imm. 2, Komp. Okul. 4. Vergrößerung der Originalzeichnung 500fach. Verschiedene Typen der Eisenreaktion im endocellulären Mp. a) Der erste, b) der zweite, c) der dritte, d) der vierte, e) der gemischte Typus.

1. Erster Typus ist die Umwandlung der braunen Mp.-Klumpen in dunkelgrüne (der Färbung nach einem Gemische von Tusche und Grün ähnliche) Gebilde (Abb. 2a). Die Reaktion kommt nur auf der Oberfläche des Mp. zustande.

2. Blauer Hof im Zellprotoplasma, in dessen Mitte wir braune, schwarze oder dunkelgrüne Pigmentklumpen sehen (Abb. 2b). Ein Teil des Pigments, der in den reaktionsfähigen Zustand übergeführt ist, diffundiert gänzlich (braunes Pigment) oder zum Teil in den Zellleib, wo er die Reaktion von Berlinerblau niederschlag gibt. Der häufigste Reaktionstypus.

3. Blauer oder grüner Hof in der Zelle, in dessen Mitte ein dunkelbrauner gelockerter Pigmentklumpen liegt, oder ein dunkelblauer



Tropfen, der von dem verschwundenen Pigment stammt (Abb. 2c). Das Pigmenteisen ist fast gänzlich in die Reaktion getreten.

4. Eine ununterbrochene blaue, hellblaue oder grüne Färbung von Endothelzellen, Capillarwänden und Capillarluminainhalt (Abb. 2d). Das Pigment hat sich vollständig aufgelöst, die eisenhaltige Lösung durchtränkt die angrenzenden Gewebe und wird durch die Reaktion mit Berlinerblau niederschlag zum Vorschein gebracht.

Es muß hier gesagt werden, daß im Sinne des Gelingens der Reaktion nicht alle Formen endocellulären Mp. von gleichem Werte sind. Während die erste Form (3a) keine Reaktion aufweist, gibt die zweite (3b) eine Reaktion bestimmt nach einem der genannten Typen, die dritte Form (3c) reagiert immer sehr leicht. In ein und derselben Zelle kann sich Pigment von verschiedener Form finden, und darum bekommen wir dann einen gemischten Reaktionstypus (Abb. 2e); manche Körnchen lösen sich nur auf, ohne zu reagieren, andere reagieren nach verschiedenen Typen, je nach ihrem Auflösungsgrade.

Es ist klar, daß wir nur in bezug auf ein einzelnes Pigmentkörnchen (sogar *nicht* Pigmentklumpen) von dem oder jenem Reaktionstypus sprechen können, und nicht in bezug auf die Zelle, welche gewöhnlich viel verschiedenartiges Mp. beherbergt. Von diesem Gesichtspunkte aus kann man die grüne Färbung (bei der Reaktion) sowohl der Klumpen als auch der diffusen Höfe durch eine Mischung von bräunlichgelber Färbung des gelösten und ungelösten Pigments mit der blauen Berlinerblaufarbe erklären.

Endocelluläres Pigment in Form von hellen gelbbraunen Klumpen (von der Form 3c) ist in bedeutender Menge in den Organen chronischer Malaria-kranker anzutreffen. Hier haben wir eine günstige Gelegenheit zum Studium der Beziehungen dieses Pigments zur Eisenreaktion. Schwache Wasserlösungen von Säuren bewirken einen beträchtlichen Rückgang der Pigmentmenge. Die Berlinerblaureaktion bekommt man schon nach einer längeren oder kürzeren Bearbeitung der Schnitte mit einer 1 proz. Salzsäurelösung. Dabei erhält man oft die Reaktion auch in den schwarzen Pigmentkörnchen. Es genügt eine 2—3 Minuten dauernde Einwirkung von 1 proz. Kalilauge, um fast das gesamte Pigment dieser Form (3c), eine positive Perls'sche Reaktion zeigen zu lassen.

Es ist also viel leichter, im endocellulären Mp. dritter Form (3c) die Eisenreaktion zu bekommen als in anderen Formen; darin ist diese dritte Pigmentform Hämosiderin ähnlich.

*Seyfarth*<sup>18)</sup> hat keine Eisenreaktion im endoglobulären Mp. bekommen. *Ed. Mayer*<sup>17)</sup> beobachtete nur an einem einzigen Gehirnschnitte unter zahlreichen anderen Schnitten (und nur an einer Stelle dieses Schnittes) in einem Capillargefäß die Bildung aus Mp. grünlicher

Körnchen und eines sie umgebenden blauen Hofes. In diesem Zusammenhang schrieb er: „Während das Eisen im endocellulären Mp. den reaktionsfähigen Zustände bereits nahe ist, läßt sich das Eisen im endoglobulären Pigment fast niemals zur Reaktion bringen“<sup>(17)</sup>.

Bei der Ausführung von Reaktion nach *Hueck* oder von jener mit Alkalien werden die Körnchen des endo- und ektoglobulären Pigments grünlichgelb gefärbt. Diese Färbung können wir kaum für einen positiven Ausfall der Reaktion halten, da die Erythrocyten dabei das Pigment an Helligkeit nur wenig übertreffen. Und doch muß das endo- und ektoglobuläre Pigment als eine frühere Stufe des endocellulären zweifellos Eisen enthalten. Die Alkalien, in denen das erstere ebenso löslich ist wie das letztere, führen es jedoch nicht in den reaktionsfähigen Zustand über. Offenbar ist hier das Eisen in einer festeren (hämoglobinähnlichen) organischen Bindung, oder aber ist sein physikalisch-chemischer Zustand ein anderer.

Die spektroskopische Ähnlichkeit von Mp. und Hämatin hat uns zum Gebrauch derjenigen Mittel veranlaßt, welche von den Chemikern zum Abspalten des Eisens von Hämatin benutzt werden. Wir bearbeiten die endo- und ektoglobuläre Pigment enthaltenden Schnitte mit eisiger Essigsäure bei 40° und mit konzentrierter Schwefelsäure bei Zimmertemperatur. Starkwirkende Reagentien beschädigen die Objekte, wenngleich das allgemeine Bild des Gewebes (Gefäße, Pigment) sich gut bewahrt und es immer gelingt, die Kerne gefärbt zu bekommen. Befriedigende Resultate ergeben nur die Gefrierschnitte, dagegen leiden die Ausstrichpräparate, Celloidinschnitte und die aufgeklebten Paraffinschnitte stark unter Einwirkung von Säuren.

Indem wir die übliche Eisenreaktion in bestimmten Zeitabständen ausführten, haben wir festgestellt, daß das endo- und ektoglobuläre Mp. bei Einwirkung von Eisessig nach 6—8stündigem Verweilen in der Säure zu reagieren anfängt, den Höhepunkt erreicht die Reaktion in der 10. bis 15. Stunde; mit Schwefelsäure — Anfang der Reaktion am 2. bis 3. Tage, Maximum 5. bis 6. Tag.

Hier beobachteten wir 3 Reaktionstypen:

1. die Umwandlung des Pigments in dunkelgrüne Körnchen (ähnlich dem Punkt 1 bei endocellulärem Pigment);
2. hellblaue Pigmentkörnchen in den Gefäßlumina und in dem die Gefäße umgebenden Gewebe;
3. blaue Färbung von pigmenthaltigen Gefäßwänden und sie umgebendem Gewebe in Gestalt eines blauen Ringes von verschiedener Weite.

Die letzte Reaktionsform ist die häufigste, was offensichtlich davon abhängt, daß das sehr langsam (viele Stunden und Tage lang) sich abspaltende Eisen allmählich in gelöstem Zustand in das die Gefäße

umgebende Gewebe wandert, wo es durch die Niederschlagsreaktion ermittelt wird. Das beständige Vorkommen dieser Erscheinung auf Schnitten aus malarischen Organen und ihr völliges Fehlen in nicht-pigmenthaltigen Organen gibt uns genügenden Grund, sie für eine positive Reaktion zu halten.

Überhaupt fällt die Reaktion bei ihrer Ausführung mit konzentrierten Säuren ungleichmäßig aus. Die anschaulichsten Bilder bekommt man in der Peripherie der Schnitte, weniger anschaulich sind sie in zentralen Teilen.

Unter den verschiedenen Hämatinen ist das „peptische“ Hämatin von *Zeyneks* bekannt<sup>36)</sup>; man bekommt es durch Magensaftwirkung auf Blut oder Erythrocyten. Dabei wird das Hämoglobin gespalten: das Eiweiß peptonisiert sich, das Hämatin wird in Gestalt eines unlöslichen Niederschlags erhalten. Falls die Verdauung längere Zeit anhält, verändert sich das Hämatin, indem es das Eisen abspaltet. Einige Autoren [*Zaleski*<sup>31)</sup>, *Zeynek*<sup>36)</sup>, *Kalmus*, *E.* u. a.] glauben, daß im peptischen Hämatin man fast ungeändert die Farbkomponente des Blutes bekomme.

Die in der Wissenschaft anerkannte Überzeugung, daß das Mp. aus Bluthämoglobin durch Einwirkung von proteolytischem Ferment der Plasmodien entsteht, bringt das Pigment in eine nahe Beziehung zu *Zeynek'schem* Hämatin. Aus diesem Grunde haben wir die Wirkung von Magensaft auf endo- und ektoglobuläres Pigment geprüft.

Gefrierschnitte von pigmenthaltigen Organen, hauptsächlich von Gehirn, wurden in normalen Magensaft eingelegt bei 37°. In ihnen wurde in bestimmten Zeitabständen (6—10 Stunden) das Pigment in morphologischer Hinsicht studiert und die Eisenreaktion ausgeführt. Im Laufe des ersten Tages waren keine Veränderungen im Pigment zu bemerken, und auch die Eisenreaktion blieb aus. Vom zweiten Tage an werden die einzelnen Pigmentkörnchen kleiner und dunkler. Dritter und vierter Tag: den größten Teil des Pigments sehen wir als äußerst feine Pigmentkörnchen mit scharf umgrenzten Rändern. Ein Teil der Körnchen gibt die Reaktion nach *Hueck* oder mit Kalilauge, aber die übliche *Perls'sche* Reaktion (ohne Alkali) ist noch nicht zu bekommen. Nach 4 Tagen werden die einzelnen schwarzen Pigmentkörnchen heller und größer, es ist, als ob sie im Zustand der Quellung wären. Gelegentlich (aber selten) fällt die Eisenreaktion (nach *Perls*) positiv aus. Das Maximum dieser Veränderungen sieht man am 6. bis 7. Tage: zu dieser Zeit hat ein bedeutender Teil vom Pigment das Aussehen bräunlicher Körnchen, welche größer sind als das gewöhnliche endo- und ektoglobuläre Pigment; ihre Grenzen haben verschwommene Umrisse. Hier bekommt man die *Perls'sche* Reaktion immer, jedoch erhält man bessere Ergebnisse nach einer Vorbearbeitung der Schnitte durch eine Alkalilösung.

Trotz der längeren (5—6 Tage) Verdauung durch Magensaft werden die Schnitte durch Carmin zur Genüge gefärbt. Die Zellkerne, obgleich sie verunstaltet werden und verschwommen erscheinen, unterscheidet man klar. Die pigmenthaltigen Gefäße sind sogar in den am meisten beschädigten peripheren Teilen der Schnitte deutlich zu sehen.

Wenn wir die Ergebnisse der Eisenreaktion in den durch Säuren bearbeiteten Schnitten den Ergebnissen bei Magensaftbearbeitung gegenüberstellen, sehen wir die unbestreitbaren Vorteile der letzteren Methode. Wir führten diese Methode nach der folgenden Vorschrift aus:

1. Gefrierschnitte in normalen Magensaft bei 37° für 5—6 Tage einlegen.
2. Auswaschen in destilliertem Wasser.
3. 1 proz. KalilaugeLösung für 3—5 Minuten.
4. Auswaschen in destilliertem Wasser.
5. In einer Mischung von 1 proz. SalzsäureLösung in Wasser und von 2 proz. Lösung Ferrocyankalium (zu gleichen Teilen) in 1—2 Stunden
6. Auswaschen in destilliertem Wasser.
7. Lithioncarmin.
8. Alkohol, Xylol, Balsam.

Bei dieser Methode begegnen wir denselben Reaktionstypen wie auch bei der Säuremethode. Die häufigsten Typen sind aber die zwei ersteren, und zwar die Umwandlung des Mp. zu dunkelgrünen und hellblauen Körnchen. Wenn man die positive Eisenreaktion im endo- und ektoglobulären Pigment nach Säurewirkung bestreiten kann, aus dem Grunde, daß dort der dritte Reaktionstypus vorherrscht, stellt hier die Umwandlung brauner Pigmentkörnchen zu blauen die Reaktion außer Zweifel.

Es ist von Interesse, daß wir unter all den zahlreichen Schnitten nur zwei- oder dreimal eine blaue Färbung von Erythrocyten gesehen haben. Jene Reaktionstypen, bei denen wir die Bildung blauer Höfe in der Umgebung von Pigmentkörnchen beobachten, treffen wir hier also nicht. Dieser Umstand ist nur so zu deuten, daß die Erythrocyten entweder kein für das Festhalten von gelöstem Eisen günstiges Medium sind oder diese Eigenschaft unter Einwirkung von Reagentien (Säuren, Magensaft) verlieren.

Stellen wir das endo- und ektoglobuläre Pigment, das sich unter Einwirkung von Magensaft verändert, den schon uns bekannten Formen von endocellulärem Pigment (S. 190) gegenüber, so begegnen wir im ersteren entsprechenden Formen. Die feinen dunklen Körnchen, welche wir unter 3—4 tägiger Magensaftwirkung im endo- und ektoglobulären Pigment bekommen, erinnern stark an die zweite (3b) Form des endocellulären Mp., von der letzteren nur darin abweichend, daß im endo- und ektoglobulären Pigment großklumpige Pigmentsammlungen fehlen. Die

Ähnlichkeit wird noch größer, wenn man den positiven Ausfall von Eisenreaktionen nach *Hueck* und mit Kalilauge in diesem Pigment ins Auge faßt.

Die hellen braungelben Körnchen, die die Hauptmasse des Mp. bilden im 5.—6. Tage der Verdauung, sind der dritten Form (3c) endocellulären Pigments analog, und, wie diese letztere, weisen sie die Perls'sche Reaktion auf.

Durch die Magensaftverdauung werden im endo- und ektoglobulären Mp. ganz bestimmte morphologische Veränderungen sowie der positive Ausfall der Eisenreaktion erreicht. Diese Tatsache, wie auch zum Teil die Löslichkeit in Alkalien, spricht für das Vorhandensein von Eiweißmolekülen in dem von uns studierten Pigment. Sein Eisengehalt stellt es Stoffen aus zwei Gruppen von Eiweißverbindungen an die Seite: aus der Gruppe der Chromoproteiden und jener der Nucleoproteiden. Zu dieser Gruppe wird das Mp. auch von den beiden Hauptrichtungen gezählt, die in den Anschauungen bezüglich seiner chemischen Natur vorwiegen.

Unter den Nucleoproteiden ist das Hämatogen *Bunges*<sup>37)</sup> nach Art seiner Eisenreaktion vollkommen den endo- und ektoglobulären Mp. ähnlich. Hämatogen wird aus dem in Alkohol und Äther unlöslichen Rest von Eidotter mittels Verdauung von diesem Reste durch Magensaft gewonnen. Die dabei in Niederschlag gehende Verbindung zeigt Reaktionen, welche dem Nuclein eigen sind. Wenn wir diesen Niederschlag in Ammonium (Alkali) auflösen und sodann die Mischung von gelbem Blutlaugensalz und Salzsäure zugeben, so fallen weiße Flocken aus, die allmählich blau werden. Eine Anzahl von Autoren [*Bunge*<sup>37)</sup>, *L. Hugonnet* und *Abb. Morel*\*]) sind der Meinung, daß eine solche Verbindung im Organismus das Material für den Aufbau von Bluthämoglobin werden kann. Aber neben ähnlichen Merkmalen zeigt das Mp. auch wesentliche Unterschiede, die es von typischen Nucleoproteiden trennen. Die letztere sind gewöhnlich farblose oder weißliche amorphe Gebilde, die gierig basische Farben aufnehmen. Das Mp. hat seine eigene Färbung und verhält sich Farbstoffen gegenüber völlig indifferent [*Hueck*<sup>29)</sup>]. Die für die Nucleine typischen Reaktionen gelingt es im Mp. nicht zu bekommen.

Schon die Färbung des Mp. allein macht seine Einreihung unter die Chromoproteide natürlich. Sein Spektrum endlich bringt es dem einen Bestandteil von Chromoproteiden bildenden Hämatin nahe. Entstehung des Mp. steht auch in keinem Gegensatz zum Vorgang der Bildung von Hämatin. Schon durch geringe Einwirkungen, z. B. durch schwache Säuren, Fermente, wird das Bluthämoglobin in Hämatin, Globin und Fettsäure gespalten [*Lavrow*<sup>38)</sup>]. Bei Malaria-krankheit sind solche

\*) Zit. nach *Abderhalden*<sup>35)</sup>.

Einwirkungen des Parasiten auf das Hämoglobin infizierter Erythrocyten sehr möglich.

Morphologische Ähnlichkeit, gleichzeitige Bildung und Eisenanwesenheit bringen das Mp. einem anderen hämoglobinogenen Pigment — Hämosiderin — nahe. Aus diesem Grunde besprechen alle Autoren, die von Mp. schreiben, Mittel zu dessen Differenzierung von Hämosiderin [Hueck<sup>16</sup>), Mühlens<sup>2</sup>), Ziemann<sup>8</sup>) u. a.].

Hämosiderin ist kein bestimmter scharf umgrenzter Körper weder in chemischem noch in histogenetischem Sinne. Darum spricht man von der sog. Wandelbarkeit des Hämosiderins oder gebrauchen manche Autoren [Tschistowitsch<sup>23</sup>) den Ausdruck „Hämosiderine“ (in der Mehrzahl), um die Sammelart dieser Gruppe zu betonen. Hämosiderin hat drei kennzeichnende Merkmale: 1. Beständigkeit („stets positiv“) der üblichen Eisenreaktion, 2. Löslichkeit in schwachen wässerigen Säuren, Unlöslichkeit in Alkalien, 3. Entstehung unter der Einwirkung des lebenden Gewebes [Hueck<sup>16</sup>), Oberzimmer und Wacker<sup>34</sup>)]. Die Anwesenheit von diesen drei Merkmalen stellt die Angehörigkeit eines Pigments zu Hämosiderinen fest.

Betrachten wir das Mp. von diesem Gesichtspunkte aus, so finden wir, daß gewöhnlich nur ein geringer Teil von endocellulärem Mp. (3c) Hämosiderin ähnlich ist. Dagegen ist aber die Ähnlichkeit dieses Teiles so groß, daß man die Frage stellen muß, ob denn diese Form von Pigment tatsächlich zu Mp. zu zählen sei.

Wenn wir die Eigenschaften von Hämatin, Hämosiderin und Mp. vergleichen, so sehen wir klar, daß das endo- und ektoglobuläre Pigment fast identisch mit (peptischem, besonders) Hämatin ist, die Hauptmasse endocellulären Pigments eine Übergangsstellung zwischen Hämatin und Hämosiderin einnimmt und ein kleiner Teil endocellulären Mp. (3c) eine fast völlige Ähnlichkeit mit Hämosiderin zeigt (Tab. I).

Somit haben uns die Ergebnisse unserer Untersuchungen zum Schlusse geführt, daß das endo- und ektoglobuläre Mp., welches eigentlich eben das ursprüngliche Mp. ist, eine Hämatingrundlage hat. Auch ist die Möglichkeit der Anwesenheit anderer Moleküle nicht ausgeschlossen, so z. B. sich aus Fettsäuren des Hämoglobins bildender Lipide (doppelte Lichtbrechung) oder ein Produkt des Lebensstoffwechsels der Plasmodien darstellenden Nucleinsäuren und Purinbasen. Diese Verbindungen haben jedenfalls die Lage von Seitenketten, die dem Hämatinhauptkern des Mp. angegliedert sind oder lediglich physikalisch adsorbiert werden.

Das Mp. im Organismus bleibt nicht alle Zeit dasselbe, immer von der gleichen Zusammensetzung, es erleidet Veränderungen. Das endocelluläre Mp. weicht vom endoglobulären in morphologischer und chemischer Hinsicht ab,

Tabelle 1. Die vergleichende Charakteristik von Hämatin, Malariapigment und Hämosiderin.

Name des Stoffes	Morphologie		Löslichkeit					Chemische Eigenschaften					Spektrum der alkoholisch- alkalischen Lösung						
	Gewöhnliche Form	Natürliche Färbung	Wasser	Fettlösende Stoffe	Wässrige Säuren	Konzentr. Säuren	Alkoholsäuren	Verdünnte Alkalien	Entfärbung durch H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hueck'sche Reaktion	—	Mit Alkohollösung von Salzsäure		Mit Verarbeitung durch Kalilauge	Konzentrierte Schwefelsäure	Eisige Essigsäure bei 40°	Magensaft	Magensaft mit folg. Kalilauge	
Hämatin (peptisch)	Amorphes Pulver	Blauschwarz und schwarzbraun	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+	+	+	+	
{ Endo- und ektoglob.  Gewöhnliche Form (3 b)  Bei chronisch. Malar. Form (3 c) }	Kurze Stäbchen Körnchen und Klumpen von verschiedener Form und Größe	{ Schwarzbraun, braun, braungelb und gelb mit olivengrün- licher Nuance }	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+	+	+	+	
			—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+	+	+	+
			—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+	+	+	+
Hämosiderin	Körnchen und Klumpchen	Bräunlich und goldgelb	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	+	+	+	+	

Zeichen: + = der Vorgang geht leicht vonstatten; ± = ein teilweise oder schwierig hervorzufunder Vorgang; — = Fehlen des Vorgangs.

Malariapigment

Zeichen: + = der Vorgang geht leicht vonstatten; ± = ein teilweise oder schwierig hervorzurufender Vorgang; — = Fehlen des Vorgangs.

Malariapigment

Die von den Zellen des Blutes oder des retikulo-endothelialen Systems aufgefangenen Körnchen und Stäbchen von ektoglobulärem (auch endoglobulärem) Mp., werden kleiner, dunkler, verlieren die Eigenschaft doppelter Lichtbrechung und vereinen sich zu größeren kompakten Klümpchen und Klumpen. Das Eisen, welches im endo- und ektoglobulären Pigment hämoglobinartig gebunden ist, ist im endocellulären Mp. leichter zum Abspalten vom Pigment zu zwingen; und in der dritten Form (3c) des Mp. reagiert das Eisen den metallischen Salzverbindungen ähnlich (Perls'sche Reaktion). Wenn wir die überwiegenden Pigmentformen in Malariafällen, wo der Anfang der Krankheit verschieden weit zurückliegt, einander gegenüberstellen, so bestätigt dieser Vergleich unsere Auffassung von der Richtung der Mp.-Veränderung im Organismus. In akut verlaufenden Fällen komatöser Malaria sind die Organcapillare fast ausschließlich mit endo- und ektoglobulärem Pigment vollgepfropft (S.S. Nr. 64, 77, 1923). In Fällen mit subakutem Verlauf überwiegt die zweite Form endocellulären Mp. (3b) (S.S. Nr. 62, 85, 87, 90, 1923; S.S. Nr. 3, 50, 1924). Bei chronischer Malaria rückt auf den vordersten Plan oder ist in gleicher Menge mit typischem endocellulären Pigment (3b) vorhanden ein hämosiderinähnliches Mp., welches wir, wenigstens zum Teil, für die dritte Form (3c) des endocellulären Mp. halten können.

Die älteren Autoren [*Kelsch* und *Kiener*, *A. Plehn*\*)] haben darauf hingewiesen, daß in chronischen Malariafällen das Endothel von Leber- und Milzcapillaren eine größere Menge von gelbbraunem Pigment enthält, das zweifellos parasitären Ursprung hat. Drei Fälle wurden von uns in dieser Richtung untersucht; es folge eine kurze Übersicht dieser Fälle.

*Fall 1* (S. Nr. 16. 1923). Eine 58 Jahre alte Frau. Einige Jahre Malaria. In den letzteren 5 Lebensmonaten waren im peripheren Blut keine Plasmodien zu finden. Schmerzen im linken Hypochondrium, unbestimmte Temperaturschwankungen. Klinische Diagnose: Cirrhosis hepatis atrophicans. Sektion: Milz braunschokoladenfarbig, Gewicht 1170,0; Leber 2100,0, ebenfalls pigmentiert. Anatomische Diagnose: Tumor lienis chronicus permagnus et infiltratio melanotica lienis. Cirrhosis hepatis atrophicans et pigmentatio melanotica hepatis. Peritonitis fibrinosa. Ascites usw. Mikroskopisch: in Leber, Milz, Knochenmark eine mäßige Menge von Pigment. Ein geringer Teil davon hat das Aussehen von dunkelbraunen klumpigen Ansammlungen (Form 3b) innerhalb von Zellen, die Hauptmasse bildet das hämosiderinähnliche Pigment. Ein bedeutender Teil von Pigment ist in Alkalien leicht löslich, ein kleiner Teil in Säuren. Die Reaktion mit Alkali gibt bessere Resultate als die übliche Eisenreaktion, aber auch die letztere bringt genügend Eisen zum Vorschein.

*Fall 2* (S. Nr. 22. 1924). Arbeiter, 50 Jahre. Über 1 Jahr lang Malaria tertiana. Schmerzen in der linken Seite. 7 Monate lang keine Plasmodien im peripheren Blut. Todesursache: Pneumonia cruposa. Klinische Diagnose: Pneum. crupos. dextra. Morbus Banti (?). Sektion: Milz 650,0, pigmentiert; Leber 2390,0, ebenfalls pigmen-

\*) Zit. nach *Scheube*<sup>14)</sup>.



tiert. Anatomische Diagnose: Cirrhosis mixta hepatis et infiltratio melanotica. Hyperplasia pulpaie lienis chronica et pigmentatio melanotica. Pneumonia cruposa loborum medii et inferioris pulmonis dextri . . . Mikroskopisch: Im reticuloendothelialen System von Leber und Milz dunkelbraunes Pigment, dessen größerer Teil die übliche Eisenreaktion gibt. Man sieht vielfach in ein und derselben Zelle Übergänge von typisch-malarischem Pigment bis zu gewöhnlichem Hämosiderin.

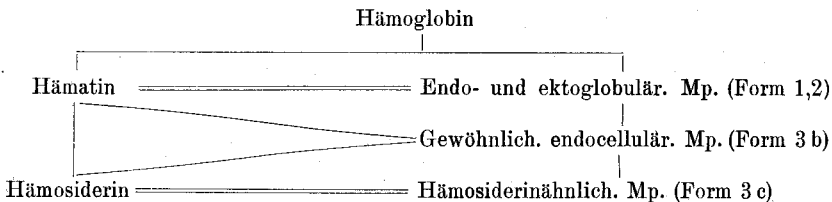
*Fall 3* (S. Nr. 74. 1924). 43 Jahre alter Mann. 2 Jahre Malaria. 8 Monate fehlen die typischen Anfälle; kein Plasmodiumbefund. Unwohlsein abends und Schmerzen in der linken Seite. Klinische Diagnose: Pneumonia cruposa sinistra. Malaria chronica. Sektion: Milz 2150,0, von brauner Farbe; Leber 2350,0, kleinhöckerig, von graubrauner Farbe. Anatomische Diagnose: Hyperplasia pulpaie lienis chronica et infiltratio melanotica. Cirrhosis annularis et pigmentatio melanotica hepatis. Pneumonia cruposa lobi inferioris pulmonis sinistri etc. Mikroskopisch: Dunkelbraunes Pigment, Eisenreaktion nach *Perls* nach 2—3 Minutenwirkung von 1proz. Kalilaugenlösung. Ein großer Teil von den im reticuloendothelialen System sich befindlichen Pigment gibt die übliche *Perls'sche* Reaktion.

Die beschriebenen Fälle müssen zu den sog. malarischen Cirrhosen gezählt werden, welche auf dem Boden chronische Infektion entstehen. Das Studium von Pigment in diesen Fällen hat uns gelehrt, daß die Hauptmasse des letzteren Eigenschaften von Hämosiderin hat, von diesem manchmal durch seine dunklere Färbung und Löslichkeit in Alkalien abweichend. Hier sind zwei Meinungen möglich: entweder ist all dieses Pigment gewöhnliches Hämosiderin oder stellt es wenigstens einen Teil davon — die dritte, hämosiderinähnliche Form des Mp. vor. Für die letztere Annahme spricht eine Reihe von Tatsachen und Erwägungen. Nicht selten, und in chronischen Malariafällen sogar oft werden in ein und derselben Zelle des retikuloendothelialen Systems oder in einem Monocyt typische Hämosiderinkörnchen neben typischem endocellulärem Mp. beobachtet (Abb. 1f). Solche Erscheinungen sind von *Hueck*<sup>16)</sup> und von *Stieda*<sup>22)</sup> beschrieben. Dem letzteren Autor hat dieser Umstand das Recht gegeben, Hämosiderin als einen Teil von Mp. zu betrachten. Morphologische und histochemische Übergangsformen von dem Mp. zum Hämosiderin in ein und derselben Zelle sind keine außergewöhnliche Erscheinung (Abb. 1f).. Auf malariapigmenthaltigen Schnitten mit schwachen Säurelösungen in Wasser einwirkend, kann man sich leicht überzeugen, daß ein Teil von Pigment in wässrigen Säuren löslich ist [vgl. bei *Mayer*<sup>17)</sup>]. Die leicht zu erzielende Umwandlung endocellulären Mp. unter Alkaliwirkung zu hämosiderinähnlichem Aussehen spricht für einen prähämosiderinen Zustand dieses Pigments, was man vom endo- und ektoglobulären Pigment keineswegs sagen kann. Schließlich lassen die Veränderungen von endo- und ektoglobulärem Mp. unter Magensaftwirkung eine merkwürdige Analogie mit den Veränderungen des Mp. innerhalb von Zellen des retikuloendothelialen Systems erkennen. All diese Tatsachen lassen uns vermuten, daß das gewöhnliche Mp. nach einem kürzeren oder längeren

Aufenthalt innerhalb von Zellen hämosiderinartig wird. Eine solche Form von endocellulären Mp. stellt 3c dar. In chronischen Malariafällen befindet sich im Organismus eine Unmenge von längst entstandennem, durch Zellen aufgefangenem und verändertem Mp., darum findet man hier in bedeutender Menge die dritte Form von endocellulärem Mp.

Die von Hueck<sup>16)</sup> festgestellte Tatsache, daß der Stärkegrad der Färbung eines eisenhaltigen Pigments (Hämosiderin) von dessen Eisengehalt abhängt, ermöglicht es uns, eine Erklärung des Wesens von Mp.-Veränderungen innerhalb von Zellen — auch im Gefolge von Magensaftverdauung — zu geben. Die endocellulären Pigmentkörnchen sind im einzelnen kleiner, dunkler gefärbt als die Körnchen des endo- und ektoglobulären Mp. Offenbar wirken die Zellfermente (und die Fermente des Magensaftes) dahin, daß der eisenhaltige Atomenkomplex des Pigments verdichtet wird infolge von Zurückgehen organischer Bestandteile in den Mp.-Körnchen. Die darauffolgende Aufhellung nebst unbedeutender Vergrößerung der Pigmentkörnchen (Form 3c) kann man mit dem einsetzenden Abfall des Eisens von dem organischen Teil des Moleküls, mit der Auflösung und dem Austritt des Metalls aus dem Pigment erklären.

Die Umwandlung des Hämoglobins von Extravasaten im lebenden Gewebe stellt man sich solcherweise vor, daß anfangs das Globin sich abspaltet und das Hämatin verbleibt; das letztere spaltet sodann den organischen Teil des Moleküls ab, und als Rest entsteht Eisenhydrathämosiderin [Oberzimmer und Wacker<sup>34)</sup>]. Zum Vergleich mit diesen Umwandlungen kann man die im Organismus vor sich gehenden Veränderungen des Mp. durch das folgende Schema veranschaulichen:



In einem Falle (S. Nr. 24, 1923) bei der Obduktion eines an einem Bluterguß infolge einer Aortenaneurysmaruptur zugrunde gegangenen Kranken, der vor zwei Jahren von einer 6 Monate dauernden Malaria genesen war, konnten wir in den Organen kein Mp. entdecken. Das in geringer Menge vorhandene braune Pigment zeigte die übliche Eisenreaktion. Dieser Fall bestätigt die Beobachtungen anderer Autoren [Ziemann<sup>8)</sup>], die für ein völliges Schwinden von Mp. aus dem Organismus nach einer kürzeren oder längeren Zeit sprechen.

Die Frage von dem endgültigen Schicksal des Mp. im Organismus und besonders von dem Schicksal seines eisenhaltigen Atomenkomplexes

geht über den Rahmen der vorliegenden Arbeit hinaus. Diese Frage hängt mit der allgemeinen Frage von dem Eisenwechsel im Organismus und speziell von der Assimilation verschiedener (anorganischer und organischer) Eisenverbindungen zusammen. Jedenfalls können wir vermuten, daß das Schicksal von Mp.-Eisen dem Schicksal von Eisen aus gewöhnlichem Hämosiderin gleicht.

### *Zusammenfassung.*

Die Ergebnisse unseres Studiums von Literatur und eigener Untersuchungen können wir in folgenden Sätzen niederlegen:

1. Das in den Zellen von retikuloendotheliale System befindliche endocelluläre Mp. gibt bei allen Plasmodiumarten die übliche (Perls'sche) Reaktion der Eisenoxydverbindungen nach Vorbereitung durch Alkali.

2. Das freie (ektoglobulär) oder in den von Parasiten infizierten Erythrocyten befindliche (endoglobuläre) Mp. gibt die Eisenreaktion nach Magensaftverdauung oder nach Abspalten des Eisens mittels konzentrierter Säuren (Schwefelsäure, Essigsäure bei 40°).

3. Gemäß dem positiven Ausfall von Eisenreaktion ist das Mp. in den Klassifikationen der Pigmente dem Hämosiderin an die Seite zu stellen.

4. Nach Art des Spektrums und nach dem chemischen Verhalten (Löslichkeit, Eisenreaktion) ist das endo- und ektoglobuläre Mp. dem Hämatin (besonders peptischem Hämatin von *Zeyneks*) ähnlich.

5. Ein (gewöhnlich unbedeutender) Teil des endocellulären Mp. hat Hämosiderineigenschaften, ein anderer (der größere) steht dem Hämatin näher (Tab. 1).

6. Endocelluläres Mp. verschwindet mit der Zeit aus dem Organismus, vorher in einen hämosiderinähnlichen Zustand übergehend.

### **Literaturverzeichnis.**

- <sup>1)</sup> *Klenke, Ph.*, Neue physiol. Abhandl. auf selbständige Beobacht. gegründ. Leipzig 1843, S. 163. — <sup>2)</sup> *Mühlens, P.*, Die Plasmodien in Handb. d. pathol. f. Protozoen v. Provazek Bd. 3, S. 1478. Leipzig 1921. — <sup>3)</sup> *Ssacharow*, Russ. Arch. Pathol., klin. Med. u. Bakteriolog. 2. 1896 (russisch). — <sup>4)</sup> *Schaudinn, F.*, Studien über krankheitserreg. Protozoen II. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte 19, 2, S. 169. 1902. — <sup>5)</sup> *Carbone*, Giorn. di reale accad. di med. di Torino 29, Ser. 3. 1891. — <sup>6)</sup> *Brown, W. H.*, Journ. of the exp. med. 13, 290. 1911. — <sup>7)</sup> *Herzheimer, G.*, Grundlagen der pathol. Anatomie. München 1922. — <sup>8)</sup> *Ziemann, H.*, Malaria und Schwarzwasserfieber. Leipzig 1924; in Handb. d. Tropenkrankheiten von C. Mense. — <sup>9)</sup> *Nocht, B.*, Die Malaria. Berlin 1918. — <sup>10)</sup> *Meckel, H.*, Zeitschr. f. Psychol. St. Petersburg 1847, S. 198. — <sup>11)</sup> *Virchow, R.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 2. 1849. — <sup>12)</sup> *Laveran, A.*, Paris O. Doin 1884. — <sup>13)</sup> *Ascoli, V.*, La Malaria. Turin 1915. — <sup>14)</sup> *Scheube, B.*, Die Krankheiten der warmen Länder. 4. Aufl. Jena 1910, S. 91. — <sup>15)</sup> *Kaiserling, C.*, Berlin. klin. Wochenschr. 1910, S. 2156. — <sup>16)</sup> *Hueck, W.*,

Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **54**, H. 1, S. 140. 1912. — <sup>17)</sup> *Mayer, Ed.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **240**, H. 1/2, S. 117. 1922. — <sup>18)</sup> *Seyfarth, C.*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges., 18. Tag. 1921. — <sup>19)</sup> *Kaufmann, Ed.*, Lehrb. d. spez. pathol. Anatomie. 7. u. 8. Aufl. 1922, Bd. **1**, S. 745. — <sup>20)</sup> *Brown, W.*, Journ. of exp. med. **15**, 579. 1912. — <sup>21)</sup> *Brown, W.*, Journ. of exp. med. **18**, Nr. 1. 1913. — <sup>22)</sup> *Stieda, H.*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **4**, 321. 1893. — <sup>23)</sup> *Tschistowitsch, Ph.*, Lehrb. d. pathol. Anatomie. 2. Aufl. Saratow 1922 (russisch). — <sup>24)</sup> *Nikiforow, M.*, Grundlagen d. pathol. Anatomie. 5. Aufl. Moskau 1923 (russisch). — <sup>25)</sup> *Askanazy, Aschoffs* Lehrb. d. pathol. Anatomie. 6. Aufl. 1923, Bd. **1**, S. 242. — <sup>26)</sup> *Schmaus*, Grundlagen d. pathol. Anatomie. 14. Aufl. Bd. **1**. — <sup>27)</sup> *Poscharisky, J.*, Grundlagen der pathol. Anatomie. 2. Aufl. 1923, Bd. **1** (russisch). — <sup>28)</sup> *Schmorl, G.*, Die pathol.-histol. Untersuchungsmethoden. 12. u. 13. Aufl. Leipzig 1922, S. 188. — <sup>29)</sup> *Hueck, W.*, Die pathol. Pigmentierung; in Handb. d. allg. Pathol. v. Krehl-Marchand Bd. **3**, 2. Abt. 1921. — <sup>30)</sup> *Hammarsten, O.*, Lehrb. d. physiol. Chemie. 9. Aufl., 1922, S. 231. — <sup>31)</sup> *Zaleski, J.*, Die Chemie des Blutfarbstoffes. Petersburg 1917 (russisch). — <sup>32)</sup> *Jancso, N.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **60**, 1. 1898. — <sup>33)</sup> *Kunkel, A.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **81**, 381. 1880. — <sup>34)</sup> *Oberzimmer, J.*, und *L. Wacker*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **252**, H. 1, S. 33. 1924. — <sup>35)</sup> *Abderhalden, E.*, Handb. d. physiol. Chemie. Petersburg-Kiew 1914, Bd. **2** (russisch). — <sup>36)</sup> *Zeynek, R.*, Zeitschr. f. physiol. Chemie **30**. 1900; **49**. 1906; **70**. 1910. — <sup>37)</sup> *Bunge, G.*, Verhandl. d. 13. Kongr. f. inn. Med. 1895, S. 133. — <sup>38)</sup> *Lavrov, D.*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **26**, 343. 1898.

---