

(Aus der medizinischen Klinik der königl. Universität in Pavia
[Direktor: Prof. A. Ferrata,].)

Über den Ursprung des Hämoglobins.

Von
Prof. Luigi Villa.

Mit 32 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 16. Dezember 1929.)

Die herrschenden Ansichten über den Ursprung des Hämoglobins gruppieren sich um zwei diametral entgegengesetzte Vorstellungen. Die älteste, herkömmliche und klassische, betrachtet das Hämoglobin als ein spezifisches Produkt der unreifen roten Blutkörperchen, das während ihrer Reifung entsteht. Die andere geht von der Annahme aus, daß das Hämoglobin in dem blutbildenden Gewebe außerhalb der Zelle vorgebildet und in einem bestimmten Stadium der Reifung von dieser aus dem umgebenden Gewebe in den Zelleib aufgenommen wird.

Es muß anerkannt werden, daß bisher das extracelluläre Vorkommen des Hämoglobins in den blutbildenden Geweben nicht einwandfrei festgestellt worden ist. Die weitaus größte Mehrzahl der Forscher, die sich mit der Frage des Ursprungs des Hämoglobins befaßt haben, sind darin einig, daß das Auftreten des Farbstoffs in der roten Zelle der Ausdruck eines eigenen synthetischen Vermögens und im besondern ihres Protoplasmas ist. Nach der modernsten Ansicht, die von Schilling in seinem neuesten Werk, in dem kürzlich erschienenen „Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie“ vertreten wird, entsteht das Hämoglobin durch Synthese in der perinucleären Zone der Erythroblastenzelle. Diese Anschauung beruht ausschließlich auf dem ziemlich häufigen morphologischen Befund, daß in einer gut gelungenen Färbung von Ausstrichen aus aktivem Knochenmark häufig in dem Erythroblasten eine verschiedene Schattierung des Zelleibs entsteht. Man beobachtet da eine starke basophile Färbung der Peripherie und eine deutliche Acidophilie der perinucleären Zone, die sich nach dem Rande zu ausbreitet, wobei sie nach vollzogenem Reifevorgang die basophile Färbung vollständig oder fast vollständig verdrängt. Seit Ehrlich wird diese Acidophilie der roten Blutkörperchen der Anwesenheit des Hämoglobins zugeschrieben. Das ist also die Erklärung für die Beobachtung des acidophilen perinucleären Ringes, wie man ihn in mehr oder weniger

deutlicher Form in den illustrierten Tafeln einer jeden Abhandlung über Hämatologie, wie auch in zahlreichen Tafeln von Originalarbeiten sieht, in denen das erste Auftreten des Hämoglobins im Erythroblasten dargestellt wird. Die Diffusion der Acidophilie in die übrigbleibende Protoplasmazone und die Reifung des Zellkernes sind zusammenhängend fortschreitende Vorgänge.

Meine eigenen Untersuchungen, die zuerst an den Megaloblasten in Fällen von perniziöser Anämie angestellt und dann auf die normalen, kernhaltigen roten Blutkörperchen ausgedehnt wurden, führen mich zu einer andersartigen Auffassung über die Entstehung der Acidophilie in der unreifen Zelle und über den Sitz der ursprünglichen Synthese des Hämoglobins.

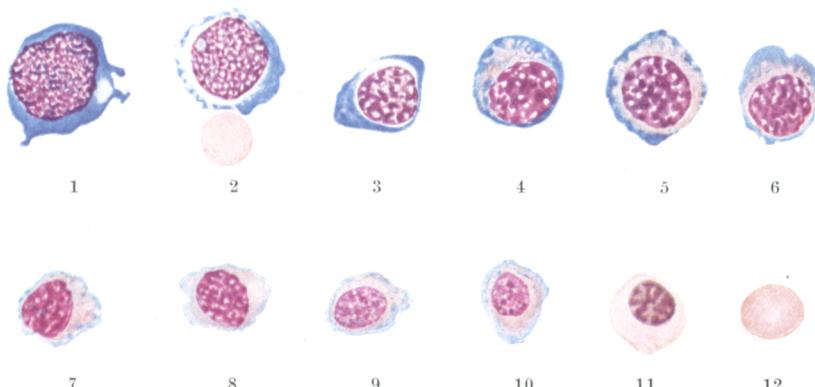


Abb. 1–12. Verschiedene Reifestadien in einer gewöhnlichen Serie von Erythroblasten. Man beachte den acidophilen perinukleären Ring in den Abb. 5–10 (nicht gequollene Zellen).

Wenn man die entweder durch Milzpunktion oder durch Entnahme aus dem lebenden Knochenmark gewonnenen Zellen vor dem Ausstrich durch Behandlung mit einer stark hypotonischen Kochsalzlösung zum Quellen bringt und nachher den trockenen Ausstrich in gewöhnlicher Weise nach *May Grünwald-Giemsa* färbt, so beobachtet man, daß die Zellen infolge der Quellung ein sehr weitmaschiges Kernnetz besitzen, und daß auch der Zelleib im Vergleich zu den normal hergestellten Präparaten viel ausgebreiteter ist. Die genaue Untersuchung dieser Zellen ergibt sowohl für die Megaloblasten als auch für die Erythroblasten den gleichen charakteristischen Befund, den man folgendermaßen beschreiben kann: Im Quellungsstadium besitzen die jüngsten Zellen ein ausgedehntes und stark basophil gefärbtes Protoplasma. Der gequollene Kern besteht aus einem homogenen und gleichmäßigen Netzwerk, in dem sich kleine helle und ungefärbte Zwischenräume befinden, die wie leere Räume aussehen. In diese, vom Zellchromatin umgebenen hellen

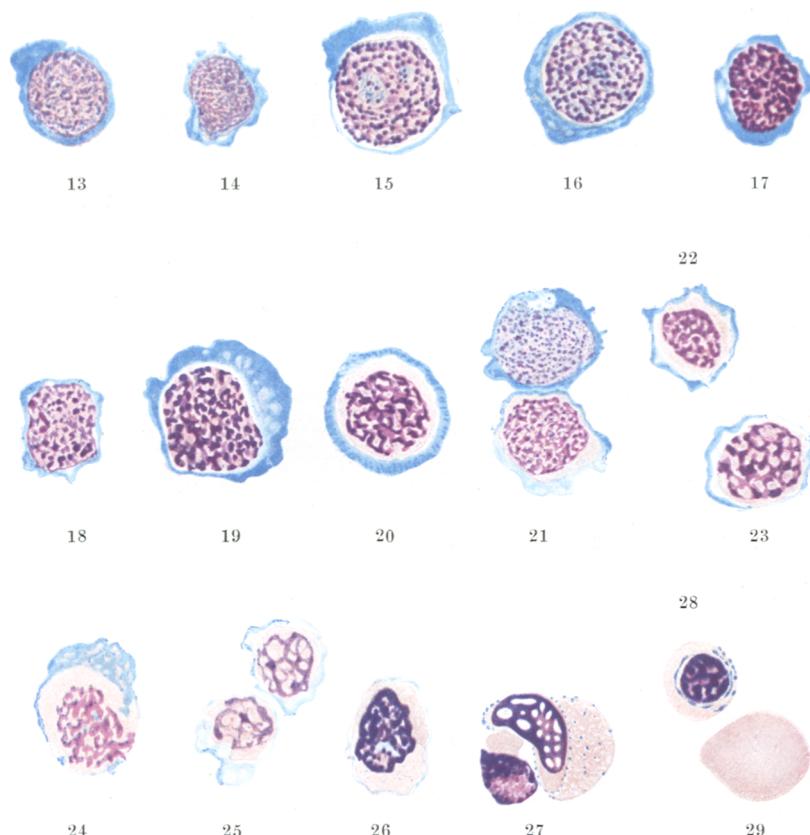


Abb. 13—29. Megaloblasten aus Milzpunktion, mehr oder weniger gequollen. Man vergleiche die Abb. 17 und 18 mit 13 und 14, 19 mit 15 und 16, aus denen sich die ursprüngliche endonukleäre Acidophilie der Formen 17, 18 und 19 ergibt. In den folgenden Abbildungen 20—27 tritt die Reifung des Kerns und die Diffusion der Acidophilie in das gesamte Protoplasma mit progressiver Verdrängung der Basophilie in Erscheinung. Man vergleiche die perinukleären Ringe 20, 22, 23, 24 und 25 mit denen der nicht gequollenen Zellen 5—10. In Abb. 27 und 28 Reste von Basophilie im Protoplasma, Körnung und Fäden. Abb. 29 reifer Megalocyt.

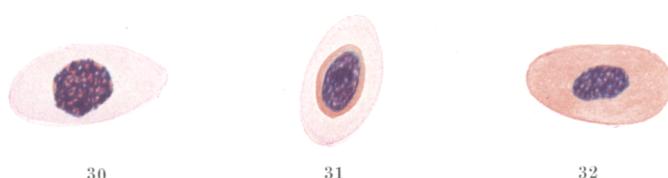


Abb. 30—32. Salzfrosch nach Ferrari; 30—31 gequollene Erythroblasten. In Abb. 30 Beginn der endonukleären Acidophilie. In Abb. 31 perinukleäre Diffusion ins Protoplasma. Abb. 32 reifer Erythrocyt.

Teilen tritt in manchen Zellen eine rosarote Färbung auf, die etwa derjenigen der reifen roten Blutkörperchen entspricht. In einigen ist diese Tönung hauchförmig und zart, in anderen wieder deutlich und kräftig, während die stark basophile Färbung des Zellinhalts sowohl in der Peripherie als auch in der Umgebung unverändert bleibt. In einzelnen dieser Formen läßt sich auch erkennen, daß das chromatinhaltige Zellnetz die Feinheit seiner Struktur zu verlieren beginnt. Wieder in anderen Formen, die man als fortgeschrittenere, reife Stadien ansieht, ist der Zellkern deutlich in einen groben Knäuel umgewandelt, der durchsetzt ist mit voluminösen, pyknotischen Massen, mit größeren und unregelmäßigeren Lücken. In diesen Formen hat sich die zuerst zwischen dem Kernnetz aufgetretene und dort stärker gewordene acidophile Färbung in die perinucleäre Zone vorgeschoben. Das ist die bekannte und klassische Phase in der Morphologie und in der Entwicklung des Erythroblasten. Von der perinucleären Zone aus dringt die acidophile Färbung in den basophilen Teil des Protoplasmas immer weiter vor und ersetzt ihn mit der Zeit vollständig. In diesem Stadium ist der Kern pyknotisch und wird ausgestoßen; die Zelle ist ein reifer Erythrocyt geworden, der allenfalls noch eine Andeutung von ursprünglicher Basophilie, von Tüpfelung oder Fadenbildung und dergleichen besitzt. Diese, soeben für Megaloblasten und Erythroblasten beschriebene Erscheinung zeigt, daß der allgemein bekannten Phase des Auftretens der perinucleären protoplasmatischen Acidophilie ein Stadium ursprünglicher, nur endonucleärer Acidophilie vorangeht. Es ist nie gelungen, gequollene Zellen mit nur perinucleärer Acidophilie ohne endonucleärer zu finden, sondern nur das umgekehrte Verhältnis. Die fortschreitende Entwicklung der drei Phasen vollzieht sich also in der Reihenfolge: Endonucleärer Beginn der Acidophilie mit sekundärer protoplasmatischer Einwanderung, fortschreitende Reifung des Kernes, allmähliches Verschwinden der Basophilie des Protoplasma. Das Ergebnis des dreiphasigen Reifungsvorgangs in der ursprünglichen hämoglobinhalten Zelle ist der Megalocyt, bzw. der Erythrocyt, d. h. vollständig acidophile hämoglobinhalige Zellen. Wenn man also als bewiesen annimmt, daß in den roten Blutkörperchen, die nach der Methode von *May Grünwald-Giemsa* gefärbt sind, die Anwesenheit des Hämoglobins durch die Acidophilie gekennzeichnet ist, so kann man auch daraus folgern, daß der Sitz der Hämoglobinsynthese der Zellkern und nicht das Protoplasma ist, und das ist ein systematischer Entwicklungsvorgang, der sowohl für die embryonale als auch für die postembryonale Reihe der roten Blutkörperchen Geltung hat.

In Übereinstimmung mit dieser Auffassung steht auch die Beobachtung von diffuser Basophilie und Polychromatophilie, die als pathologische Erscheinung bei einzelnen, noch kernhaltigen Zellen im vorgerückten Reifezustand gemacht wird. In diesen fehlt ganz deutlich

die ursprüngliche endonucleäre Acidophilie. Wenn diese nämlich nicht, oder doch nur rudimentär eintritt, so bleibt auch das Auftreten der acidophilen Substanz innerhalb des Kernes aus und es fehlt auch ganz oder teilweise die chromatische Veränderung des Protoplasmas. Es sieht also ganz so aus, als ob nur der Kern — der ja bekanntlich eisenhaltig ist — diejenigen Bestandteile besitzt oder bildet, die für die acidophile Veränderung der hämoglobinhaltigen Zellen unentbehrlich sind und daß, wenn dieser Vorgang am Kern sich nicht vollzieht, auch die endgültige Veränderung des roten Blutkörperchens ausbleibt (basophile und polychromatophile Erythrocyten).

Das Studium dieser Anomalien könnte beachtenswert sein in verschiedenen krankhaften Zuständen der Blutbildung, beispielsweise in den verschiedenen Formen der Anämie.

Es ist überflüssig, in endgültiger und bestimmter Form die endonucleäre Acidophilie mit der endonucleären Hämoglobinsynthese gleichzusetzen zu wollen, obwohl die Gleichheit auf Grund der zahlreichen Merkmale, die oben auseinandergesetzt wurden, natürlich und logisch erscheint. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung sind noch im Gange. Schon jetzt möchte ich hervorheben, daß ein Mitarbeiter unserer Klinik, Herr Dr. *Ferrari*, im physiologischen Institut in Pavia (Dir. Prof. *Gayda*) Untersuchungen angestellt hat, die den von mir bei den Megaloblasten und den Erythroblasten des Menschen erhobenen Befund auch für die Erythroblasten des Frosches bestätigen. Ausgehend von der Tatsache, daß die Salzperfusion des Frosches neben anderen Erscheinungen eine starke Erythroblasten-Ausschwemmung, selbstverständlich mit unkünstlich gequollenen Zellen, in den Blutkreislauf zur Folge hat, konnte *Ferrari* auch hier mit völliger Klarheit feststellen, daß das erste Auftreten acidophiler Färbung im Kern erfolgt und diese sekundär in das Protoplasma diffundiert. Die in dieser Mitteilung beschriebene Erscheinung scheint also allgemeiner Art zu sein. Mikrochemische Untersuchungen von *Ferrari*, die darauf ausgehen, die acidophile Substanz als Hämoglobin zu charakterisieren, haben bisher in einer ersten Untersuchungsreihe ein positives Ergebnis gehabt, das allerdings noch weiterer Bestätigung bedarf.

Es sei zum Schluß noch daran erinnert, daß bei Durchsicht des hämatologischen Schrifttums schon im Jahre 1911 von *W. Knoll* auf Grund einiger Untersuchungen über die Morphologie und die Färbbarkeit des Kerns von normalen Erythroblasten eine sehr ähnliche Ansicht geäußert wurde wie die, die in der vorliegenden Mitteilung vertreten wird; später haben *M. Prenant*, *M. Parat* und *M. Romieu* das Auftreten der Peroxydasereaktionen erst im Kerne der erythropoietischen Zellen (in Knochenmark, in Leber) gezeigt.

Als Schlußfolgerung ergibt sich die feststehende Tatsache, daß das Auftreten der endonucleären Acidophilie als Anfangsphase der Reifung

der Hämoglobinzzellen angesehen werden kann. Weiter möchten wir unter dem für alle biologischen Erscheinungen geltenden Vorbehalt die Auffassung vertreten, daß das Hämoglobin ein Erzeugnis endonucleärer Kernsynthese ist.

Schrifttum.

Ferrari, R.: Bollettino Soc. med.-chir. Pavia **1929**, 5. — *Knoll, W.:* Arch. klin. Med. **102** (1911). — *Parat, M.:* Bull. biol. France et Belg. **57**, 3 (1923). — *Prenant, M.:* C. r. Soc. Biol. Paris **1921**. — *Romieu, M.:* Arch. de Morph. **17** (1923). — *Schilling:* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Bd. 6, Blut und Lymphe. Berlin: Julius Springer 1928. — *Villa, L.:* Haematologica (Pavia) **10**, 3—4 (1929).
