

# Hämatin als pathologischer Bestandteil des Blutes.

Von

O. Schumm.

(Aus dem chemischen Laboratorium des allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Eppendorf.)  
(Der Redaktion zugegangen am 28. Februar 1916.)

Nachdem an einem Vergiftungsfall <sup>1)</sup> gezeigt worden war, daß im kreisenden Blute bedeutende Mengen des unter dem Namen Hämatin bekannten natürlichen Blutfarbstoffabbauproduktes auftreten können, habe ich gemeinsam mit C. Hegler die Frage geprüft, ob dieser Stoff auch sonst unter pathologischen Verhältnissen im Blute vorkomme. Bei der Untersuchung einiger hundert Kranker fanden wir in der Tat bei einer Reihe von Fällen zweifellos positive Hämatinreaktionen, worüber C. Hegler und ich schon kurz berichtet haben.<sup>2)</sup> Bei der Weiterführung der Untersuchungen haben C. Hegler und ich unsere ersten Feststellungen bestätigen können, nach denen das Hämatin vorwiegend bei bestimmten, damals angegebenen Krankheiten in deutlich nachweisbarer Menge im Blute auftritt.<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> O. Schumm, Hämatinämie bei toxischem Blutkörperchenzerfall, Diese Zeitschrift, Bd. 80, 1912, S. 1. Mit einer Spektraltafel.

<sup>2)</sup> O. Schumm, Über das Vorkommen von Hämatin im Serum bei toxischem Blutkörperchenzerfall, C. Hegler, Klinische Beobachtungen über Methämoglobinämie und Hämatinämie, Vorträge in der biologischen Abteilung des ärztlichen Vereins in Hamburg vom 29. X. 1912, vgl. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 53, S. 2923/24. Ferner: Diskussion zum Vortrag über Hämatinämie bei Kali chloricum-Vergiftung von J. Feigl, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 28, S. 1583. O. Schumm, Über den Nachweis von Hämatin im menschlichen Blutserum. Diese Zeitschrift, Bd. 87, 1913, S. 171.

<sup>3)</sup> Eine ausführliche klinische Beschreibung des großen Materials ist wegen der Behinderung des einen von uns (C. Hegler) vorläufig nicht möglich.

Dank der freundlichen Unterstützung der Herren Dr. Oehlecker, Dr. Lorey, Dr. Becker, Dr. Brütt, Dr. Reye und Dr. Wohlwill bot sich mir die Gelegenheit, bei einer beträchtlichen Anzahl weiterer Krankheitsfälle frische Blutproben auf Hämatin und andere Bestandteile zu untersuchen, sodaß sich nunmehr an Hand von etwa 500 Fällen ein vorläufiger Überblick über das Vorkommen von Hämatin geben läßt. Ein abschließendes Urteil wird selbstverständlich erst möglich sein, wenn die Untersuchungen auf ein noch größeres und vielseitigeres klinisches Material ausgedehnt sein werden, wobei einzelne Erkrankungen noch näher in den verschiedenen Stufen ihres Verlaufs geprüft werden müssen.

Das im Zentrifugenglas aufgefangene Blut wurde frisch zentrifugiert, das Serum klar abgossen und durchweg ohne Filtration spektroskopisch untersucht. In einzelnen Fällen wurde das durch Schwebeteilchen getrübe Serum vor und nach dem Filtrieren durch ein dichtes Filter geprüft. Die Beobachtung erfolgt, um etwaige schwache Absorptionserscheinungen im Rot wahrzunehmen, zunächst an reinem Serum in Schichtdicken bis zu 4 cm. — Bei starker Hämoglobinämie ist eine erfolgreiche Untersuchung oft nur in geringeren Schichtdicken möglich, bei sehr hohem Hämoglobingehalt sogar un- ausführbar,<sup>1)</sup> sofern nicht gleichzeitig viel Hämatin vorhanden ist. Auch bei Anwesenheit großer Mengen von Methämoglobin ist der Nachweis sehr geringer Mengen von Hämatin unsicher. Dagegen wird er durch die Anwesenheit von Bilirubin nicht beeinträchtigt. Alle Untersuchungen sind mit einem meiner Gitterspektrometer,<sup>2)</sup> einem großen, mit feststellbarem Kondensator versehenen und mit Nernstlampe<sup>3)</sup> beleuchteten Standapparat, ausgeführt worden, sodaß in allen Fällen die Gleich-

<sup>1)</sup> Vgl. O. Schumm, Über den Nachweis von Hämatin im menschlichen Blutserum. Diese Zeitschrift, Bd. 87, 1913, S. 177.

<sup>2)</sup> O. Schumm, Ein neues Gitterspektroskop usw., Diese Zeitschrift, Bd. 66, 1910, S. 287. Ferner: «Spektrographische Methoden» in Abderhaldens Handbuch der Biochemischen Arbeitsmethoden, Bd. 6, 1912, S. 393, vgl. dort Fig. 93.

<sup>3)</sup> Die Nernstlampe mit freiliegendem Glühstift ist für diese Zwecke von unschätzbarem Werte.

artigkeit der physikalischen Untersuchungsbedingungen gewährleistet war. Zur Umwandlung des Hämatins in das Hämochromogen wurde lediglich Schwefelammonium benutzt. Wegen der Einzelheiten des Verfahrens, die genau beachtet werden müssen,<sup>1)</sup> sei auf meine früheren Angaben verwiesen.<sup>2)</sup> Ich erwähne daraus nur die nähere Bezeichnung des Ausfalls der Reaktion: Ist der I. Hämochromogenstreifen bei 4 cm Schichtdicke noch deutlich wahrnehmbar und seiner Lage nach bestimmbar, so bezeichne ich den Befund mit «Ht +» oder «Ht 1»; ist er schon bei 2 cm Schichtdicke nachweisbar, mit «Ht 2+» oder «Ht 2», wenn schon bei 0,5 cm Schichtdicke nachweisbar, mit «Ht 8». Sehr hämatinreiches Serum wird zur genaueren Bestimmung seines Hämatin gehaltes nötigenfalls mit Wasser verdünnt.

### Infektionskrankheiten.<sup>3)</sup>

Scharlach	}	. . . . . Hämatinreaktion negativ
Masern		
Flecktyphus (2 Fälle)		
Typhus . . . . .		meistens negativ, in einigen Fällen zweifelhaft bis schwach positiv
Malaria . . . . .		unter 50 Fällen in 23 positiv, in 8 zweifelhaft positiv, in 19 negativ
Lepra (1 Fall) . . . . .		negativ
Tetanus (1 Fall) . . . . .		zweifelhaft positiv
Rose (Erysipel) . . . . .		negativ
Rachen-Erysipel (1 Fall) . . . . .		negativ

<sup>1)</sup> Unter anderem achte man auch darauf, daß der erste Hämochromogenstreifen nicht mit dem des «reduzierten» Hämoglobins verwechselt wird.

<sup>2)</sup> Diese Zeitschrift, Bd. 87, 1913, S. 177—179.

<sup>3)</sup> Hier wie bei den übrigen Gruppen ist die Zahl der Fälle einer Krankheit verschieden groß. Wo nur ein oder wenige Fälle einer Krankheit untersucht sind, ist dies durch Angabe der Zahl hervorgehoben. Sonst dürfte durchweg eine genügende Anzahl von Fällen einer Krankheit untersucht sein, um ihr Verhalten bezüglich dieser Reaktion einigermaßen richtig beurteilen zu können. Natürlich besteht die Möglichkeit, daß sich hier und da noch Ausnahmefälle ergeben werden.

Allgemeine Sepsis (Streptococcen) . . . . .	negativ
Allgemeine Sepsis (Staphylococcen) . . . . .	negativ
Allgemeine Sepsis (Bac. phlegmones emphysem. E. Fraenkel) . . . . .	häufig deutlich bis stark positiv
Pneumonie (einschließlich 4 Fälle von Pneumococcenbakteriämie) . . . . .	negativ
Lungentuberkulose . . . . .	negativ
Meningitis cerebrospinalis epidemica (2 Fälle) . . . . .	negativ
Meningitis tuberculosa (2 Fälle) . . . . .	negativ
Meningitis nach Otitis media (1 Fall) . . . . .	negativ
Variola (2 Fälle) . . . . .	negativ
Angina catarrhalis . . . . .	negativ
Bronchitis . . . . .	negativ
Angina-Plaut-Vinzent . . . . .	negativ
Lues II und III . . . . .	negativ
Angina syphilitica (3 Fälle) . . . . .	negativ
Polyarthritis acuta . . . . .	negativ
Polyarthritis chronica . . . . .	negativ

Das häufige Vorkommen des Hämatins bei Malaria und der durch den Bac. phlegmones emphysem. (E. Fraenkel) bedingten Bakteriämie ist demnach zweifellos sichergestellt. Nach unseren bisherigen Beobachtungen scheint unter den verschiedenen Formen von Malaria die Tertiana besonders häufig positive Hämatinreaktion zu liefern. Die von uns untersuchten 2 Fälle von Schwarzwasserfieber gaben positive Reaktion. In keinem der Malariafälle mit positiver Hämatinreaktion wurde viel Hämatin gefunden, die Stärke der Reaktion schwankte durchweg zwischen Ht 1 und Ht 3 und war nur vereinzelt = Ht 5.

Anmerkung: Das gewöhnlich als Melanin bezeichnete Malaria-pigment stammt nach Sacharoff als Stoffwechselprodukt der Parasiten von den Kernresten der roten Blutkörperchen und wird zum Teil schon in der Lymphe selbst bzw. in den Leukocyten aufgelöst. Es soll sich im akuten Stadium nur zum geringsten Teile frei in der Blutflüssigkeit, dagegen vorwiegend in den Phagocyten finden.<sup>1)</sup> Vor einiger Zeit hat nun Brown<sup>2)</sup> versucht, das Malariapigment chemisch zu identifizieren.

<sup>1)</sup> Zit. nach H. Ziemann, Malaria, im Handbuch der Tropenkrankheiten, Leipzig, 1906, bei I. A. Barth, Bd. 3, S. 386.

<sup>2)</sup> W. H. Brown, Malariapigment (So-called Melanin), its nature and mode of production, Journal of Experimental Medicine, Vol. 13, 1911.

Zu dem Zwecke untersuchte er die Milz eines an Malaria Verstorbenen. Er kommt zu dem Schluß, daß das Malariapigment aus Hämatin bestehe.

Bei der durch den Bac. phlegm. emph. E. Fraenkel bedingten Bakteriämie<sup>1)</sup> habe ich bislang in 13 Fällen positive Hämatinreaktion gefunden. In 8 der schweren Krankheitsfälle war die Reaktion ziemlich stark bis stark positiv, gewöhnlich «Ht 7» bis «Ht 9», vereinzelt bis «Ht 30». In welchem Prozentsatz der Krankheitsfälle die Reaktion auftritt, läßt sich natürlich noch nicht mit genügender Sicherheit angeben, zumal da leichtere Fälle erst in geringerer Zahl untersucht sind.<sup>2)</sup>

Beiläufig sei erwähnt, daß das Auftreten von Methämoglobin im Blutserum eines solchen Falles von H. Schottmüller bereits im Jahre 1910 beschrieben worden ist, in einem zweiten analogen Falle auch von Hegler und mir.<sup>3)</sup> — In einigen unserer oben erwähnten 13 Fälle mit positiver Hämatinreaktion war außerdem auch Methämoglobin nachweisbar. Neuerdings ist auch von Seitz<sup>4)</sup> in Hamburg in einem Falle von Puerperalsepsis, bei der im Blute, Uterussektret und Harn der Bac. phlegm. emphys. E. Fraenkel gefunden wurde, im Blutserum Methämoglobin nachgewiesen worden.

Bei 12 Fällen von Typhus abdominalis haben wir nur einmal eine deutlich positive Reaktion und einmal eine sehr

<sup>1)</sup> Die Kranken standen teils unter der klinischen Beobachtung des Herrn Prof. Dr. Schottmüller, teils von Herrn Dr. Hegler, teils von Herrn Dr. Öhleker, vgl. auch Diese Zeitschrift, Bd. 87, 1913, S. 179.

<sup>2)</sup> Vgl. auch die ausführliche Abhandlung von K. Bingold (aus der Abteilung von Prof. Dr. Schottmüller), «das klinische Bild der Puerperalinfection durch den Bacillus phlegmones emphysematosae (E. Fraenkel)», in der über etwa 130 Fälle berichtet wird. Da diese Fälle zum großen Teil aus einer Zeit stammen, in der das Vorkommen des Hämatins im Blutserum noch unbekannt war, ist nur in einem Teil die Untersuchung auf Hämatin ausgeführt worden. Unter den 130 Fällen sind 26, bei denen im Verlaufe der Infektion «Ikterus» der Haut und der Schleimhäute festgestellt wurde (s. S. 396 der Abhandlung).

<sup>3)</sup> Vgl. Vortrag in der biol. Abt. des ärztl. Vereins zu Hamburg, Sitzung vom 29. Oktober 1912.

<sup>4)</sup> Vortrag am Wissenschaftlichen Abend im Allgemeinen Krankenhaus in Hamburg-St. Georg am 21. II. 1914.

schwach positive beobachtet. Eine nähere Angabe über das Stadium der Erkrankung, in dem die Untersuchung vorgenommen wurde, liegt leider nicht vor. In zwei Fällen war die Reaktion zweifelhaft positiv; die Untersuchung war in beiden Fällen durch den ziemlich hohen Gehalt an Oxyhämoglobin erschwert. Bei den 8 übrigen Fällen war die Reaktion negativ.

Unter den sehr vielen Fällen von Pneumonie bestand in einer größeren Anzahl starker Ikterus mit hohem Bilirubin-gehalt des Serums, eine deutlich positive Hämatinreaktion habe ich in keinem Falle erhalten; in zwei Fällen war die Reaktion zweifelhaft positiv.

### Krankheiten der Lunge.

Bei den häufigeren Erkrankungen der Lunge war die Reaktion negativ, auch bei einem Falle von Lungen-Carcinom. Dagegen fand ich bei einem Falle von Lungeninfarkt, der von Herrn Prof. Dr. Schottmüller<sup>1)</sup> beobachtet wurde, stark positive Hämatinreaktion, Ht 10. (Im zugehörigen Exsudat Ht 3.)

Über die praktische Bedeutung des Befundes äußert sich H. Schottmüller mit folgenden Worten «Mit Hilfe dieser Methode haben wir kürzlich in einem Falle die Differentialdiagnose zwischen Infarkt und Pneumonie exakt stellen können. Hämatin im Serum entschied für das Bestehen eines Infarktes zu einer Zeit, wo das klinische Bild durchaus zweideutig war.»<sup>2)</sup>

### Krankheiten der Kreislaufsorgane.

Bei den häufiger vorkommenden Krankheiten des Herzens und der Gefäße, auch in Fällen hochgradiger Cyanose, war die Reaktion negativ, ebenfalls bei einem Falle von Syphilis der Aorta.

---

<sup>1)</sup> H. Schottmüller, Über Ikterus im allgemeinen und bei Extra-uterin gravidität im besonderen. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 5. In dieser Abhandlung ist bei der Erwähnung des Untersuchungsverfahrens ein Druckfehler stehen geblieben, der zu Mißverständnissen Anlaß geben könnte; auf der 4. Seite des Separatabdruckes steht «eine genaue Ortsbestimmung nach Wellenlängen der im sichtbaren Violett liegenden Absorptionsstreifen. Es soll heißen «im sichtbaren Spektrum».

<sup>2)</sup> l. c.

**Krankheiten des Magens (einschließlich des Carcinoms).**

Reaktion negativ.

**Erkrankungen des Darms und Peritoneums.**

Reaktion negativ.

### **Krankheiten der Leber.**

Bei den häufiger vorkommenden Erkrankungen der Leber einschließlich des Carcinoms und Leberlues (1 Fall) war die Reaktion negativ.

(Beobachtungen bei akuter gelber Leberatrophie, Lebertuberkulose und Echinococcus der Leber fehlen noch.)

Unter den vielen Fällen von Icterus katarrhalis und von Cholecystitis wurde nur bei Cholecystitis einmal eine schwach positive und einmal eine zweifelhaft positive Reaktion beobachtet. Ebenso wurde in Fällen von starkem Ikterus bei Pneumonie nur einmal eine zweifelhaft positive, sonst stets negative Reaktion beobachtet.

### **Krankheiten der Gallenwege.**

Reaktion negativ.

### **Krankheiten der Harnorgane.**

Bei den häufiger vorkommenden Krankheiten dieser Gruppe war die Reaktion negativ. Auch bei hämorrhagischer Nephritis (darunter ein Fall mit hämorrhagischer Diathese, beobachtet von C. Hegler) war die Reaktion in keinem Falle positiv. Beobachtungen bei Carcinom und parasitären Erkrankungen (Echinococcus und Distomum haematobium) fehlen. Nach Beobachtungen von J. Feigl kann eine positive Hämatinreaktion unter Umständen als Folge hochgradiger körperlicher Überanstrengung bei «Armeegepäckmärschen» auftreten.<sup>1)</sup>

### **Erkrankungen der Nebennieren:**

**Addison'sche Krankheit.** In den beiden untersuchten Fällen war die Reaktion negativ.

<sup>1)</sup> J. Feigl, Diskussion zum Vortrag von Dr. Knack, Die Brightsche Nierenerkrankung im Kriege. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 7, S. 242

## Eklampsie bei Schwangerschaft.

Unter drei von mir untersuchten Fällen war die Reaktion in zwei schweren Fällen stark positiv, in dem dritten leichteren negativ.<sup>1)</sup> Bei diesem war auch der Harn frei von Blutfarbstoffen. Da das Auftreten von Hämatin im Blute bei dieser Krankheit bislang nicht bekannt ist, beschreibe ich das Verhalten des Serums und des Harns genauer.

1. Fall.<sup>2)</sup>

Vor der Entbindung	Gleich nach der Entbindung	4—5 Stunden nach der Entbindung
Blutserum: in 1 cm Schichtdicke hellbraun, klar	Blutserum: in 1 cm Schichtdicke dunkelbernsteingelb.	Blutserum: in 1 cm Schichtdicke dunkelbernsteingelb
Hämatin: stark positiv (Ht 16)	Hämatin: stark positiv (Ht 11)	Hämatin: stark positiv (Ht 12)
Methämoglobin: schwach positiv	Methämoglobin: negativ	Methämoglobin: negativ
Oxyhämoglobin: ziemlich stark positiv	Oxyhämoglobin: mäßig stark positiv	Oxyhämoglobin: schwach positiv
Bilirubin: negativ	Bilirubin: stark positiv	Bilirubin: stark positiv
Harn: in 1 cm Schichtdicke undurchsichtig-braun	Harn: in 1 cm Schichtdicke durchsichtig, bräunlichgelb	
Harnfiltrat: Hämatin schwach positiv	Harnfiltrat: Hämatin stark positiv (Ht 12)	
Methämoglobin: sehr stark positiv	Methämoglobin: negativ	
Oxyhämoglobin: ziemlich stark positiv	Oxyhämoglobin: negativ	
Bilirubin: negativ	Bilirubin: negativ	
Urobilin: negativ	Urobilin: negativ	
Harnsediment: Mäßige Menge, braun, Hämatin enthaltend	Harnsediment: ziemlich reichlich; sepiabraun, es enthält lediglich Hämatin	

<sup>1)</sup> Alle Fälle sind klinisch beobachtet und behandelt von Herrn Dr. Brütt. Der erste Fall endete tödlich, die beiden anderen sind geheilt entlassen.

<sup>2)</sup> Tödlich verlaufen.

## 1. Fall. (Fortsetzung.)

Vor der Entbindung	Gleich nach der Entbindung	4—5 Stunden nach der Entbindung
	<p>Das aus mikroskopischen Teilchen bestehende, in Wasser suspendierte Sediment gibt bei Zusatz von Schwefelammonium sofort ein starkes Hämochromogenspektrum. Das Sediment löst sich in Wasser unter Zusatz von wenig <math>n/10</math>-Kalilauge und gibt das Spektrum des Hämatins, bei Zusatz von Schwefelammonium das des Hämochromogens. Mikroskopisch bestand das Sediment aus amorphen Teilchen, sowie Cylindern und Zellen, die mit braunem Farbstoff durchsetzt waren.</p>	

## 2. Fall.

Vor der Entbindung	Nach der Entbindung
<p>Blutserum: in 1 cm Schichtdicke bernsteingelb, klar  Hämatin: ziemlich stark positiv (Ht 8)  Methämoglobin: negativ  Oxyhämoglobin; ziemlich stark positiv  Bilirubin: negativ</p>	<p>I. Punktion: 5 Stunden nach der Entbindung.  Blutserum: in 1 cm Schichtdicke stark gelb  Hämatin: mäßig stark positiv (Ht 6)  Methämoglobin: negativ  Oxyhämoglobin: schwach positiv  Bilirubin: mäßig stark positiv</p>

## 2. Fall. (Fortsetzung.)

Vor der Entbindung	Nach der Entbindung
Harn: in 1 cm Schichtdicke braun-gelb	II. Punktion: 20 Stunden nach der Entbindung.
Harnfiltrat:	Blutserum: in 1 cm Schichtdicke gelb
Hämatin: stark positiv (Ht 13)	Hämatin: positiv (Ht 3)
Methämoglobin: sehr schwach	Methämoglobin: negativ
} positiv	Oxyhämoglobin: sehr schwach positiv
Oxyhämoglobin: negativ	Bilirubin: schwach positiv
Bilirubin: negativ	Harn: in 1 cm Schichtdicke gelb
Harnsediment: ziemlich reichlich, sepiabraun; es enthält lediglich Hämatin von derselben Beschaffenheit wie beim Harn des I. Falles Mikroskopisch: viele mit Hämatin durchsetzte Cylinder, sowie Nierenepithelien u. amorphe Teilchen.	Harnfiltrat:
	Hämatin: } Methämoglobin: } negativ
	Oxyhämoglobin: }
	Bilirubin: schwach positiv
	Urobilin: schwach positiv
	Harnsediment: gering, braun, enthält lediglich Hämatin.
	Mikroskopisch: mit Hämatin durchsetzte Cylinder u. Nierenepithelien, aber in weit geringerer Menge als vor der Entbindung.
	III. Punktion: 29 Stunden nach der Entbindung.
	Blutserum: in 1 cm Schichtdicke gelb
	Hämatin: schwach positiv <sup>1)</sup> (Ht 1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> )
	Methämoglobin: negativ
	Oxyhämoglobin: schwach positiv

<sup>1)</sup> Bei der Entlassung der Kranken war die Hämatinreaktion negativ!

## 2. Fall. (Fortsetzung).

Vor der Entbindung	Nach der Entbindung
	Harn: (12 std. Portion): in 1 cm gelb
	Harnfiltrat:
	Hämatin
	Methämoglobin
	Oxyhämoglobin
	Bilirubin
	} negativ
	Harnsediment: reichliches Sediment. lateritium, darin eine Spur Hä- matin.

**Paroxysmale Hämoglobinurie.**

Von den zwei untersuchten Fällen gab nur der eine positive Reaktion. I. Fall: Im Serum reichlich Oxyhämoglobin und etwas Hämatin. Im künstlich hervorgerufenen Anfall enthielt das Serum viel Oxyhämoglobin, Hämatin ließ sich nicht nachweisen.

II. Fall: Im Serum Oxyhämoglobin und Methämoglobin; Hämatin nicht nachweisbar.

**Nervenkrankheiten.**

Bislang nur negative Hämatinreaktion.

**Krankheiten des Stoffwechsels.**

Diabetes . . . . .	negativ
Diabetes insipidus (4 Fälle) . . . . .	negativ
Gicht (3 Fälle) . . . . .	negativ
Adipositas universalis (3 Fälle) . . . . .	negativ

**Blutkrankheiten:**

Anämie (akute und chronische Blutungsanämie):	negativ
Perniziöse Anämie . . . . .	sehr häufig positiv
Chlorose . . . . .	negativ
Lymphatische Leukämie (2 Fälle) . . . . .	negativ
Myelogene Leukämie (2 Fälle) . . . . .	negativ
Pseudoleukämie (Hodgkin, 2 Fälle) . . . . .	negativ
Polycythaemia rubra (3 Fälle) . . . . .	negativ
Hämorrhagische Diathese (6 Fälle, darunter 2 Fälle von Skorbut und ein Fall von Pur- pura haemorrhagica): . . . . .	negativ

Es sei hervorgehoben, daß wir bei der durch Carcinome bedingten, wie auch bei anderen Fällen sogenannter sekundärer Anämie bislang in keinem Falle Hämatin gefunden haben.

Ganz abweichend verhält sich die perniziöse Anämie. Zur Zeit unserer ersten kurzen Mitteilungen verfügten wir nur über Beobachtungen an 2 Fällen von primärer perniziöser Anämie und 1 Fall von schwerer Anämie durch *Bothriocephalus latus*.<sup>1)</sup> Bei dem letztgenannten war die Reaktion negativ. Von den zwei Fällen von primärer perniziöser Anämie gab der eine bei einmaliger Untersuchung negative Reaktion. Der andere Fall gab bei dreimaliger Untersuchung jedesmal positive Reaktion (August 1912 stark positiv, Oktober 1912 schwach positiv, Dezember 1912 mäßig stark positiv [Ht 5]).

Ich habe dann Gelegenheit gehabt, das Blut weiterer 8 Fälle von perniziöser Anämie zu untersuchen. Sie lieferten sämtlich positive Reaktion (einmal Ht 1+, einmal Ht 2, einmal Ht 3, zweimal Ht 4, einmal Ht 8, einmal Ht 11, einmal Ht 13). Bei einem Falle war die Reaktion nach 4 Wochen gleich stark (Ht 4); bei einem anderen Falle war die Reaktion bei der ersten Untersuchung positiv (Ht 4), nach längerer ärztlicher Behandlung negativ.<sup>2)</sup> Bei einem anderen Falle war die Reaktion zunächst negativ, bei Verschlechterung des Zustandes positiv.

Bei dieser Sachlage erscheint H. Schottmüllers<sup>3)</sup> Hinweis auf die diagnostische Bedeutung der positiven Hämatinreaktion bei der perniziösen Anämie wohl begründet. Inzwischen sind unsere Beobachtungen von anderer Seite bestätigt worden. Hymans van den Bergh und J. Snapper<sup>4)</sup> haben bei mehreren Fällen von perniziöser Anämie positive Reaktion gefunden. Sie stellten ferner durch Untersuchung an der frisch exstirpierten Milz eines Falles von perniziöser

---

<sup>1)</sup> Vgl. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 53, S. 2925.

<sup>2)</sup> Zwei dieser Fälle standen unter der klinischen Beobachtung von Herrn Prof. Dr. Schottmüller, vier unter derjenigen von Herrn Dr. A. Lorey.

<sup>3)</sup> l. c. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 5.

<sup>4)</sup> Vgl. Berl. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 42. Hymans van den Bergh und J. Snapper, Über anhepatische Gallenfarbstoffbildung.

Anämie fest, daß das Blut aus der *V. splenica* viel mehr Hämatin enthielt als das der *V. cubiti*.

Anm. Die kürzlich von A. Herz<sup>1)</sup> ausgesprochene Ansicht, daß bei der perniziösen Anämie der Blutzerfall nicht im strömenden Blute erfolge (sondern in der Milz und Leber), ist nach A. Pappenheim<sup>2)</sup> nicht zutreffend.

In welchem Prozentsatz der Fälle die Reaktion positiv ist, läßt sich aus der immerhin nur mäßigen Zahl von Fällen noch nicht sicher entnehmen. — Allem Anschein nach ist die perniziöse Anämie aber durch die Häufigkeit der positiven Reaktion ausgezeichnet. Bei der Weiterführung der Untersuchungen wird noch genauer auf die näheren Umstände (Stadium der Erkrankung, Einfluß der Therapie auf den Hämatingehalt des Blutes u. a.) zu achten sein.

### Chronischer familiärer Ikterus.

In den bislang geprüften 2 Fällen war die Reaktion positiv (Ht 1 bis Ht 2). Bei dem einem Falle, der unter der klinischen Beobachtung von Herrn Prof. Dr. Schottmüller stand, war die Reaktion anfangs positiv, bei einer längere Zeit danach erfolgten Blutentnahme negativ. Aus diesen wenigen Beobachtungen läßt sich nur schließen, daß bei chronischem familiären Ikterus häufiger eine positive Hämatinreaktion vorkommen dürfte. Erwähnt sei, daß C. Hegler bereits im Jahre 1910 über das Vorkommen von Methämoglobin<sup>3)</sup> im Blutserum bei einem Falle von «hämolytischem Ikterus» berichten konnte. — Neuerdings hat Oelhafen<sup>4)</sup> einen abnormen Farbstoffgehalt des Serums bei einem Falle von hämolytischer Anämie mit Ikterusanfällen beobachtet. Der Bericht über die Untersuchung des Blutserums lautet: «Serumfarbe: dunkelgelb-

<sup>1)</sup> A. Herz, Über Anämien, *Medizin. Klinik* 1914, Nr. 25, S. 1049.

<sup>2)</sup> A. Pappenheim, Referat in den *Folia haematologica* (Zentralorgan), Bd. 17, H. 2, 1915, S. 116.

<sup>3)</sup> C. Hegler, Vortrag im ärztlichen Verein zu Hamburg am 6. XII. 1910.

<sup>4)</sup> Demonstration in der Sitzung des Mediz.-Naturw. Vereins zu Tübingen vom 15. Nov. 1915, referiert in der *Münch. med. Wochenschr.* 1916, Nr. 7, S. 244.

braun; im Spektrum: Hb = Streifen und Rechtsverdunklung. Bei der angegebenen Farbe des Serums besteht die Wahrscheinlichkeit, daß außer dem Hb (gemeint ist wohl Oxyhämoglobin) noch Hämatin oder Methämoglobin oder beide, vielleicht auch noch Bilirubin, im Serum vorhanden war.

### Extrauterine Schwangerschaft.

Unter 9 untersuchten Fällen habe ich in 4 eine positive Reaktion gefunden, einmal Ht 1, zweimal Ht 3; im vierten Falle war die Reaktion stark positiv (bei der ersten Blutentnahme Ht 4, dabei viel Oxyhämoglobin, bei der zweiten, 3 Tage später vorgenommenen Punktion Ht 30, dabei nur Spuren Oxyhämoglobin, bei der dritten, 7 Tage später vorgenommenen Punktion Ht 14). Über diese positiven Befunde ist schon vor einiger Zeit von H. Schottmüller<sup>1)</sup> berichtet worden. — In 4 weiteren Fällen, die von den Herren Dr. Oehleker und Dr. Hegler klinisch beobachtet wurden (darunter ein Fall von geplatzter Tubargravidität), fand ich negative Reaktion. Welche Umstände, von der Blutung in das Gewebe oder in das Peritoneum abgesehen, das Auftreten des Hämatins im Blutserum begünstigen, ist noch nicht klargestellt. Wegen der diagnostischen Bedeutung der positiven Hämatinreaktion bei fraglicher Extrauterinravidität sei auf die Ausführungen H. Schottmüllers verwiesen.<sup>2)</sup>

### Einige in die obigen Gruppen nicht einbezogene Erkrankungen.

Apoplexie . . . . .	negativ
Haematocele retrouterina (1 Fall) . . . . .	negativ
Haematothorax (1 Fall) . . . . .	negativ
Subcutanes Hämatom (1 Fall) . . . . .	negativ
Myoma uteri (1 Fall) . . . . .	negativ
Chronischer Muskelrheumatismus . . . . .	negativ
Osteomyelitis (3 Fälle) . . . . .	negativ.

<sup>1)</sup> H. Schottmüller, Über Icterus im allgemeinen und bei Extrauterinravidität im besondern. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 5.

<sup>2)</sup> l. c.

## Verbrennungen.

- Verbrennungen 2. Grades (2 Fälle) . . . . . negativ  
 „ 3. „ (1. Fall) . . . . . positiv  
 „ (2. „) . . . . . negativ<sup>1)</sup> (aber Methämoglobin enthaltend)  
 Akute Sonnenverbrennung im Sonnenbad (1 Fall) . negativ.

## Vergiftungen.

1. Akute Bleivergiftung (1 Fall) . . . . . Hämatinreaktion negativ  
 Chronische Bleivergiftung, 3 Fälle, teils mit starker Anämie (im Harn deutlicher Porphyringehalt) . . . . . Reaktion negativ  
 2. Akute Chromsäurevergiftung<sup>2)</sup> (1 Fall) Reaktion stark positiv.

Ausgang: Genesung.

Blut vom 1. Krankheitstage: Oxyhämoglobin und reichlich Hämatin  
 „ „ 2. „ : sehr reichlich Hämatin, weniger Oxyhämoglobin als am 1. Tage  
 „ „ 3. „ : sehr reichl. Hämatin, Spuren von Oxyhämoglobin  
 „ „ 4. „ : Hämatiningehalt geringer, Bilirubin nicht nachweisbar.  
 „ „ 5. „ : Hämatiningehalt geringer.  
 „ „ 6. „ : Hämatiningehalt bedeutend geringer, aber noch deutlich nachweisbar. Bilirubin: negativ.

Nach einigen Wochen: Hämatin negativ.

## 3. Akute Dinitrobenzolvergiftung.

In den 4 Fällen, von denen der eine tödlich verlief,<sup>3)</sup> war die Reaktion deutlich bis ziemlich stark positiv (einmal Ht 8, zweimal Ht 6, einmal bei leichterer Vergiftung Ht 3. Methämoglobin ließ sich in keinem Falle nachweisen. Bei einem der schweren Fälle, der in Genesung überging, gab das am Ende der ersten Krankheitswoche entnommene Blut schon wieder negative Hämatinreaktion, enthielt aber jetzt viel Bilirubin.

<sup>1)</sup> Auch im Inhalt der Brandblasen kein Hämatin.

<sup>2)</sup> Vgl. O. Schumm, Hämatinämie bei toxischem Blutkörperchenzerfall, mit einer Spektraltafel, Diese Zeitschrift, Bd. 80, 1912, S. 1.

<sup>3)</sup> Herr Sekundärarzt Dr. Becker, der mir die Blutproben überwies, beabsichtigt über den klinischen Verlauf der Fälle demnächst näheres mitzuteilen.

4. Kohlenoxyd-(Leuchtgas-) Vergiftung . . . Reaktion negativ.  
 5. Lysolvergiftung . . . . . Reaktion negativ.  
 6. Mareninvergiftung.

In mehreren Fällen von Anämie nach arzneilichem Gebrauch von Marenin, bei chronischer Polyarthritis, die C. Hegler beobachtete, fand ich deutlich positive Hämatinreaktion (Ht 2 bis Ht 3). Methämoglobin ließ sich nicht nachweisen.<sup>1)</sup>

#### 7. Argyrie.

In dem einzigen von C. Hegler und mir untersuchten Falle war die Reaktion bei der ersten Blutentnahme eben erkennbar positiv, bei der nach längerer Zeit wiederholten Untersuchung negativ. Hier sind weitere Untersuchungen notwendig.

#### 8. Kali chloricum-Vergiftung.

Bei einem schweren Vergiftungsfall (an 50 g KClO<sub>3</sub> per os!) wurde kürzlich von J. Feigl<sup>2)</sup> im Blute ein beträchtlicher Hämatingehalt (Ht 6) neben Methämoglobin gefunden.

### Über die Beziehungen zwischen dem Auftreten von Oxyhämoglobin, Methämoglobin, Hämatin und Bilirubin im Blutserum.

Wiederholt habe ich beobachtet, daß unter den Farbstoffen des Blutserums bei der ersten Blutentnahme das Oxyhämoglobin (oder Methämoglobin) überwog, bei der folgenden Blutentnahme das Hämatin und nach einigen weiteren Tagen das Bilirubin, das zuletzt nur noch allein vorhanden war. In mehreren Fällen fehlte bei der ersten Blutentnahme das Bilirubin entweder ganz oder bis auf bedeutungslose Spuren,

<sup>1)</sup> Von Krönig ist schon vor geraumer Zeit bei einem Falle von Mareninvergiftung (nach 16 Tage langem Gebrauch von 2 × täglich 0,25 g) im Blut Methämoglobin gefunden worden; wegen der Literatur vergleiche F. Erben, Vergiftungen II, klinischer Teil, S. 344, Verlag von W. Braumüller, Wien und Leipzig 1910.

<sup>2)</sup> J. Feigl, Hämatinämie bei Vergiftung mit Kaliumchlorat, Vortrag in der biol. Abt. d. ärztl. Vereins zu Hamburg, Sitzung vom 7. April 1914. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 28, S. 1583.

Nach einer freundlichen mündlichen Mitteilung wird Herr Dr. J. Feigl über die an diesem Vergiftungsfall ausgeführten Untersuchungen demnächst ausführlich berichten.

während Methämoglobin allein oder Methämoglobin und Hämatin oder Hämatin ziemlich reichlich vorhanden war. Es läge nahe, in solchen Fällen anzunehmen, daß der Blutfarbstoff stufenweise über Hämatin in Bilirubin übergeht. Wieder in anderen Fällen war schon bei der ersten Blutentnahme neben Methämoglobin sowohl Hämatin als auch Bilirubin in bedeutender Menge vorhanden. — Meine bisherigen Beobachtungen gestatten nun weder den Schluß, daß dem Auftreten von Hämatin im Blutserum regelmäßig ein hoher Gehalt an Blutfarbstoff vorausgehen muß, noch daß ein erhöhter Gehalt des Serums an Blutfarbstoff regelmäßig zum Auftreten von Hämatin im Serum führt. Es erscheint beachtenswert, daß ich bei den vielen Fällen von echtem (Bilirubin-)Ikterus mit hohem Bilirubingehalt des Blutes (z. B. auch bei biliärer Pneumonie) im ganz frischen klaren Serum deutlich, teilweise sogar stark erhöhten Oxyhämoglobingehalt, aber höchstens einmal zweifelhaft positive Hämatinreaktion (in 2 Fällen) gefunden habe.

Die Möglichkeit, daß vielleicht auch bei den gewöhnlichen Fällen von Ikterus geringe Spuren von Hämatin im Serum enthalten sind, die mit der von mir benutzten Reaktion nicht mehr nachgewiesen werden können, ist ohne weiteres zuzugeben, kommt aber für die Frage der diagnostischen Verwertbarkeit der Reaktion nicht in Betracht.

### Über die Beziehungen zwischen dem Farbstoffgehalt des Blutserums und dem des Harns.

Der Farbstoffgehalt von Blutserum und Harn stimmen zwar in manchen Fällen im wesentlichen überein, sehr oft bestehen aber durchgreifende Unterschiede. Zum Beispiel enthielt bei einem Falle von Puerperalsepsis (Bac. phlegm. emphys. E. Fraenkel) das Serum nur Methämoglobin, der zugehörige Harn sehr viel Methämoglobin, aber auch viel Hämatin (größtenteils als Sediment). Bei einem zweiten Falle enthielt das Blutserum außer Oxyhämoglobin ziemlich viel Hämatin (Ht 8), der zugehörige Harn dagegen nur eine Spur Hämatin, aber viel Methämoglobin. Bei einem dritten Falle enthielt sowohl Serum wie Harn viel Methämoglobin. Bei einem Falle von Malaria war die Hämatinreaktion im Blutserum stärker als im Harn.

der nur im Sediment eine kleine Menge Hämatin enthielt. In einem Falle von Schwarzwasserfieber war die Hämatinreaktion im Blutserum und Harn etwa gleich stark. Bei dem einen Fall von Verbrennung III. Grades enthielten sowohl Serum wie Harn viel Hämoglobin, aber kein Hämatin. In dem einen Falle von Extrauterin gravidität enthielten sowohl Serum wie Harn eine reichliche Menge gelösten Hämamins. — Häufig habe ich gefunden, daß bei deutlich positiver Reaktion des Blutserums der filtrierte Harn negative Hämatinreaktion gab und nur im Sediment eine geringe Menge Hämatin vorhanden war. Bei dem einen Falle von Schwangerschaftseklampsie fand ich an einem Tage bei Serum und Harn nahezu vollständige Übereinstimmung im Gehalt an gelöstem Hämatin (Serum Ht 11, Harnfiltrat Ht 12); ein wichtiger Unterschied bestand aber insofern, als das Serum in beträchtlicher Menge Bilirubin enthielt, während es im Harn dieses Tages nicht auftrat. Auch sonst habe ich schon wiederholt das Fehlen des Bilirubins im Harn bei deutlich vermehrtem Bilirubingehalt des Serums beobachtet. — Ein schroffer Gegensatz im Farbstoffgehalt von Harn und Blutserum bestand natürlich bei den Fällen von echter hämorrhagischer Nephritis.

Oben ist schon erwähnt, daß das Hämatin im Harn teils gelöst, teils im Sediment enthalten gewesen sei. In einem Falle mit fast gleichem Hämatingehalt des Harns und des Serums war auch die braungelbe Farbe beider Flüssigkeiten zum Verwechseln ähnlich.

Nachdem ich nunmehr bei einer Anzahl der beschriebenen Fälle in den Harnen echte Hämatisedimente gefunden habe, kann ich einige Angaben über ihr allgemeines Verhalten machen. Sie bestehen teils aus amorphen Teilchen, teils aus Harnzylindern und Epithelien, die mit Hämatin durchsetzt sind. In Wasser und 1%iger Sodalösung sind sie in einzelnen Fällen löslich, häufiger aber unlöslich oder sehr schwer löslich, in Wasser unter Zusatz von wenig  $\frac{n}{10}$ -Kalilauge leicht löslich. Sie geben nicht die spektroskopisch-chemischen Reaktionen auf Methämoglobin, aber die bekannten Reaktionen des natürlichen Hämamins. Ihre rein wässrige Aufschwemmung

gibt, ebenso wie die Lösung in 1%iger Soda (s. o.), nach Zusatz von Schwefelammonium sogleich das Absorptionsspektrum des Hämochromogens. Die Lösung in Kaliumwasser gibt natürlich ebenfalls diese Reaktion. — Das bekannte häufigere Vorkommen von Hämoglobin in Niederschlägen der Harn bei Hämaturie bedarf hier keiner Besprechung.

### Über die Beziehungen zwischen dem Farbstoffgehalt des Blutserums und der Hautverfärbung.

Wie ich schon früher angegeben habe, hat hämatinreiches Serum eine mehr oder weniger stark braungelbe Farbe. Enthält das Serum gleichzeitig Hämatin, Methämoglobin und Oxyhämoglobin, so zeigt es Farbtöne, in denen je nach dem Mengenverhältnis der genannten Farbstoffe entweder Braungelb, Braun oder Rot vorherrscht. Durch die gleichzeitige Anwesenheit von Bilirubin wird die gelbe Tönung verstärkt. Es erscheint verständlich, daß Erkrankungen, bei denen das Serum neben Bilirubin reichlich Hämatin oder nur dieses enthält, eine andere Art von «Ikterus» aufweisen wie bei einfacher Bilirubinämie. Da Fälle dieser Art hier mehrfach beobachtet sind, vertritt H. Schottmüller meines Erachtens mit Recht die Auffassung, daß «ein hoher Gehalt des Serums an Hämatin oder einem anderen Derivat» zweifellos «erheblich zur Nüanzierung der Haut und zwar im Sinne einer gelb-bräunlichen Verfärbung beiträgt». <sup>1)</sup> Er wendet auf diese Fälle die Bezeichnung «hämato-hepatogener» oder «hämolytischer Ikterus» an.

Bei Fällen, in denen das braungelbe Serum nur oder ganz überwiegend Hämatin enthält, wäre für die damit einhergehende eigenartige Hautverfärbung <sup>2)</sup> vielleicht die Bezeichnung «Hämatin-Ikterus» <sup>3)</sup> angebracht.

<sup>1)</sup> Vgl. H. Schottmüller, l. c., Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 5.

<sup>2)</sup> Sie wird als braungelb, bräunlichgelb oder dunkelbronzegelb u. ä. bezeichnet; vgl. ferner E. Fraenkel, Diskussion zum Vortrage über Methämoglobinämie und Hämatinämie. Münch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 53.

<sup>3)</sup> Vgl. O. Schumm, Diskussion zum Vortrage von J. Feigl, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 28, S. 1583.

### Zusammenfassung.

1. Eine im Sinne der hier angewandten Probe deutlich positive Hämatinreaktion ist eine ausgesprochen pathologische Erscheinung. Sie tritt nach den bisherigen Erfahrungen häufig bei solchen Zuständen auf, die mit einer, der Art, dem Umfange oder dem Orte nach abnormen Zersetzung von roten Blutkörperchen verbunden sind; Beispiele: Vergiftungen durch bestimmte anorganische und organische Blutgifte, Verbrennungen III. Grades, Schwangerschaftseklampsie, Malaria, Sepsis durch den *Bacillus phlegmones emphysematosae* E. Fraenkel, Perniziöse Anämie, Chronischer familiärer Ikterus, Extrauterine Schwangerschaft, Lungeninfarkt.

2. Stark positive Reaktionen sind vorwiegend beobachtet bei einzelnen Vergiftungen, bei Schwangerschaftseklampsie, bei Sepsis durch den *Bac. phlegm. emphys.*, Perniziöser Anämie, Extrauteriner Schwangerschaft, Lungeninfarkt; doch weist der Hämatingehalt in solchen Fällen je nach der Art und nach dem Stadium der Erkrankung starke Schwankungen auf.

Bei Malaria ist eine ziemlich stark positive Reaktion nur ausnahmsweise beobachtet; durchweg war bei den positiven Fällen der Hämatingehalt nur gering. Er kann dann bei oberflächlicher Untersuchung ziemlich leicht übersehen werden, ist aber in einem ziemlich hohen Prozentsatz der Fälle von Malaria zweifellos vorhanden.

3. Unter günstigen Umständen kann im Organismus selbst ein starker Hämatingehalt des Blutserums in wenigen Tagen ganz oder bis auf Spuren verschwinden.

4. Die Beziehungen zwischen dem Auftreten von Methämoglobin, Hämatin und Bilirubin im Blutserum sind noch nicht genügend geklärt. Die genannten Stoffe erschienen in den untersuchten Fällen teils gleichzeitig, teils einzeln. Daß dem Auftreten von Hämatin im Serum ein sehr hoher Oxyhämoglobingehalt vorangehen muß, ist an der Hand unserer Fälle nicht zu erweisen. Ein erhöhter Gehalt des Serums an Oxyhämoglobin braucht nicht zum Auftreten von Hämatin zu führen.

5. Der Farbstoffgehalt von Serum und zugehörigem Harn stimmen in manchen Fällen im wesentlichen überein; sehr oft bestehen aber durchgreifende Unterschiede. Unter Umständen ist der Gehalt an Hämatin und die Farbe von Blutserum und Harn etwa gleich. — Im Harn erscheint das Hämatin oft zum beträchtlichen Teil im Sediment.

6. Die in Fällen von ausgesprochener Hämatinämie vorkommende eigenartig braungelbe Hautverfärbung dürfte in nächster Beziehung zum Hämatiningehalt des Serums stehen und demnach zum Unterschied von dem echten (Bilirubin-) Ikterus als Hämatin-Ikterus zu bezeichnen sein.

7. Nachdem ein starker Hämatiningehalt des Blutserums nunmehr auch bei gewissen Vergiftungen gefunden worden ist, bei denen man früher nur das Auftreten von Methämoglobin beobachtet hatte, erscheint es notwendig, die Einwirkung der sogenannten Blutgifte auf den roten Blutfarbstoff nach dieser Richtung einer erneuten Untersuchung zu unterziehen.

---