

(Aus der Dermatologischen Klinik Zürich. [Direktor: Prof. Dr. Br. Bloch].)

Die Chromatophoren in der Haut des Menschen. Ihr Wesen und die Herkunft ihres Pigmentes.

Ein Beitrag zur Phagocytose der Bindegewebszellen.

Von

Dr. G. Miescher,

Oberarzt der Klinik.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Oktober 1921.)

Kurze geschichtliche Einleitung.

(Ausführlichere Darstellungen finden sich bei Halpern, Rosenstadt, Adachi, Meirowsky u. a.)

Während die Kenntnis vom melanotischen Pigment in der Epidermis, speziell in der Malpighischen Schleimhaut bis ins 17. Jahrhundert zurückreicht, ist die Lehre von den cutanen Pigmentzellen noch relativ jung. Eine erste Erwähnung findet sich bei Häusinger, der sie 1822 in der Negerhaut beschrieben hat. Auch die späteren Befunde von Virchow, Granhof, Rossbach u. a. beziehen sich auf die Haut des Negers. Beim Weißen wurden pigmentierte Cutiszellen erst 1871 durch Waldeyer in den Augenlidern brünetter Personen sowie bei Xanthelasma palpebrarum entdeckt. Merkwürdigerweise blieb eine Bestätigung dieser Befunde lange Zeit hindurch aus, so daß 1883 Unna noch feststellen konnte, daß Waldeyer allein solche Zellen gesehen habe. Spätere Befunde datieren von Riehl in den Haarpapillen, von Ehrmann im Warzenhof und in der Haut der Genitalien sowie in der Nackenhaut und in der Haut der Hüftgegend der Frauen, endlich von Kölliker in der Brustwarze, Warzenhof, Genitalien und Analgegend. Ein ausführlicheres Studium widmete dieser Zellart Breul und nach ihm Adachi.

Die im allgemeinen von den Autoren wenig beachteten Zellen gewannen erst dann eine Bedeutung, als, durch eine Arbeit von Kölliker angeregt, die Forschung nach dem Ursprung und dem Vorgang der Pigmentierung einsetzte. Kölliker hatte bei *Protopterus annexus* zwischen der Cutis und Epidermis verzweigte pigmentierte Zellen beobachtet, deren Körper in der Cutis sich befand, während die Ausläufer zwischen die Epidermiszellen sich hineinerstreckten. Kölliker deutete diese Zellen als cutane Gebilde und sprach die Vermutung aus, daß alle verzweigten Pigmentzellen in der Oberhaut aus der Cutis eingewanderte Zellen darstellen.

Diese Ansicht von Kölliker fand eine Stütze durch die Arbeiten von Riehl, Ehrmann u. a. Riehl studierte die Verhältnisse in den pigmentierten Haaren und fand in den bindegeweblichen Papillen, den Läufen der Gefäße folgend, verzweigte pigmentierte Wanderzellen, welche er durch vergleichendes Studium verschiedener Entwicklungsstadien bis an die Matrixzellen der Haarrinde vorrücken sah. Dort legen sich diese Zellen an die Basis derselben an und entsenden Aus-

läufer zwischen die Epithelzellen hinein, auf diese Weise eine Pigmentierung des gesamten Haarbulbus bewerkstelligend. Riehl schloß aus diesen Befunden in gleicher Weise wie Kölliker, daß die Pigmentierung des epithelialen Haaranteils durch Wanderung von Pigmentzellen aus der Cutis zustande komme.

Zu ähnlichen Schlüssen wie Riehl gelangte Ehrmann, welcher als erster in umfassender Weise das gesamte Gebiet der Pigmentanatomie und -physiologie bearbeitete. Ehrmann studierte zunächst die Verhältnisse bei niederen Wirbeltieren und konnte dort nachweisen, daß bei nicht pigmentierten Larven von Salamandern stets der erste Beginn der Pigmentbildung im Kopfanteil des Tieres in verzweigten Zellen des Mesoderms stattfindet. Ehrmann faßte diese Zellen als eine in hohem Grade spezifische Zellart auf, durch deren weitere Ausbreitung die Pigmentierung des gesamten Körpers zustande kommt. Was die Verhältnisse zwischen Cutis und Epidermis anbelangt, so suchte Ehrmann nachzuweisen, daß die Pigmentierung der Epidermis auf der Einwanderung von mesodermalen Pigmentzellen in die Epidermis beruht. Eine selbständige Pigmentbildung in den Epidermiszellen findet nicht statt; das Pigment wird ihnen vielmehr durch die Fortsätze der zwischen ihnen liegenden Pigmentzellen (Ehrmann nannte sie Melanoblasten) übermittelt (Einströmungstheorie). In bezug auf die Pigmentierung der Haare kam Ehrmann zu ähnlichen Resultaten wie Riehl, d. h. auch er konnte eine Einwanderung von Pigmentzellen aus der cutanen Papille in die Haarmatrix beobachten.

Als einer der am schwerwiegendsten experimentellen Beweise für die Einwanderung der bindegeweblichen Pigmentzellen in die Epidermis wurden die Versuche Karg's betrachtet. Dieser Autor transplantierte die Haut von weißen Individuen auf Neger und umgekehrt von Negern auf Weiße und konnte feststellen, daß im ersten Falle das transplantierte Hautstück sich dunkel, im letzteren Falle hell färbte. Karg zog daraus den Schluß, daß das weiße Transplantat sich aus dem Bindegewebe der Negerhaut heraus pigmentiert habe, während umgekehrt das schwarze Transplantat wegen Erlöschens der cutanen Pigmentzufuhr aus der Haut des Weißen das Pigment verloren habe.

Die Anschauung von der Einwanderung der Pigmentzellen aus der Cutis in die Epidermis, welche auch von zahlreichen anderen Autoren vertreten wurde, stützte sich im besonderen noch auf die Vorstellung, welche sich diese Autoren von der Herkunft des Pigmentes machten. Schon Riehl hatte darauf hingewiesen, daß die cutanen Pigmentzellen sehr häufig in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Gefäßen angetroffen wurden, und daraus den Schluß gezogen, daß das in ihnen auftretende Pigment ein Derivat des Blutfarbstoffes darstelle, bzw. ganz allgemein aus dem Blut stamme. Diese Ansicht wurde eine Zeitlang von den meisten Autoren geteilt und von Ehrmann auch in seiner großen Monographie vertreten. Für die hämoglobinogene Abstammung des Pigments sprachen eine Reihe von Beobachtungen z. T. experimenteller Art über die Umwandlung von Blutfarbstoff bei Austritt von Blut in Gewebe.

So hatte Langhans durch Einbringung von Blutgerinnsel unter die Haut eine Aufnahme der roten Blutkörperchen in contractile Zellen des umgebenden Gewebes nachgewiesen. Nach einiger Zeit, innert welcher der Blutfarbstoff eine Reihe von Veränderungen durchmachte, sah er gelbliche Körnchen auftreten, welche die Perlssche Eisenreaktion gaben. Ähnliche Befunde konnten Ehrmann, Quincke und M. B. Schmidt erheben. Schmidt stellte fest, daß nach längerer Lagerung von Blutfarbstoff die positive Eisenreaktion wieder verschwinden kann. Gerade diese Tatsache schien Schmidt die Annahme zu rechtfertigen, daß das Pigment umgewandelten Blutfarbstoff darstellt, wobei die Bildung desselben nicht in loco anzunehmen wäre, sondern in den Gefäßen oder an anderen Orten.

(Schmidt hat diese Ansicht später im Hinblick auf die neueren Ergebnisse der Fermentforschung wieder fallengelassen.)

Die ersten Befunde von Blutaustritt bei Hautpigmentierung wurden von Riehl, Perls, Notnagel u. a. bei Morbus Addisoni gemacht. Perls fand, daß das Pigment der Cutis Eisenreaktion gab, das des Rete malpighii nicht. Notnagel bestätigte dies später für das Rete malpighii, während andere Autoren (Rossbach) Perls Angaben für die Cutis widerlegten.

Einer der ersten, welcher der eben geschilderten Auffassung von der Wanderung des Pigmentes bzw. der Pigmentzellen aus der Cutis in die Epidermis entgegentrat, war Jarisch. Jarisch wies mit Recht darauf hin, daß zwischen den Pigmentzellen der Cutis und denjenigen der Epidermis nicht nur örtliche, sondern in erster Linie auch morphologische Unterschiede bestünden und daß eine Identifizierung beider Zellarten, die auf Kolliker zurückreicht, nicht angängig sei. Die verzweigten Zellen der Epidermis, schon 1819 von Sangiovanni entdeckt und Chromatophoren genannt, von Ehrmann später in Melanoblasten umgetauft, sind als eine ektodermale Zellart aufzufassen, welche selbständig, gleich wie die übrigen Epidermiszellen, Pigment bildet. Die von Ehrmann vertretene mesodermale Pigmenttheorie lehnt Jarisch ab.

Auch beim Studium der Haare kommt Jarisch zu dem entgegengesetzten Resultate wie Ehrmann; er findet, daß der größte Teil der Haare beim Menschen und bei vielen Tieren nur selten in der Papille Pigment besitzt. In den pigmentierten Schnurr- und Körperhaaren der Katze, den Schnurr- und Körperhaaren der Wildmaus und in den Schnurrhaaren der Hausmaus fand er die Haarpapillen in einer großen Zahl von Präparaten ausnahmslos pigmentfrei, so daß für die Annahme einer Pigmentwanderung aus der Papille in die Haarmatrix sich nicht die geringsten Anhaltspunkte erbringen ließen.

Neben Jarisch waren zahlreiche andere Autoren (Mertsching, Rabl, Schwalbe, Post u. a.) zu denselben Resultaten gelangt. Die Kargschen Versuche hatte Loeb wiederholt, mit einem vollständig entgegengesetzten Resultat. Nach der Ansicht Loeb's lassen sich seine Bilder nur mit der Annahme einer autochthonen Pigmentbildung in der Epidermis vereinen. Die von Karg behauptete Einwanderung von Pigment aus der Cutis erklärt er als einen Irrtum, indem die Regeneration und Pigmentierung der Transplantate von den Rändern her durch Einwanderung von epithelialen Pigmentzellen zustande komme ohne aktive Beteiligung der Cutis.

Hatte man zuerst den mesodermalen Zellen allein die Fähigkeit der Pigmentbildung zugeschrieben, so kehrte sich nun die Auffassung bei manchen Autoren ins Gegenteil um. So vertraten Codis und dann vor allem Wieting und Hamdi die Ansicht, daß die cutane Pigmentierung sekundärer Natur sei und durch Abtransport von Pigment aus der Epidermis durch Leukocyten und bindegewebliche Wanderzellen zustande kommt. Wieting und Hamdi untersuchten eine große Zahl von Pigmentierungs- und Depigmentierungsprozessen beim Menschen und Tieren und kamen zum Schluß, daß die Pigmentierung der Cutis niemals der epidermalen vorausgehe, sondern stets nachfolge. Der Vorgang der Depigmentierung erfolgt in der Weise, daß das Pigment sich in den epidermalen Saftspalten anhäuft, von cutanen Wanderzellen aufgenommen und in die Tiefe abtransportiert wird.

Mit der Umstoßung der mesodermalen Pigmenttheorie geriet auch die Auffassung der hämoglobinogenen Abstammung des Pigmentes ins Wanken. Nicht nur machten, worauf schon Kaposi hingewiesen hatte, zahlreiche klinische Tatsachen einen solchen Zusammenhang unwahrscheinlich, auch das Resultat der chemischen Analysen (Berdez und Nencki, Sieber, Rosenbaum u. a.) und eine Reihe embryologischer Tatsachen, so das Auftreten von Pigment bei Batrachiern und

Tritonen vor dem Erscheinen des Blutes (Cornil und Ranvier) sprachen dagegen.

So entwickelte sich schon früh die Anschauung, daß das Pigment durch einen metabolischen Vorgang in der Zelle selbst gebildet wird. Von Anfang an wurde dabei dem Kern eine wichtige Rolle zugesprochen.

Jarisch beschrieb das Auftreten des ersten Pigmentes in der Conjunctiva des Ochsenauges in Form großer, tropfiger Gebilde, welche dem Kern anlagern und den Eindruck erwecken, als wären dieselben aus letzterem ausgespritzt worden. In den Epidermiszellen des Tritonschwanzes fanden sich unpigmentierte Granula, die sich mit Kernfarbstoffen färben ließen und alle Übergänge zu den echten Pigmentgranula zeigten. Jarisch glaubt darum, daß das Pigment oder dessen Bildungssubstanz dem Kern entstammt. Nach Jarisch haben noch mehrere Autoren, unter ihnen vor allem Mertsching, Roessle, Meirowsky und v. Szily, ähnliche Ansichten vertreten. Wir werden weiter unten darauf eingehen.

Die ganze Pigmentfrage erfuhr eine mächtige Anregung und wurde in ganz neue Bahnen gelenkt durch die wichtige Entdeckung sauerstoffübertragender Fermente (Oxydasen), durch deren Tätigkeit eine große Zahl von Melaninen im Tier- und Pflanzenreich aus farblosen Vorstufen gebildet werden. Das Melanin der Haut und der Haare beim Menschen und anderen Säugetieren hat mit solchen fermentativ entstandenen Melaninen eine große Ähnlichkeit. Fürth und seine Schüler konnten das besonders beim Vergleich mit dem künstlich aus Tyrosin durch Tyrosinase (dem oxydierenden Ferment im Tintenbeutel des Tintenfisches, durch welches der bekannte sepiabraune Farbstoff entsteht) gewonnenen Melanin feststellen.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, an den Pigmentorten des Menschen eine Oxydase direkt nachzuweisen. Es gelang in der Tat einigen Autoren, experimentell mit Preßsäften aus pigmentierten Geweben eine angeblich spezifische Dunkelung leicht oxydabler melaninbildender Substanzen zu erzielen (Tyrosin: Durham, Adrenalin: Jäger usw.); allein nicht nur läßt sich die angewandte Methode des Fermentnachweises anfechten, die Resultate der einzelnen Autoren zeigen auch wenig Übereinstimmung.

Die Streitfrage erfuhr eine weitgehende Abklärung durch die fundamentale Entdeckung von Bloch. Bloch gelang es, die gesuchte Oxydase nachzuweisen. Behandelte er unfixierte Gefrierschnitte durch pigmentierte Haut mit einer Lösung von Dioxyphenylalanin (ein Brenzkatechinderivat, kurz Dopa genannt), so trat in den pigmentbildenden Zellen durch die melaninartige Oxydation des Dopa eine Schwärzung auf. Die Schwärzung war streng an das Vorhandensein von Pigment in den Zellen gebunden. In albinotischer Haut, in pigmentlosen Narben, bei Vitiligo war die Reaktion negativ.

Die Reaktion hat, wie das Bloch nachweisen konnte, Fermentcharakter. Die Oxydase ist derart spezifisch auf Dopa eingestellt (Tyrosin, Adrenalin, Tryptophan und zahlreiche andere leicht oxydable Substanzen geben die Reaktion nicht, daß dieser Körper der Muttersubstanz des natürlichen Pigmentes sehr nahestehen muß, möglicherweise sogar identisch mit ihr ist).

Nach den Untersuchungen von Bloch ist die Reaktion positiv in den pigmentbildenden Zellen der Epidermis und in der Matrix der Haarbulbi, sie ist aber ausnahmslos und einwandfrei negativ in den Pigmentzellen der Cutis. (Auf nähere Einzelheiten der Reaktion und auf eine Reihe gegen sie erhobener Einwände werde ich weiter unten eintreten).

Dadurch schien Bloch zunächst die Frage nach dem Wesen dieser Zellen entschieden. Da in ihnen die Oxydase nicht enthalten ist, so muß ihnen die Fähig-

keit, Pigment selbständig zu bilden, abgesprochen werden. Sie stellen vielmehr Pigmentrezeptoren dar, befähigt, das aus der Epidermis abströmende Pigment in sich aufzunehmen, wegzutransportieren und wohl auch schon in loco innerhalb des Zelleibs abzubauen. Dafür spricht auch der Parallelismus zwischen Epidermis und Cutispigment. Es ist auffallend, daß die Schwankungen in der Zahl der Chromatophoren stets in Zusammenhang stehen mit Pigmentalterationen (De- und Hyperpigmentierungen) in der Epidermis und „daß die mesodermalen Pigmentzellen ganz besonders dann vermehrt sind, wenn in der Epidermis Unruhe in den normalen Pigmentierungsprozeß kommt“.

In letzter Zeit hat Meirowsky die Auffassung Blochs bestritten und ist nochmals für eine autochthone Pigmentbildung in der Cutis eingetreten. Zu dieser Annahme glaubt er sich in erster Linie durch Experimente berechtigt, welche er mit seinen Schülern (Hellmich, Meyer) zum Studium von Pigmentierungs- und Depigmentierungsvorgängen an sonnenbelichteter Kaninchenhaut vorgenommen hat. Diese Autoren konnten in Übereinstimmung mit einer früheren Arbeit von Grund feststellen, daß trotz intensiver Pigmentbildung in der Epidermis keine Pigmentvermehrung in der Cutis nachzuweisen sei. Meyer, der speziell den Vorgang der Depigmentierung studiert hat, fand zwar ein Auftreten von Pigment in den Gewebslücken des Bindegewebes und selbst in den regionären Lymphdrüsen, nicht aber eine Vermehrung pigmentbeladener Cutiszellen.

Während in der Pigmentliteratur im allgemeinen nur von bindegeweblichem und epithelialeem Pigment die Rede ist, so muß es als ein besonderes Verdienst von Adachi gewertet werden, daß dieser Autor als erster darauf hingewiesen hat, daß in der Cutis von Säugetieren zweierlei morphologisch streng verschiedene Arten von Pigmentzellen angetroffen werden können. Beim systematischen Studium der Affenhaut konnte er nämlich feststellen, daß in zwei verschiedenen Höhen der Cutis Pigmentzellen auftreten: 1. im Papillarkörper, d. h. in unmittelbarer Nachbarschaft der Epidermis und 2. in den mittleren Lagen des reticulären Bindegewebes. Erstere Zellen sind klein, unscheinbar, spindelig oder sternförmig und entsprechen den Pigmentzellen beim Menschen, letztere dagegen langgezogen, bandförmig, zuweilen schön verästelt und haben eine Ähnlichkeit mit den in der Chorioidea der Augen beschriebenen Pigmentelementen. Die örtliche Ausbreitung dieser beiden Gruppen von bindegeweblichen Pigmentzellen war eine völlig unabhängige. Die kleinen, unterhalb der Epidermis gelegenen Pigmentzellen entsprechen wie beim Menschen nach Zahl und Verteilung den Grenzen und der Intensität der epithelialen Pigmentierung. Die großen, bandförmigen Zellen dagegen zeigen eine weitgehende Unabhängigkeit, und zwar in dem Maße, daß sie sehr häufig an Stellen angetroffen werden, wo zeitlebens nie eine einzige pigmentierte Zelle im darüberliegenden Epithel zu finden ist (in der Haut des Unterarms von *Cercopithecus mona*). Gerade dieser Umstand bildet auch heute noch für die Vertreter einer autochthonen Pigmentierung in der Cutis (Meirowsky, Meyer) eine Hauptstütze für ihre Auffassung, wobei ihnen allerdings die Abgrenzung dieser Zellen durch Adachi von den gewöhnlichen im Papillarkörper vorkommenden entgangen zu sein scheint.

Von besonderem Interesse war die Beobachtung Adachis darum, weil dieser Autor in den rätselhaften Pigmentzellen der menschlichen Mongolenflecke ein morphologisches Analogon zu den tiefen cutanen Pigmentzellen der Affen entdeckte. Diese Feststellung ist für die Auffassung der Pigmentverhältnisse in der Cutis von fundamentaler Bedeutung, wie wir weiter unten noch sehen werden, indem der von Adachi beschriebene Zelltypus eine von den übrigen pigmentierten Bindegewebszellen vollständig verschiedene funktionelle Einheit darstellt. Merkwürdigerweise wurden die Befunde Adachis in der Folge vollständig übersehen. Aber erst

durch den Nachweis der Dopaoxydase in diesen Zellen durch Bahrawy, einem Schüler Blochs, wird ihr wahrer Wert in das richtige Licht gerückt. Wir werden darauf zurückkommen.

Wenn man den Weg, welchen die Pigmentforschung gegangen ist, zurückschaut, dann kann man sich des Gefühls nicht erwehren, daß das Bestreben nach Verallgemeinerung der gewonnenen Resultate einer raschen Entwicklung je und je hemmend im Wege gestanden ist. Die Schlüsse, welche die Autoren aus ihren Beobachtungen gezogen haben, beziehen sich häufig nicht auf ein gleichwertiges Material. Es war entschieden ein Nachteil, daß gerade die wichtigsten Pigmentarbeiten, so diejenige von Ehrmann, die verwickelten und auch heute nicht geklärten Pigmentverhältnisse bei niederen Wirbeltieren zur Grundlage hatten, und daß die dabei gewonnenen Resultate in aprioristischer Weise auf die höheren Wirbeltiere, insbesondere den Menschen übertragen wurden. So kam es dazu, daß die cutanen Pigmentzellen der Amphibien ohne weiteres gleichgesetzt wurden den gewöhnlichen cutanen Pigmentzellen des Menschen, ein Vorgang, der beim Nebeneinanderstellen der beiden Gebilde zum mindesten als gewagt bezeichnet werden muß und heute schon im Hinblick auf die Verhältnisse im Auge (die Pigmentzellen der Chorioidea geben positive Dopareaktion) und auf die Mongolenzellen nicht mehr ohne gute Begründung möglich ist.

Der Entwicklung der Pigmentforschung war lange Zeit auch durch den Umstand enge Grenzen gezogen worden, daß sich die Anschauungen vollständig im Rahmen morphologischer Betrachtungsweise bewegten. Während der Chemiker auch heute, trotz einer außerordentlich großen Arbeitsleistung, immer noch nicht imstande ist, die Natur des Pigmentes chemisch genau zu definieren, und noch nicht einmal so weit ist, daß er ganz verschiedene Gruppen von Pigmenten, wie Abnützungspigmente und Hautpigmente zu unterscheiden vermag, (ich erinnere an die neuesten Arbeiten von Salkowsky und seinen Schülern), identifizieren die Morphologen ohne die geringste Hemmung Pigmente auf Grund morphologischer Kriterien, denen nur eine kleine Zahl äußerst dürftiger chemischer Belege an die Seite gestellt werden kann.

Wenn wir einen Vorteil aus der kritischen Betrachtung der Pigmentforschung ziehen wollen, so ist es der, daß noch vielmehr nach dem Prinzip vorgegangen werden muß, jede einzelne Erscheinung für sich gesondert zu betrachten, und erst nach gründlicher Klarstellung der Vorgänge den Weg der Identifikation zu betreten. Es ist ganz zweifellos, daß eine Verquickung der Pigmentverhältnisse bei niederen und höheren Tieren unsere Kenntnisse eher verwirrt als klärt, solange uns nicht eine wissenschaftlich einwandfreie Vergleichsbasis zur Verfügung steht. Eine solche kann nur durch die biochemische Erschließung der Pigmentvorgänge gegeben werden, wie wir dafür in der Dopareaktion ein schönes Beispiel vor Augen haben. Die reine Morphologie ist für sich allein ungenügend und reich an Irrtümern. Ich erinnere an die Worte Albrechts in seiner Cellularpathologie (1907): „Physikalische und chemische Betrachtungsweisen sind auszubauen und gegenüber der morphologischen in den Vordergrund zu stellen.“

Morphologie der cutanen Pigmentzellen.

Ich möchte gleich zu Eingang der Arbeit zur Vermeidung von Mißverständnissen nach dem Vorgang von Wieting und Hamdi die in der Epidermis liegenden, verzweigten pigmentbildenden Zellen als Melanoblasten, die in der Cutis gelegenen als Chromatophoren bezeichnen, ohne damit zunächst in irgendeiner Weise ihre Stellung zu präjudizieren. Im fernerem werde ich mich auf die unterhalb der

Epidermis im Papillarkörper und in der Haarpapille gelegenen, cutanen Pigmentzellen beschränken und die Mongolenzellen als eine gesonderte und funktionell völlig verschiedene Gruppe am Schlusse der Arbeit behandeln. Die Ausführungen beziehen sich vorerst ausschließlich auf die Verhältnisse beim Menschen.

Die Cutis des Menschen enthält in wechselnder Menge Pigment. Dasselbe hat seinen Sitz: 1. im Stratum papillare und subpapillare, d. i. in der obersten, der Epidermis benachbarten Schicht der Cutis, 2. in der Haarpapille.

Das Pigment liegt in der Regel nicht frei, das kann man entgegen früheren Anschauungen betonen, sondern es ist in Zellen eingeschlossen. Die Zellen besitzen keine charakteristische Gestalt. Im Papillarkörper sind sie zumeist ganz unregelmäßig gestaltet, bald sternförmig, mit spärlichen, unregelmäßigen, zuweilen gabelförmig verzweigten Fortsätzen, bald kürzer oder länglich spindelförmig, bald wieder mehr klumpig, rundlich, kurzum, mit einem Worte polymorph.

In den tieferen, dem Stratum reticulare benachbarten Schichten ist ihre Form eine spindelige, zuweilen langgestreckte, seltener rundliche oder verzweigte. In den Schnitten erscheinen sehr häufig die Bilder querschnittener Fortsätze als kleine Pigmenthäufchen, und gerade diesem Umstand ist es wohl zuzuschreiben, daß Angaben über freies Pigment so häufig angetroffen werden.

Die Pigmentzellen liegen regellos in die Maschen des Gewebes eingestreut. Sehr häufig findet man sie in der Nachbarschaft von Capillaren oder in den adventitiellen Scheiden kleinerer Gefäße. Die Endothelzellen selber sind immer frei von Pigment. Viele Zellen liegen in unmittelbarer Nachbarschaft des Epithels, und zwar so, daß sie entweder zur Epithelgrenze mehr oder weniger parallel liegen, oder aber daß sie zwischen die Epithelzellen hineinzugreifen scheinen. Auf Bilder dieser Art stößt man besonders bei intensiven Pigmentierungszuständen und in dickeren Schnitten, am häufigsten in Schrägschnitten. Man kann aber dann stets mit Sicherheit feststellen, daß die Zellen außerhalb des Epithels gelegen sind.

Die Zellen besitzen einen relativ kleinen, ovalen chromatinarmen Kern mit zwei bis drei kleinen Kernkörperchen, gleich den Kernen der übrigen Bindegewebszellen. Liegt der Kern nicht im Schnitt, was häufig der Fall ist, oder wird er durch einen großen Pigmentreichtum verdeckt, dann entsteht wiederum leicht der Eindruck, daß das Pigment frei im Gewebe bzw. in Lymphspalten liegt. Ich will damit das Vorhandensein von freiem Pigment nicht abstreiten, halte es sogar für wahrscheinlich und notwendig, allein es dürfte sich dabei mehr um einzelne Granula als um kompakte Ansammlungen handeln.

Die Verteilung der Pigmentzellen in der Cutis zeigt darin eine ge-

wisse Gesetzmäßigkeit, daß die Zellen sozusagen nie die Grenze zwischen Stratum papillare und reticulare überschreiten. Nach Adachi findet man sie einzig an den Ohrmuscheln tiefer bis in die allernächste Nähe des Knorpels. Immerhin sieht man nicht so selten in den adventitiellen Scheiden nach der Tiefe verlaufender Gefäße Pigmentzellen. Solche Befunde konnte ich besonders am behaarten Kopf, aber auch an andern Stellen bei Vorhandensein einer intensiven Pigmentierung erheben.

Bei schwachen Pigmentierungen liegen zumeist nur ganz vereinzelte Zellen im Papillarkörper in mehr oder weniger dichter Nachbarschaft der Epidermis. Bei stärkerer Pigmentierung ist das ganze Stratum papillare von Pigmentzellen durchsetzt, wobei zwei Erscheinungen hervortreten: 1. die rel. scharfe Grenze gegen das Stratum reticulare, mit Ausnahme einzelner, die Gefäßzüge begleitender Zellen und 2. häufig eine schmale, subepitheliale Zone, in welcher nur wenige Pigmentzellen vorhanden sind, ausnahmsweise sogar vollständig fehlen. Adachi hat bereits auf diese Besonderheit hingewiesen und seine Illustrationen geben diese Verhältnisse aufs deutlichste wieder.

Das Pigment zeigt im allgemeinen eine ziemlich charakteristische Gestalt, die sich von derjenigen des Epidermispigmentes wesentlich unterscheidet. Das Epidermispigment ist feinkörnig, fast staubförmig, selten etwas gröber. Das Cutispigment ist im Gegensatz dazu fast immer grobkörnig. Die einzelnen Körner sind mehr oder weniger rundlich, zuweilen auch ganz unregelmäßig geformt, niemals streng globös, wie beispielsweise das Pigment des Netzhautepithels, häufig liegen zwei oder mehrere Körner in Gruppen diplokokkenartig oder warenballenförmig beisammen. Zuweilen ist der Charakter dieser Anordnung in allen Zellen eines Präparates zu beobachten, während in anderen Präparaten die globöse Form allein vorherrscht. Die Körner haben durchschnittlich die Größe eosinophiler Granula in Leukocyten, doch finden sich zuweilen sowohl kleinere und kleinste als auch viel größere schollige, tropfige Elemente. Sie können in Ausnahmefällen die Größe eines kleinen Erythrocyten erreichen. Im allgemeinen finden sich starke Differenzen in der Korngröße besonders dann, wenn intensive Pigmentierungszustände vorliegen, und häufig in Zellen, welche mit Pigmentmassen vollständig vollgepfropft sind.

Die Farbe der Körner schwankt zwischen einem blaßgelblichen und einem dunkel-gelblichen Braun. Im allgemeinen kann man sagen, daß die Farbe des cutanen Pigmentes verglichen mit derjenigen des epithelialen stets einen etwas gelblicheren Ton aufweist, doch findet man auch Bilder, in denen die Farbe beider Pigmente vollständig übereinstimmt. Die Intensität der Färbung ist nicht bei allen Körnern dieselbe, sondern sie ist großen Schwankungen unterworfen. Im allgemeinen sieht man die größeren Körner dunkler gefärbt wie die kleine-

ren, doch kann man auch das Gegenteil in denselben Zellen beobachten, d. i. blasse, große Elemente neben intensiv gefärbten kleinen. Ferner kann man mit Regelmäßigkeit, wie das schon Halpern u. a. Autoren festgestellt haben, eine gewisse Abnahme der Färbung von den höheren Schichten nach den tieferen feststellen, so daß die Pigmentkörner unmittelbar unterhalb der Epidermis relativ dunkel erscheinen, während sie weiter nach unten allmählich immer blasser werden.

Bei blasseren Pigmentkörnern fällt häufig eine vermehrte Lichtbrechbarkeit auf (Aufleuchten beim Heben des Tubus). An dunkleren vermißt man diese Eigenschaft.

Die Eigenschaften des cutanen Pigmentes decken sich, soweit sich dies mit unseren spärlichen Untersuchungsmethoden nachweisen läßt, fast vollkommen mit denjenigen des epithelialen. Da wie dort finden wir eine außerordentlich große Widerstandskraft gegenüber chemischen Agenzien. Weder starke Mineralsäuren noch Alkalien lassen bei Einwirkung auf Schnitte eine nennenswerte Wirkung erkennen. Einzig in Salpetersäure tritt nach längerer Zeit eine Entfärbung ein. Erst beim völligen Zerstören der Gewebe durch Kochen mit Alkalien geht das Pigment in Lösung über. Schnitte, die längere Zeit in Lauge gelegen haben, zeigen eine äußerst langsam fortschreitende Aufhellung des Pigmentes unter gleichzeitiger Verschiebung des bräunlichen bzw. bräunlichgelben Farbtones nach der gelben Seite hin. Gegenüber organischen Lösungsmitteln (Alkohol, Äther, Aceton, Benzol, Essigester, Amylacetat, Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Tetrachlorkohlenstoff usw.) verhält sich das Pigment völlig indifferent. Am empfindlichsten ist der Farbstoff gegenüber oxydativen Eingriffen. Auch hierin bestehen entgegen den Angaben einzelner Autoren zwischen beiden Pigmenten keine prinzipiellen Unterschiede. Wasserstoffsuperoxyd, Chlorwasser, Kaliumpermanganat, Ammonpersulfat ergeben nach kürzerer oder längerer Zeit eine Bleichung, wobei das Pigment verschwindet und nur ein gelblicher Ton zurückbleibt. Bei genauer Untersuchung kann man dabei erkennen, daß die Pigmentgranula in ihrer früheren Gestalt noch vorhanden sind, nur viel schwächer und gelb gefärbt erscheinen und dabei auffallend stark lichtbrechend sind. Bei intensiver Bleichung ($\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Alkali}$) verschwinden auch diese blassen Körner, und vom Pigment ist weder optisch noch färberisch etwas zu bemerken.

Die Eisenreaktion sowohl nach der Perlsschen Modifikation wie nach derjenigen von Tirmann und Schmelzer fällt stets negativ aus. Bei den Methoden der Silberimprägnation nach Bielschowsky, Levaditi usw., aber auch bei direkter Einwirkung von Silbernitrat nach Bizzozzero in 1–2proz. Lösung auf die Schnitte, tritt eine Schwärzung der Pigmentkörner ein. Diese ist nicht immer eine gleichmäßige, sondern innerhalb des negativen und positiven Reaktions-

ausfalls finden sich zuweilen alle Übergänge. Ich werde noch ausführlich auf die Verhältnisse bei der Silberreaktion zurückkommen und dort nachweisen, daß die Schwärzung auf der Bildung einer schwarzen Silbermelaninverbindung beruht und keinen Reduktionsvorgang darstellt, und daß aus dem Ausfall der Silberreaktion ein Schluß auf das Alter des Pigmentkornes gezogen werden kann.

Bei Färbung mit Pyronin-Methylgrün erscheint das Pigment auffallend dunkler in einem braunroten Farbenton. Bei Färbung mit polychromem Methylenblau nimmt es, wie das Unna angibt, eine grünliche Farbe an. Bei Färbung mit Safranin wird es braunrot bis tiefrot, mit Kresylächtviolett rotviolett, mit Thionin grünlich blau.

Wenn wir nochmals nach den Unterscheidungsmerkmalen zwischen epitheliale und cutanem Pigment fragen, so müssen wir feststellen, daß solche nur morphologischer Natur sind, und daß eine chemische Unterscheidungsmöglichkeit vollständig fehlt.

Vorkommen und Verteilung der Chromatophoren in der normalen Haut.

Dieses Thema ist bereits in ausführlicher Weise von Breul und Adachi behandelt worden. Ich verweise darum auf die genannten Abhandlungen und fasse nur kurz das Ergebnis der eigenen Untersuchung zusammen, welche sich mit denjenigen der Autoren im großen und ganzen decken.

Die Verteilung der Chromatophoren ist im allgemeinen eine sehr verschiedene. Ganz allgemein lassen sich folgende Gesetzmäßigkeiten feststellen, welche allerdings zahlreiche Ausnahmen erfahren: Der Rumpf ist in der Regel stärker pigmentiert als die Extremitäten und von diesen die Streckseiten stärker als die Beugeseiten. Einen kräftigen Pigmentgehalt zeigt fast ausnahmslos der Nacken, selbst bei Individuen, welche an anderen Stellen fast keine Spur Pigment enthalten. Die Orte mit stärkstem Pigmentgehalt sind außer dem Nacken die Augenlider, der Warzenhof, die Vorderseite der Achselfalten, das Genitale, insbesondere Penischaft und Präputium und die Umgebung des Anus. Als eine besondere Lokalisationsgegend wäre noch, worauf schon Ehrmann aufmerksam gemacht hat, die Hüftgegend weiblicher Individuen sowie die Gegend des Sacrus zu nennen, überhaupt Orte, an welchen die Haut mechanischen Insulten, besonders Reibungen ausgesetzt ist. Die übrigen Stellen der Haut zeigen einen geringen Pigmentgehalt, doch kann man auch ganz entgegengesetzte Verhältnisse beobachten. Ganz frei von Pigment sind Vola manus und Planta pedis des Weißen, während beim Neger, nach Adachi, Spuren von Pigment auch hier zu finden sind.

Daß zwischen dem Cutispigment und dem Epidermispigment örtliche und quantitative Beziehungen bestehen, läßt sich wohl kaum bestreiten. Es ist darum auffallend, daß Breul aus seinen Befunden folgern konnte, daß gesetzmäßige Normen nicht aufgestellt werden können und darum eine weitgehende Unabhängigkeit zwischen beiden Pigmenten angenommen werden muß. Im Gegensatz zu diesem Autor gelangte Adachi zum Schlusse, daß im allgemeinen ein Zusammenhang zwischen beiden Pigmenten besteht, und zwar derart, daß die cutanen Pigmentzellen stets dort zu finden sind, wo auch in der Epidermis Pigment liegt. Bei schwach pigmentierten, blonden Individuen mit geringem Pigmentgehalt der Epidermis sind auch die cutanen Pigmentzellen durchwegs viel spärlicher vorhanden, wie bei brünetten dunkelhaarigen Personen mit kräftig pigmentiertem Epithel. Beim Neger sind sie nach Adachi im allgemeinen reichlich, doch relativ oft viel weniger reichlich, als man nach den Verhältnissen bei kräftig pigmentierten, brünetten Personen erwarten müßte.

Auch ich möchte der Auffassung von Adachi zustimmen. Nach meinen sehr zahlreichen Untersuchungen konnte ich folgendes feststellen: Eine örtliche Beziehung zwischen beiden Pigmenten steht absolut sicher fest. Bilder, welche nur in der Epidermis oder nur in der Cutis Pigment aufweisen, gehören bei sorgfältiger Untersuchung zu den Seltenheiten und lassen sich dann immer aus den besonderen Umständen erklären. Wir werden die Verhältnisse weiter unten in ausführlicherer Weise besprechen. Selbstverständlich habe ich stets nur die im Papillarkörper liegenden Pigmentzellen im Auge, und nicht die von Adachi bei Affen und im Mongolenfleck beschriebenen tief gelegenen großen Elemente, welche von einem ganz anderen Gesichtspunkte aus betrachtet werden müssen.

Eine Abhängigkeit beider Pigmentarten in quantitativem Sinne ist ebenfalls mit mehr oder weniger großer Regelmäßigkeit festzustellen. Allein hier bestehen zuweilen die größten Divergenzen. Gerade die Orte mit dem erfahrungsgemäß stärksten Pigmentgehalt können selbst bei intensiver epithelialer Pigmentierung fast vollständig frei von Chromatophoren angetroffen werden. Ich habe das am Nacken, Anus und Präputium beobachtet; und umgekehrt kann bei relativ schwachem epidermalen Pigmentgehalt an denselben Orten eine relativ große Zahl von Chromatophoren in der Cutis liegen. Individuelle Faktoren und besondere Nebenumstände (Licht, Traumen, Entzündungen, Druck usw.) spielen dabei, wie wir noch sehen werden, eine wichtige Rolle.

Über die Herkunft des Chromatophorenpigmentes.

Für die Herkunft des Pigmentes kommen, wie sich das schon in den verschiedenen Auffassungen der Autoren widerspiegelt, folgende Möglichkeiten in Frage:

1. Das Pigment wird in den Zellen selbst als das Ergebnis einer selbständigen Zellfunktion gebildet.

2. Das Pigment entsteht nicht in den Zellen, sondern wird diesen von außen zugeführt.

ad 1: Die Möglichkeit, daß eine selbständige Pigmentbildung in den Chromatophoren stattfindet, läßt sich bei unseren Kenntnissen schwer, weder experimentell noch durch morphologische Vergleiche widerlegen. Immerhin können wir aus dem Zusammenhang unserer Beobachtungen einen Schluß auf das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer selbständigen Zellfunktion ziehen. Nachdem Bloch die epitheliale Pigmentbildung auf das Vorhandensein der Dopaoxydase zurückführen konnte, müßte es naheliegend erscheinen, daß dieses Ferment auch in den Chromatophoren vorkommt. Dies ist aber nicht der Fall. Wie schon Bloch in seinen ersten Arbeiten hervorgehoben hat, ist die Dopareaktion in den Chromatophoren stets negativ. Das Untersuchungsmaterial von Bloch und auch das meinige erstreckt sich auf Hunderte von Fällen und auf viele Tausende von Reaktionsbildern. Nie aber konnten weder Bloch noch ich in den cutanen Pigmentzellen auch nur die leiseste Andeutung einer positiven Reaktion feststellen. Dabei kamen alle Phasen der Pigmentbildung in ihrem zeitlichen Ablauf zur Beobachtung, unter ihnen auch cutane Pigmentierungen, z. B. nach Röntgen- oder Radiumbestrahlung, welche zweifellos in vollster Entwicklung sich befanden.

In neuester Zeit ist von Heudorfer eine diesen Tatsachen vollständig widersprechende Behauptung aufgestellt worden. Heudorfer fand eine positive Dopareaktion sowohl in der Epidermis als auch in der Cutis und stellte des ferneren fest, daß die Dopareaktion mit der Silberreaktion parallel geht. Sie wäre demnach wie die Silberreaktion nicht als eine Reaktion der Oxydase, sondern des Melanins oder seiner Vorstufen aufzufassen und hätte — auch das sucht Heudorfer nachzuweisen — gar keinen Fermentcharakter. Ja selbst die Spezifität der Reaktion, auf welche Bloch so großes Gewicht legt (die Dopaoxydase reagiert nur mit Dopa), setzt Heudorfer in Zweifel.

Bloch hat in ausführlicher Weise auf die an Irrtümern überreichen Ausführungen Heudorfers geantwortet; ich verweise auf seine Arbeit, möchte aber im Hinblick auf die große Bedeutung, welche der Entscheid in dieser Streitfrage auch für das Problem der Chromatophoren besitzt, nur kurz auf die springenden Punkte hinweisen.

Bloch hat ursprünglich seine Dopareaktion mit 1—2 promill. Lösung von Dopa in destilliertem Wasser angestellt und auch so beschrieben. Es zeigte sich aber in der Folge, daß die Qualität des destillierten Wassers nicht gleichgültig war, sondern daß gewisse uns zunächst völlig rätselhafte Bedingungen erfüllt sein mußten. Es gelang stets nur mit destilliertem Wasser bestimmter Provenienz, eine einwandfreie Reaktion zu erhalten. Durch den wechselnden Gehalt unseres Laboratoriumswassers an Ammoniak auf den Alkalinitätsfaktor aufmerksam gemacht, konnten wir feststellen, daß eine ganz bestimmte Alkalinität (H-Ionenkonzentration des Wassers) die Voraussetzung für einen richtigen Ablauf der Reaktion bildet.

Weitere unerläßliche Bedingungen sind die chemische Reinheit des Wassers und des verwendeten Dopa aus Gründen, deren Natur uns vorerst noch verborgen ist, die aber in ihrer Gesamtheit auf die außerordentliche Subtilität dieser Fermentreaktion hindeuten. In bezug auf die jetzige, im Blochschen Laboratorium angewandte Technik, welche insbesondere eine Stabilisierung der H-Ionenkonzentration mittels Puffersubstanzen anstrebt, verweise ich auf die neueste Arbeit von Bloch im Archiv.

Soweit man bei Abwesenheit von Illustrationen aus der Arbeit von Heudorfer schließen kann, hat ihm nie ein richtiges Reaktionsbild vorgelegen. Seine Beschreibungen entsprechen negativen Reaktionsausfällen, bei welchen eine diffuse Dunkelung der Schnitte durch das schon spontan leicht oxydable Dopa eingetreten ist, und welche sowohl in alten Gewebsschnitten als auch besonders bei chemischen und thermischen Alterationen (Erhitzen) der Gewebe mit Regelmäßigkeit auch an ganz unspezifischen Orten beobachtet werden kann.

Heudorfer beschreibt im Reaktionsbild in erster Linie eine Dunkelung der schon vorhandenen Pigmentgranula bzw. eine Vermehrung derselben. Bloch hat nun tatsächlich in seinen Arbeiten im Reaktionsbild der Dopareaktion das Auftreten dunkler Granula beschrieben; doch hat er stets als den Hauptort der Reaktion das in diffuser Weise sich schwärzende Protoplasma bezeichnet. Ich möchte nach meinen Erfahrungen überhaupt nur die Protoplasma-Reaktion als für Dopa spezifisch ansprechen. Von einer Neubildung von Granula konnte ich mich auch in den von Bloch beschriebenen Reaktionsbildern nicht recht überzeugen. Ich glaube vielmehr, daß es sich dabei stets um eine Dunkelung bereits präformierter Granula handelt. Die Beschreibung der Granula bezieht sich bei Bloch besonders auch auf die Fortsätze der Melanoblasten. Wenn man Gelegenheit hat, in Silberpräparaten oder schon in Nativschnitten schön entwickelte pigmentreiche Melanoblasten zu beobachten, so fällt einem auf, daß Fortsätze nicht schön gleichmäßig verlaufen, sondern häufig wegen zahlreicher Einziehungen rosenkranzartig aussehen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß postmortale Schrumpfung der außerordentlich zarten Protoplasmanasse diese Veränderung zur Folge haben. Da die Melanoblasten in der Regel erst durch die Dopareaktion dargestellt werden, so treten diese rosenkranzförmigen Fortsätze erst im Reaktionsbild in Erscheinung und erwecken den Eindruck von Granula.

Ich habe die Frage, ob Granula bei intensiven Reaktionen mit tuscheschwarzen Verfärbungen der ganzen Zelle sich bilden, dadurch zu entscheiden gesucht, daß ich die Reaktionsbilder bleichte. Es ließen sich dann je nach der Dauer der Einwirkung des Agens, alle Übergänge zwischen schwarz, grau und einem völligen Erblassen festhalten. In keinem der aufgehellten Bilder aber sah ich, außer den Körnern des natürlich vorhandenen Pigmentes, ein einziges Dopagranulum liegen. Die anfangs schwarzen Zellkörper wurden allmählich immer blasser, behielten aber stets ihr homogenes Aussehen bei. Der Frage, warum die Pigmentkörner bei der Dopareaktion andunkeln, möchte ich nicht nähertreten, weil sie bereits von Bloch besprochen worden ist.

Heudorfer stützt sich demnach durch die Unterstreichung der Granula im Reaktionsbilde auf Veränderungen, welche nicht als spezifisch angesprochen werden dürfen. Daraus erklärt sich aber auch die ganze fernere verhängnisvolle Entwicklung seiner Ableitungen. Daß seine „granuläre“ Dopareaktion mit der Silberreaktion, die ausschließlich an die Granula gebunden ist, sich vollkommen deckt, ist nun nicht mehr verwunderlich, ebensowenig wie die positive Reaktion der Chromatophoren.

Für die Dopareaktion sind aber ganz andere Veränderungen charakteristisch, und diese hat Heudorfer nicht gesehen; das sind:

1. eine kräftige, in stark reagierenden Fällen bis tiefschwarze Dunkelung des Protoplasmas,

2. ein mehr oder weniger stark entwickelter verwaschener Auslaugungshof um die Zelle¹⁾,

3. die Diskontinuität des Reaktionsbildes (im Gegensatz zur Silberreaktion) bedingt dadurch, daß fast immer nur vereinzelte Zellen und Zellgruppen reagieren oder stärker reagieren als ihre Nachbarn,

4. die häufige Darstellung von Melanoblastenfiguren (oft ganz unscharf, verwachsen), die in den unbehandelten und auch in versilberten Schnitten meist nur mit Mühe oder garnicht erkannt werden.

Die Tatsache, daß in den Chromatophoren der Cutis die Dopareaktion stets negativ ist, bleibt demnach trotz den Einwänden von Heudorfer unverändert bestehen.

ad 2: Das vollkommen negative Verhalten der Chromatophoren bei der Dopareaktion berechtigt uns nur zu dem Schluß, daß in ihnen die Dopaoxydase nicht enthalten ist. Zweifellos ist damit in keiner Weise bewiesen, daß eine selbständige Pigmentbildung in den Zellen nicht stattfindet. Das könnte auf anderem Wege, vielleicht durch Vermittlung eines von der Dopaoxydase verschiedenen Fermentes, evtl. auch ohne irgendwelchen Aktivator auf metabolischem Wege zustandekommen. Wir müssen darum logischerweise diese Frage zunächst noch offenlassen und wollen uns der zweiten Möglichkeit zuwenden, d. i. die Pigmentbildung durch Aufnahme fertiger Pigmentsubstanzen.

Um in dieser Frage einen Schritt nach vorwärts zu gelangen, muß das Problem experimentell in Angriff genommen werden.

Sprechen schon manche klinischen Tatsachen dafür, daß die bindegewebliche Pigmentzelle die Rolle eines Pigmentrezeptors spielt, so muß sich diese Eigenschaft nachweisen lassen. Ich habe darum zunächst eine Reihe von Versuchen angestellt, welche dahin gerichtet waren, ganz allgemein das Vermögen der Bindegewebszellen, fremde Substanzen zu phagocytieren, zu prüfen. Es ist eine längst bekannte Tatsache, daß diese Eigenschaft gegenüber einer Reihe von Substanzen tatsächlich besteht. Seit den Arbeiten Virchows, v. Recklinghausens, Ponficks und anderer über Verteilung in die Blutbahn injizierter Farbstoffe (Tusche, Zinnober) wissen wir, daß dieselben fast in sämtlichen bindegeweblichen Elementen des Körpers aufgenommen und eine unbestimmte Zeit hindurch aufgespeichert werden können. Dasselbe gilt für die Resorption von Blutextravasaten, welche, wie das bereits Langhans, Quincke, M. B. Schmidt und viele andere nachgewiesen haben, längere Zeit hindurch ebenfalls in Bindegewebszellen in Form körniger Niederschläge aufgespeichert werden. Ich habe trotz-

¹⁾ Diese Erscheinung ist innerhalb der Epidermis fast die Regel, während sie bei intracutan gelegenen, positiv reagierenden Zellen (z. B. Naevuszellen, Melanomzellen) häufig fehlt.

dem nochmals einzelne dieser alten Experimente wiederholt, um besonders im Hinblick auf das Verhalten der bereits präformierten Chromatophoren bei der Phagocytose Aufschluß zu erhalten.

I. Über die Phagocytose der Bindegewebszellen.

Phagocytose von Tusche und Zinnober.

Wenn man einem Menschen Aufschwemmungen von Tusche oder Zinnober in analoger Weise wie bei der Tätowierung intradermal einspritzt und nach einiger Zeit die Stellen histologisch untersucht, so ergibt sich folgendes Bild:

Pat. A. P. Injektion von Tusche und Zinnoberaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung in die kräftig pigmentierte Gesichtshaut.

1. Excision nach $2\frac{1}{2}$ Monaten.

I. Tusche: Die ganze Cutis ist von Tuschemassen durchsetzt ohne Andeutung entzündlicher Vorgänge. Die Tuschekörner liegen teilweise zu größeren Schollen vereinigt anscheinend frei in den Gewebsspalten. Ein großer Teil aber ist von zelligen Elementen des Bindegewebes aufgenommen, welche sich von den übrigen, nicht tuschehaltigen, in keiner Weise unterscheiden. Vereinzelte Tuschekörner liegen auch im Innern von kollagenen Fasern. Von besonderem Interesse ist die subepitheliale Zone, welche reichliche mit braunen Pigment dicht erfüllte native Chromatophoren enthält. An dieser Stelle liegen die Tuschekörner nicht nur in den gewöhnlichen Bindegewebszellen, sondern anscheinend mit besonderer Vorliebe in den Chromatophoren, im bunten Gemisch mit den braungelben Pigment-schollen. Es fällt dabei folgendes auf:

1. Wo nur spärliche Tuschekörner vorhanden sind, liegen sie ausschließlich in pigmenthaltigen Chromatophoren; Zellen, die nur Tusche enthalten, sind hier nicht zu treffen.

2. Wo sehr reichlich Tusche vorhanden ist, sind fast alle Bindegewebszellen tuschehaltig; die Chromatophoren sind dabei so sehr mit Tusche beladen, daß sie nicht mehr als pigmentführend erkannt werden können.

Die Form der tuschehaltigen Zellen zeigt durchaus den polymorphen Typus der cutanen Chromatophoren (spindelförmig, walzenförmig, sternförmig, klumpig usw.).

Die Epidermis ist völlig frei von Tuschekörnern.

2. Excision nach 6 Monaten.

Das Bild entspricht vollständig dem bereits geschilderten und zeigt wiederum in schönster Weise das Nebeneinander von nativem Chromatophorenpigment und Tuschekörnchen in den Zellen des Papillarkörpers. Die Einlagerung der Tusche erstreckt sich über ein weites Gebiet, welches allerorten dicht an das Epithel heranreicht und dort, besonders in ungefärbten Schnitten, eine außerordentlich scharfe Kontur besitzt, weil wiederum im Epithel auch nicht ein einziges Tuschekörnchen zu finden ist.

Pat. B. C. Alte Tätowierung in einer vitiliginösen Haut.

Sowohl Epidermis wie Cutis sind vollständig pigmentfrei. Die etwas groben Tuschekörner liegen reaktionslos in der Cutis, am reichlichsten in der papillären und subpapillären Schicht. Der Papillarkörper ist durchsetzt von tuschehaltigen Zellen, welche morphologisch den natürlichen Chromatophoren täuschend ähnlich

sind. Man erblickt alle jene grotesken, verzweigten und nicht verzweigten Zellformen, welche besonders bei einer starken Chromatophorenpigmentierung aufzutreten pflegen. Selbst sternförmige Zellen mit plumpen Fortsätzen, welche unmittelbar an die Epidermis herantreten und sogar in sie hineinzuragen scheinen, fehlen nicht.

Die Epidermis ist wiederum völlig frei von Pigment.

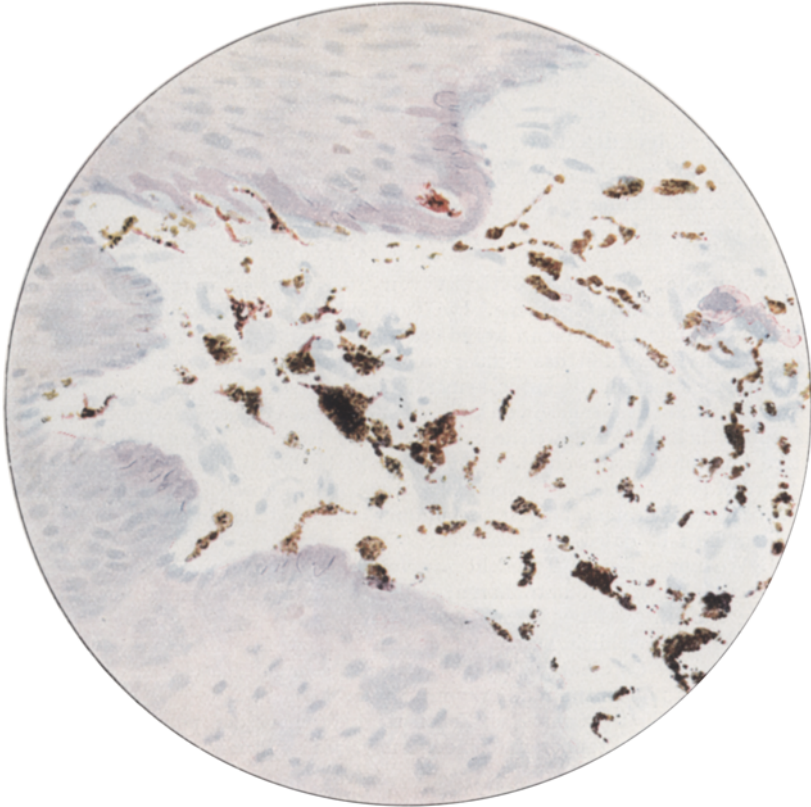


Abb. 1. Kräftig pigmentierte Haut mit zahlreichen Chromatophoren. In den Chromatophoren liegen neben den nativen Pigmentgranula reichlich Tuschekörnchen.

II. Zinnober: Die beiden, am selben Orte und an derselben Patientin mit Zinnober ausgeführten Injektionen wurden nach $2\frac{1}{2}$ und 6 Monaten excidiert. Eine Wiedergabe der Befunde ist überflüssig, da sie genau den bereits mitgeteilten Bildern entsprechen. An Stelle der feinen Tuschekörner finden sich grobe, amorphe Zinnoberschollen, frei in die Gewebsspalten eingelagert und reichlich in Zellen eingeschlossen, worunter gleichfalls pigmenthaltige Chromatophoren.

Schlußfolgerung.

Die Bindegewebszelle ist imstande, Fremdkörper (Tusche, Zinnober), welche ins Gewebe gelangen, zu phagocytieren und, sofern dieselben chemisch indifferent sind, dauernd

in sich zu speichern. Diese Eigenschaft scheint mehr oder weniger allen bindegeweblichen Zellen der Cutis eigentümlich zu sein, mit Ausnahme der Endothelien, bei welchen nie Kohle oder Zinnober gefunden wurde, aber mit Einschluß der Chromatophoren. Diese letzteren zeigen sogar anscheinend eine besondere phagocytäre Kraft, denn wo nur wenig Farbstoff vorhanden war, da lag dieser anscheinend ausschließlich in den am nativen Pigment kenntlichen Chromatophoren, während die übrigen Bindegewebszellen frei waren. Vielleicht erklärt sich diese Erscheinung aber auch bloß dadurch, daß die betr. Zellen in der Nachbarschaft von Gewebsspalten liegen, die von den Gewebssäften bei ihrer Strömung bevorzugt werden. Ich möchte das für das Wahrscheinlichere halten.

In vitiliginöser, von Pigmentzellen freier Haut entstehen durch Phagocytose der Farbstoffpartikelchen in Bindegewebszellen Bilder, welche den natürlichen Chromatophoren vollständig entsprechen und sich nur durch den verschiedenen Pigmentgehalt von ihnen unterscheiden. Bei starker Tuscheimprägnation zeigen alle Zellen des Papillarkörpers die polymorphe Chromatophorengestalt. Hieraus geht mit Wahrscheinlichkeit hervor, daß jede Bindegewebszelle durch Resorption von Fremdkörpermaterial morphologisch den Charakter einer Chromatophore annehmen kann. Diese Umwandlung entspricht aber keiner Metamorphose, sondern sie ist die Folge der Sichtbarwerdung der Zellgrenzen durch den Fremdkörperinhalt. Wir dürfen darum sagen, daß auch die natürlichen Chromatophoren keine morphologisch besonders charakteristische Zellart darstellen, sondern, abgesehen von ihrem Pigmentgehalt, vollkommen den übrigen Zellen des umgebenden Bindegewebes gleichen, welche im Papillarkörper viel polymorpher, dem embryonalen Typus gleichend, gestaltet sind als in den tieferen Schichten der Cutis.

Es bleibt nun allerdings, besonders im Fall von Vitiligo die Annahme möglich, daß zwar in der Haut das natürliche Pigment verlorengegangen ist, die Chromatophoren aber als solche erhalten geblieben und erst durch die Aufnahme von Tuschekörnchen wieder zur Darstellung gelangt sind. Dagegen spricht aber der Umstand, daß an den Stellen mit maximaler Tuscheinfiltration sämtliche Zellen morphologisch als Chromatophoren erscheinen. Man müßte in diesem Falle annehmen, daß im Papillarkörper überhaupt nur Chromatophoren und gar keine Bindegewebszellen vorhanden sind, was schließlich wieder zu demselben Schlusse führt, daß eben alle Bindegewebszellen befähigt sind, im gegebenen Falle Chromatophorengestalt anzunehmen.

Die Epidermiszellen verhalten sich gegenüber den eingeführten Fremdkörpern vollständig refraktär. Dasselbe gilt auch für die epithelialen Zellen der Haarbälge. Auch bei stärkster

Kohlenpigmentierung des Papillarkörpers in Zellen, welche in unmittelbarer Nachbarschaft des Epithels liegen, findet sich nicht ein einziges Korn in der Epidermis. Hier scheint ein prinzipieller Unterschied zwischen ektodermalen und mesodermalen Zellen zu bestehen, ein Unterschied, auf welchen ich besonders hinweisen möchte, da er für die ganze Fragestellung von Bedeutung ist.

Phagocytose von Blutpigment.

Beim Studium dieser Frage habe ich mich ausschließlich den Verhältnissen des Papillarkörpers zugewandt, um in erster Linie die Antwort auf die Frage zu erhalten, ob der Blutfarbstoff erstens in präformierten Chromatophoren und zweitens in epithelialen Zellgebilden angetroffen werden könne.

Um die Verhältnisse beim Austritt von Blut und das weitere Schicksal von Blutextravasaten kennenzulernen, wurde folgender Versuch unternommen:

Es wurden bei einer 26jährigen Patientin an beiden Oberschenkeln eine größere Reihe von intradermalen Blutquaddeln gesetzt. Das Blut wurde unmittelbar vorher mit der in Öl ausgekochten Spritze steril entnommen. Es bildeten sich tiefdunkelblau-schwarze, etwas erhabene Knötchen. In den folgenden Tagen wurden die Injektionsstellen sukzessive excidiert.

1. Excision nach 24 Stunden. Im Zentrum blauschwarzer, etwas infiltrierter Fleck mit gelblichem verwaschenem Rande.

Histologie: In den Hämalanschnitten erkennt man folgendes: Epidermis intakt, enthält nur Spuren von nativem Pigment. In der Cutis im Zentrum der Schnitte leichtes Ödem und massenhafter Austritt von Leukocyten ins Gewebe. Im Querschnitt erscheinen die Gewebselemente von zahlreichen kleinen und größeren, chromatinreichen Körnern durchsetzt, welche, quer durchschnitten, amöboid in die Länge gezogenen Leukocytenkernen entsprechen. Das Gewebe ist in ausgedehnter Weise und entsprechend den klinisch wahrgenommenen Dimensionen durchsetzt von Erythrocyten und Erythrocytenrümmern. Das Hämoglobin ist zum größten Teil ausgetreten und imbibiert die sämtlichen Gewebselemente (kollagene Balken, Bindegewebsfasern usw.) in vollständig gleichmäßiger Weise mit Farbstoff. In der Cutis nur eine ganz spärliche Zahl von Chromatophoren.

Silberreaktion: negativ.

Berlinerblau- und Turnbullreaktion: negativ, bis auf vereinzelte, schwer zu deutende blaue Schollen (Verunreinigungen?).

2. Excision nach 2 Tagen: An der Injektionsstelle blauroter, leicht infiltrierter Fleck, mit sehr ausgebreitetem, bräunlich-gelbem Hof.

In den ungefärbten Schnitten erkennt man noch immer die völlig diffuse Durchtränkung der Gewebselemente mit Hämoglobin. Allerorten liegen noch reichliche Erythrocytenschatten, zumeist in Gewebsspalten oder in vollgepfropften Lymphgefäßen. In den Erythrocytenhäuten ist es durch den Verlust der Zellmembranen vielfach zur Bildung von dunkelbraun-gelben amorphen Schollen gekommen.

Ag-Reaktion: negativ.

Berlinerblau- und Turnbullreaktion: negativ; auch im Innern der zusammengesinterten Erythrocytenmassen.

Gefärbte Schnitte zeigen eine stärkere Durchsetzung des mit Blut infiltrierten Gewebes mit Leukocyten, besonders in der subpapillären Schicht. In auffallender Weise sind die am stärksten mit Blut durchtränkten Partien fast frei von Leukocyten. Eine Phagocytase von Erythrocytenteilen geht aus den Bildern nicht mit Sicherheit hervor.

Pigmentverhältnisse in Epithel und Cutis wie am 1. Tag.

3. Excision nach 4 Tagen. Klinisch blauroter, nicht mehr infiltrierter Fleck mit gellichem Zentrum und grünlichgelbem, verwaschenem Hof.

Histologisch haben sich die Verhältnisse wenig geändert. Man sieht noch immer eine ausgedehnte Durchtränkung des Gewebes mit Blutfarbstoff und an zahlreichen Stellen eine mehr oder weniger große Häufung von in die Gewebsspalten eingepreßten Blutkörperchen. An einer Stelle der Schnitte reicht die diffuse Imbibition bis an die Epidermis heran, und interessanterweise zeigt auch diese allerdings minimalen gelblichen Farbenton. Corpusculäre Elemente sind noch nirgends wahrzunehmen.

Berlinerblau-Reaktion ergibt stellenweise kleinere Häufchen blauer Schollen, die aber nicht im Zusammenhang mit der Blutung zu stehen scheinen (Verunreinigung?). Im Gegensatz dazu findet sich innerhalb der durch zusammengesinterte Erythrocyten entstandenen amorphen Schollen da und dort Andeutung einer positiven Reaktion. Noch etwas deutlicher treten diese Verhältnisse bei der Turnbullreaktion zutage. Im Epithel weder Vermehrung des Pigments noch positive Eisenreaktion.

Silberreaktion: negativ.

Die gefärbten Schnitte zeigen, daß die Entzündungserscheinungen, entsprechend der Abnahme der Schwellung, sozusagen vollständig zurückgegangen sind. Die Erythrocytenhaufen liegen jetzt in vollständig reaktionsloser Umgebung und lassen keine cellulären Resorptionsvorgänge erkennen.

4. Excision nach 7 Tagen: Klinisch gelbliches Zentrum mit bläulichem Rande und gelblichgrauem, verwaschenem Hof.

In den ungefärbten Schnitten fällt zunächst auf das vollständige Verschwinden der Erythrocytenschatten einerseits, andererseits der diffusen Infiltration der Gewebe mit Blutfarbstoff. Dagegen liegt jetzt überall an jenen Stellen, wo Blutkörperchen waren, in Häufchen ein goldgelbes Pigment, in Form kleiner, ganz unregelmäßiger Körnchen, selten auch größerer, tropfiger, amorpher Schollen. Beim Anstellen der Berlinerblau-Reaktion färben sich diese Schollen ausnahmslos schön blau. Das meiste blau gefärbte Pigment liegt wenig unterhalb der Epidermis in der papillären und subpapillären Schicht, stellenweise kommt es sehr nahe an die Epidermis selbst heran. In den spärlich vorhandenen Chromatophoren, deren Pigment sowohl durch seine Gestalt als auch durch die negative Eisenreaktion deutlich kenntlich ist, findet man nicht selten ebenfalls blaue Körnchen.

Das Epithel selbst ist fast durchwegs vollständig frei von Blutpigment, nur an einer einzigen Stelle findet sich eine Abweichung hiervon. Es liegt dort im Papillarkörper eine ungeheure Menge blau gefärbten Pigmentes. Von dieser Ansammlung löst sich nach oben zungenförmig eine Pigmentstraße los, welche an die Epidermis heranreicht und teilweise in dieselbe hineindringt. Hier liegt Pigment zweifellos innerhalb der Epidermis, und zwar, wie es scheint, zwischen und nicht in ihren zelligen Elementen, indem sich die Konturen derselben gegen die in die Spalten eingezwängten Pigmentmassen deutlich abheben. An anderen Stellen ist die Epidermis vollständig frei von blauen Körnern.

Turnbullreaktion ergibt nichts Neues. Epidermis, abgesehen von ihrem eigenen, nativen braunen Pigment, frei.

Gefärbte Schnitte. Bei stärkerer Vergrößerung kann man erkennen, daß das goldgelbe, schollige Pigment fast ausschließlich in zelligen Elementen des Bindegewebes liegt; es entstehen dabei dieselben Bilder wie beispielsweise bei künstlicher Injektion von Tusche. Neben intracellulärem stößt man auch auf anscheinend extracelluläres Pigment, doch läßt sich nicht mit Sicherheit die Möglichkeit ausschließen, daß es sich um im Querschnitt getroffene Ausläufer handelt.

Silberreaktion nicht deutlich positiv.

5. Excision nach 11 Tagen. Klinisch verwaschener, gelblicher Fleck.

In den Nativschnitten ist absolut nichts mehr zu erkennen.

Berlinerblau-Reaktion läßt noch eine spärliche Menge blauer, intracellulärer Körnchen erkennen, die stellenweise auch in nächster Nähe der Epidermis liegen. Diese letztere enthält neben den äußerst spärlichen braunen Granula keine blauen.

Turnbullreaktion nichts Neues. Epidermis frei.

Silberreaktion negativ.

In den gefärbten Schnitten imponiert ein etwas stärkerer Grad von zelliger Infiltration. Das Blutpigment läßt sich auch beim Absuchen mit der Immersion nirgends mehr feststellen.

Untersuchung eines mehrere Monate alten Blutextravasates in der Haut des Unterschenkels bei einem 25jährigen, an urticariellem hämorrhagischen Exanthem leidenden Patienten.

Klinisch handelt es sich um einen etwa linsengroßen, scharf umschriebenen, blauen Fleck unter etwas atrophisch schuppender Haut.

In den Nativschnitten erkennt man regellos über die ganze Breite der Cutis zerstreute Häufchen und Züge von gelblichem Pigment. Dasselbe besteht aus kleinen und größeren polymorph gestalteten Körnern sowie auch aus mehr rundlichen und nicht selten großen Kugeln von goldgelber Farbe. Die Pigmentansammlungen sind nirgends beträchtlich. Eine diffuse Infiltration des Gewebes und auch Zeichen von frischen Blutungen fehlen vollständig.

Die gefärbten Schnitte ergeben eine Epidermis von normaler Breite und mit normalen, stellenweise vielleicht etwas hypertrophischen Zellelementen. In der Basalschicht liegt eine mittlere Menge feinkörnigen Pigmentes. Die Cutis ist zu beiden Seiten des Schnittes normal, in der Mitte dagegen, und zwar dort, wo die reichlichsten Blutpigmentablagerungen sich finden, treten die Zeichen einer diffusen Sklerosierung zutage, indem hier die normalen kollagenen Bündel ersetzt sind durch ein Fasersystem mit zahlreichen spindelförmigen Bindegewebszellen und bald mehr diffus zerstreuten, bald um die Gefäße gehäuften Rundzellen. Stellenweise findet man kleinere Herde eines noch jungen, sprossenden, an Capillaren reichen Granulationsgewebes, welches zahlreiche Plasmazellen und reichliche Mengen von Pigment enthält. Das Pigment ist sozusagen ausschließlich in Zellen eingeschlossen, bald sind es die spindeligen, häufig durch ihren Inhalt kolbenförmig angeschwollenen Bindegewebszellen, bald sind es rundliche Elemente, von denen einzelne sicher Leukocyten darstellen, andere als Bindegewebszellen gelten müssen, wobei Übergänge zu den Plasmazellen in die Augen fallen. Solche Bilder finden sich besonders in den kleinen Granulationsknötchen. Ob auch freies Pigment vorkommt, läßt sich wiederum mit Sicherheit nicht entscheiden, doch erscheint es auch hier wahrscheinlich.

Berlinerblau-Reaktion: Die Reaktion stellt sämtliche goldgelben Pigmentkörnchen in blauer Farbe dar. Der Gehalt des Gewebes an solchen erscheint

jetzt noch viel reichlicher. Vielerorts reicht die cutane blaufärbte Pigmentinfiltration bis in unmittelbare Nachbarschaft an die Epidermis heran. Diese selbst ist aber in ihrer ganzen Ausdehnung in allen Präparaten vollständig frei von blauen Granulis. Im Gegensatz dazu bietet sich in den Chromatophoren des Papillarkörpers ein höchst bemerkenswertes Bild. Man sieht nämlich häufig in solchen Zellen, welche natives braunes Pigment führen, dieselben blau gefärbten Schollen wie an den übrigen Stellen des Schnittes. Der Befund entspricht vollständig den Bildern in tätowierter, chromatophorenreicher Haut.

Zusammenfassung: Durch Extravasation (oder experimentelle Injektion) von Blut kommt es teilweise zu einem Zerfall der roten Blutkörperchen, unter Imbibition der Umgebung mit dem Farbstoff. Ein Teil der Blutkörperchen sintert zusammen, und in den auf diese Weise entstehenden amorphen scholligen Massen erscheint ein goldgelbes, scholliges Pigment, das die Eisenreaktion gibt. Das Pigment wird allmählich von den Zellen des Bindegewebes phagocytiert, so daß es schließlich nirgends mehr frei angetroffen wird. Es findet sich auch in den natürlichen Chromatophoren neben dem normalen Pigment, das die Eisenreaktion nicht gibt.

Eine Aufnahme von Blutpigment in die Epidermiszellen findet nicht statt. Nur in einem einzigen Präparat lagen an einer einzigen Stelle anscheinend in den Intercellularspalten blaufärbte Körnchen.

Vor kurzem hat Masson einen Fall von Radiodermatitis veröffentlicht, bei welchem sich sowohl im Papillarkörper als auch in der Basalschicht der Epidermis reichlich Körnchen fanden, welche positive Eisenreaktion gaben. Masson zieht daraus den Schluß, daß zwischen den Zelleinschlüssen der cutanen und epithelialen Zellen direkte funktionelle Beziehungen bestehen, und daß als Regulatoren für diese Beziehungen die Melanoblasten der Epidermis angesehen werden müssen. In gleicher Weise wie für den Blutfarbstoff müßten die Verhältnisse auch für das Pigment angenommen werden, also in dem Sinne, daß durch Vermittlung von Melanoblasten eine Aufnahme von farblosen Pigmentstoffen aus der Cutis in die Epidermiszellen und andererseits eine Abgabe von Pigment aus den Epidermiszellen nach der Cutis vor sich gehen würde.

Ich möchte im Anschluß hieran ganz cursorisch über das Resultat einer großen Zahl von Untersuchungen bei Dermatitis nach Röntgen- und Radiumbestrahlungen berichten, in welchen ich mit äußerster Sorgfalt nach den Methoden von Perls und Tirmann und Schmelzer nach Eisen geforscht habe. Mit Ausnahme ganz vereinzelter, mehr zufällig als gesetzmäßig ins Krankheitsbild hineinpassender Blutungen habe ich nie — weder in den früheren Stadien noch in den Endstadien der Radiodermatitis-Körnchen mit positiver Eisenreaktion gefunden. Die Epidermis fand ich jedenfalls stets frei von eisenhaltigem Pigment.

In der Literatur finden sich nun allerdings Angaben (so bei Holzknecht, Bergonié, Gassmann), daß die braune Farbe bei Früherythemen auf einer Imbibition der Epidermis mit ausgetretenem Blutfarbstoff beruht. Bergonié beschreibt die Einlagerung von Hämosiderinkristallen in die Epidermiszellen. Ich selbst habe bisher nicht Gelegenheit gehabt, histologische Bilder aus diesem Stadium zu sehen. Bei Frühpigmentationen, die 10—14 Tage nach der Bestrahlung schon aufgetreten waren, konnte ich nur reichlich natives Pigment finden, nie aber positive Eisenreaktion erhalten.

Ich glaube darum daran festhalten zu dürfen, daß eine Resorption von Blutfarbstoff durch intakte Epidermiszellen nicht zur Norm gehört, und daß dort, wo sie doch vorkommt, besondere Umstände, vielleicht eine Schädigung der Epidermiszellen, vorliegen. In diesem Sinne möchte ich auch den Befund von Masson deuten, ohne seiner interessanten Schlußfolgerung näherzutreten. Die Resorption von Blutfarbstoff scheint mir allerdings nicht die geeignete Grundlage zu sein, um darauf eine Theorie über das Wechselverhältnis von Sekretion und Resorption zwischen den Pigmentzellen der Cutis und den Melanoblasten der Epidermis aufzubauen.

Phagocytose von Melanin.

Die Erscheinung der Phagocytose der Bindegewebszellen muß ganz unabhängig von anderen Betrachtungen den Gedanken nahelegen, daß auch ihrer Pigmentierung ein ähnlicher Vorgang zugrunde liegt. Die Pigmentation zahlreicher Gewebe bei ausgedehnter Melanosarkomatose ist dem Pathologen eine geläufige Erscheinung, auch Pigmentierungsvorgänge in Lymphdrüsen im Bereich pigmentreicher Haut sind schon wiederholt beschrieben worden (Riecke, Jadassohn, Schmorl). Das Pigment findet sich dabei körnchenförmig in den normalen Zellen des Bindegewebes, des Drüsenparenchyms, in den Endothelien usw. In der Regel wird diese Pigmentierung auf die Phagocytose präformierten Pigmentes durch die Gewebszellen zurückgeführt, allein die Ansichten der Autoren gehen noch sehr weit auseinander. So erklärt M. B. Schmidt die Pigmentierung durch Aufnahme gelösten reduzierten Melanins, das in den Zellen oxydiert und niedergeschlagen wird.

Matsunaga dagegen konnte mit der Dopareaktion die Anwesenheit von Oxydase in allen pigmentierten Zellen feststellen und betrachtet darum die Pigmentierung als autochthon, bedingt durch eine Überschwemmung der Gewebe mit Oxydase (ich werde auf diese Ansichten und ihre Begründung noch zurückkommen).

Der Vorgang der Pigmentphagocytose ist demnach noch unklar und umstritten. Eine Aufklärung ist nur auf experimentellem Wege möglich. Es bieten sich dabei zwei Wege dar.

Der erste ist der physiologische und besteht darin, an Stellen, wo kein Pigment vorhanden ist (albinotische Haut) pigmentbildende Epidermiszellen zu verpflanzen und zu prüfen, ob nun auch im Bindegewebe Pigment auftritt. Einen solchen Weg hat seinerzeit Karg bei seinen Transplantationsversuchen eingeschlagen. Allein gerade die große Kontroverse, welche sich an die Kargsche Arbeit angeschlossen hat, und besonders auch die völlig entgegengesetzten Schlußfolgerungen, zu denen bei Wiederholung der Versuche Loeb gelangte, beweisen, wie außerordentlich widerspruchsvoll dieser experimentelle Weg ist. Es ist in der Tat vollständig unmöglich, Epidermis und Cutis voneinander zu isolieren, und stets muß darum mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß bei der Abtragung eines Epidermislappens auch ein mehr oder weniger

ausgedehnter Teil des Papillarkörpers (Papillenspitzen), mit den darin enthaltenen Chromatophoren, mitgenommen wird.

Der zweite Weg besteht darin, natürliches oder synthetisch dargestelltes Melanin künstlich der Cutis einzuverleiben und darin sein weiteres Schicksal zu verfolgen. Die folgenden Untersuchungen beweisen, daß auf diese Weise das Problem wenigstens nach einer Seite hin eine klare und unzweideutige Lösung erfährt.

Die Hauptschwierigkeit dieser Versuche bildet die Herstellung des Versuchskörpers. Trotz einer außerordentlich großen, durch hervorragende Physiologen und Chemiker geleisteten Arbeit (ich erwähne die Namen von Fürth, Neuberg, Salkowsky) ist die Reindarstellung von Melanin noch immer ein ungelöstes Problem. Seine genaue chemische Konstitution ist darum noch unklar und nur durch eine Anzahl zur scharfen Charakterisierung völlig ungenügender Eigenschaften beleuchtet. Alle Methoden, welche das Pigment, sei es durch hydrolytische Spaltung der Gewebssubstanzen (Haare, Tumorgewebe) mit starken Säuren oder durch langdauernde Extraktion mit Alkalien oder durch Verdauung mit Eiweiß abbauenden Fermenten (Pepsin, Trypsin) darstellen, haben zu Produkten geführt, deren Analyse zwar eine rohe Übereinstimmung zeigt, in den einzelnen Punkten aber, z. B. im Schwefelgehalt, noch weit auseinandergehen. Man hat gerade aus dem wechselnden Schwefelgehalt auf eine gewisse Variabilität des Melanins je nach seiner Färbung geschlossen (Berdez und Nencki). Es ist aber viel wahrscheinlicher, daß, sei es der gesamte Schwefelgehalt oder nur ein Teil desselben, durch das Vorhandensein von Verunreinigungen bedingt wird, welche zu den Eiweißabbauprodukten gehören und durch ihre dem Melanin verwandten Eigenschaften nur sehr schwer von diesem zu trennen sind. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß der Schwefel dereinst gänzlich aus der Formel des Pigments verschwinden wird. (Salkowsky betrachtet allerdings demgegenüber in einer neueren Arbeit den Schwefel wieder als einen konstanten Baustein des Pigmentes.) Unter den beschriebenen Methoden ist diejenige von Gortner eine der am wenigsten eingreifenden, welche, wie aus den sehr sorgfältigen Arbeiten dieses Autors hervorgeht, zu relativ konstanten Produkten führt. In neuerer Zeit ist von Salkowsky ein verbessertes Verfahren angegeben worden, welches einen weiteren Fortschritt darzustellen scheint, mir aber zur Zeit der Versuche nicht bekannt war.

Die Methode von Gortner besteht darin, daß dunkle Schafwolle durch mehrstündiges Kochen mit 2proz. Natronlauge aufgeschlossen wird. Nach Filtrieren der dunkeln Flüssigkeit fällt man mit konzentrierter Salzsäure aus, dekantiert, wäscht mit 1proz. Salzsäure, löst mit kochender $\frac{1}{20}$ normal Salzsäure, fällt nochmals mit 1proz. Salzsäure, löst den Niederschlag in konzentrierter Essigsäure und dialysiert gegen destilliertes Wasser. Der Rückstand wird im Wasserbad

eingedampft, getrocknet und hierauf am Rückflußkühler noch mit Schwefelkohlenstoff, Alkohol und Äther extrahiert. Die Dauer der Alkaliextraktion und die Konzentration des Alkalis sind nach Gortner von wesentlichem Einfluß auf Konstitution (Schwefelgehalt) und Eigenschaften (Löslichkeit in verdünnten Säuren) des Produktes.

Ich benützte als Material Pferdehaar, Tumorgewebe eines Hippomelanoms und eines Nävomelanoms. Entgegen den Angaben von Gortner fällte ich das Pigment nicht durch Ansäuern mit 1proz. Salzsäure, sondern durch sorgfältige Neutralisation. Der Niederschlag ließ sich dabei gut dekantieren, und ich konnte beobachten, daß nach Wiederholung des Verfahrens stets vor der Fällung des Pigmentes schwefelhaltige Verunreinigungen ausfielen. Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf Pferdehaarmelanin; die anderen Melanine stimmen in ihren Eigenschaften mit diesen überein.

Das gewonnene Pigment stellt in trockenem Zustand einen schwarzbraunen, amorphen Körper dar. Es hat die Eigenschaft einer schwachen Säure und ist in Alkalien gut und prompt löslich. Bei vorsichtigem Ansäuern fällt es in der Nähe des isoelektrischen Punktes aus (in der Mitte zwischen dem Umschlagpunkte von Methylorange und Neutralrot). Bei weiterem schwachem Ansäuern geht es in kolloidale opalisierende Lösung, bei stärkerem Ansäuern fällt es wieder aus. Durch 1proz. Salzsäure wird es prompt gefällt. In konzentrierten Mineralsäuren, H_2SO_4 , HCl , HNO_3 , geht beim Kochen eine Spur in Lösung.

In einer Lösung, deren H-Ionenkonzentration derjenigen der Gewebssäfte entspricht, ist das Pigment etwas löslich. Es löst sich auch teilweise in menschlichem und tierischem Blutserum auf. Die einzelnen dargestellten Pigmente zeigten darin Unterschiede. Die Lösung ist braunschwarz, klar und läßt sich durch Pasteurkerzen filtrieren. Bei schwachem Ansäuern fällt das Pigment in Form eines stark wasserhaltigen Gels aus. (Die Löslichkeit des Melanins in Serum möchte ich besonders hervorheben, da sie für die Erklärung der natürlichen Verhältnisse von prinzipieller Bedeutung ist.)

Das Pigment ist unlöslich in allen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von konzentrierter Essigsäure und Ameisensäure. Es ist nicht dialysierbar. Durch Reduktion mit Natriumhydrosulfit hellt die Melaninlösung auf, bei Durchleitung von Luft, aber auch beim bloßen Alkalisieren nimmt sie wieder ihren früheren Farbenton an. Durch Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd oder mit anderen Oxydationsmitteln, in alkalischer Lösung, geht beim Kochen sofort, in der Kälte im Verlauf von Tagen, die schwarzbraune Farbe in ein bräunliches Gelb über. Eine weitere Oxydation findet auch bei wochenlangem Einwirken von Wasserstoffsuperoxyd (in alkalischer Lösung) nicht statt. Aus der gelben, etwas opalisierenden Lösung läßt sich durch vorsichtiges, tropfenweises Ansäuern zunächst ein gelbbraunlicher Schlamm ausfällen, der in allen Lösungsmitteln unlöslich erscheint, und hierauf, bei weiterem Ansäuern aus der nunmehr klaren, kanariengelben Lösung ein gelber, feinflockiger Niederschlag, der sich in seinen Eigenschaften verhält wie das primäre Melanin.

Da in dem dargestellten Melanin ein Präparat von geringer Reinheit vorlag, habe ich zum Vergleich und zur gleichzeitigen Kontrolle ein rein dargestelltes, künstliches Melanin verwendet. Als solches benützte ich *Dopamelanin*. Ich wählte diesen Körper in erster Linie darum, weil unter allen künstlichen Melaninen das Dopamelanin dem echten Melanin am nächsten stehen dürfte. Dafür bürgt vor allem die, auf Dopa in so außerordentlich spezifischer Weise eingestellte Oxydase, durch deren Vermittlung das physiologische Melanin entsteht. Bekanntlich sind alle Versuche Blochs gescheitert, einen zweiten Reaktionskörper zu finden, und selbst geringfügige Veränderungen am Dopamolekül hatten schon ein Negativwerden der Reaktion zur Folge.

Die Darstellung des Dopamelanins war folgende: 1,5 g Dopa wurden in 300 cem heißen Wassers aufgelöst, hierauf 4 Tage lang Luft durchgeleitet. Es entsteht dabei eine braunschwarze opaleszierende Färbung. Beim Kochen über dem Wasserbad fällt ein schwarzes, amorphes Pulver aus. Dieses wird abfiltriert, mit heißem destilliertem Wasser, welches mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure angesäuert ist, gewaschen, hierauf mit Alkohol und Äther extrahiert, am Schlusse in verdünnter Natronlauge gelöst und gegen destilliertes Wasser dialysiert. Das Dialysat wird eingedampft und getrocknet. Eine ergiebigere Ausbeute erhält man, wenn man das Dopa statt in destilliertem Wasser in Sodalösung der Oxydation aussetzt und das gebildete Pigment durch verdünnte Salzsäure fällt. Ich habe auch auf diese Weise Dopapigment gewonnen. Ein Teil wurde mir von Dr. Labouchère, dem chemischen Assistenten der Klinik, gütigst zur Verfügung gestellt.

Die Eigenschaften des Dopamelanins gleichen in hohem Maße denjenigen des aus vitalem Material gewonnenen Melanins. Es ist leicht löslich in Alkalien, schwach löslich in Säuren, unlöslich in neutralem und destilliertem Wasser sowie in allen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Essigsäure und Ameisensäure. Der Ausflockungspunkt entspricht demjenigen des natürlichen Melanins. Im Blutserum ist es noch viel leichter löslich wie das natürliche Pigment, vielleicht darum, weil es frei von störenden Verunreinigungen ist. Durch Oxydation mit H_2O_2 entsteht ein gelber Körper mit den Eigenschaften eines Melanins.

Eine weitere Übereinstimmung beider Pigmente möchte ich der Vollständigkeit halber erwähnen, d. i. das Entstehen von Pyrroldämpfen beim Erhitzen auf dem Tiegeldeckel (Rotfärbung eines in Salzsäure getauchten Fichtenholzspanes). Dieser letztere Umstand beweist, daß der Nachweis von Pyrrolkörpern noch keineswegs einen verbindlichen Schluß auf die Pigmentmuttersubstanz zuläßt, da ja in unserem Falle das Dopa mit dem Pyrrolring nichts zu tun hat und dieser somit erst beim Vorgang der Oxydation und Kondensation sich bildet.

Ich bin etwas ausführlicher auf die Eigenschaften der von mir verwendeten Melanine eingegangen, weil ihre Kenntnis für die Auffassung der natürlichen Vorgänge nicht belanglos ist. Durch den Hinweis auf den weitgehenden Parallelismus zwischen Dopamelanin und dem natürlichen möchte ich die Berechtigung ihrer vergleichsweisen Anwendung betonen, ohne aber eine Meinung bezüglich ihrer wirklichen Verwandtschaft auszusprechen. Die neuesten Arbeiten von Salkowsky und seinen Schülern zeigen, daß es chemisch unmöglich ist, selbst anscheinend ganz verschiedene Melanine wie Tumormelanin und Abnutzungspigment auseinanderzuhalten (Brahn und Schmidtman), so daß wir die bisher bekannte Charakteristik eines Melanins nur als den Ausdruck einer wenig spezifischen Gruppeneigenschaft ansprechen und uns vor Identifikationen hüten müssen.

Bei den Versuchen mit Melanin habe ich ausschließlich die Technik der intradermalen Injektion angewendet, und das weitere Schicksal des einverleibten Melanins durch Monate und Jahre verfolgt.

1. Versuch: Pat. A. P. In Behandlung wegen Tuberculosis cutis. Am 11. III. 1919 Intradermale Injektion in die linke stark pigmentierte Gesäßhälfte.

1. Suspension von 1. Pferdehaarmelanin in physiologischer Kochsalzlösung,

- | | | | |
|-----------------|---|---|---|
| 2. Hippomelanin | „ | „ | „ |
| 3. Dopamelanin | „ | „ | „ |
| 4. Tusche | „ | „ | „ |
| 5. Zinnober | „ | „ | „ |

Pferdehaar und Dopamelanin sind dabei teilweise in Lösung gegangen.

20. III. Sämtliche Injektionsstellen sind als bläuliche Flecke erkennbar. An den Injektionsstellen 1 und 2 besteht merkliche Infiltration. 28. V. sämtliche In-

jektionsstellen erscheinen immer noch als blaue Flecke. Excision sämtlicher Stellen, d. i. $2\frac{1}{2}$ Monate nach der Injektion.

1. **Pferdehaar-melanin:** In der Mitte der Schnitte liegt ein ausgedehnter melanotischer Herd. Derselbe reicht unmittelbar von der Basis der Epidermis bis hinab an die Grenzen zwischen Cutis und Subcutis. Das Pigment liegt z. T. in kleineren und größeren Schollen frei in den Gewebsspalten, zum größten Teil aber ist es in Zellen eingeschlossen. Die Zellen entsprechen morphologisch den normalen Elementen des Bindegewebes. Sie sind im Papillarkörper unregelmäßig polymorph, in den tiefen Partien der Cutis mehr spindelförmig, an den Orten mit reichlichem Pigmentgehalt klumpig. Stellenweise sind sämtliche Zellen pigmenthaltig mit Ausnahme der epithelialen Elemente und der Endothelien. Die reichlichsten Pigmentanhäufungen finden sich in der Umgebung der Capillaren und in den adventitiellen Scheiden fast sämtlicher Gefäße. Reichliches Pigment findet sich auch in den bindegeweblichen Hüllen von Haarbalgen und Schweißdrüsen.

Das Pigment tritt in Form scharf umschriebener kleiner Körnchen und stäbchenförmiger Gebilde auf und gleicht in gewissem Grade den Pigmentelementen, wie man sie in den Haaren der Menschen und Tiere häufig antrifft. (Das Pigment wurde selbst aus Haaren gewonnen.) Die Pigmentkörnchen sind ungefähr so braun wie das Epidermispigment, etwas brauner als das Pigment in den Chromatophoren der Cutis, welche in den Schnitten in reichlicher Menge vorhanden sind. Die Pigmentkörnchen liegen regellos im Protoplasma der Zellen bis in die äußersten Fortsätze hinein. Die Kerne enthalten kein Pigment.

Überall finden sich im Gewebe größere Pigmentschollen zerstreut, die eigenartig scharf polygonale Konturen besitzen und nichts anderes darstellen als liegengebliebene, unveränderte und ungelöste Pigmentteile so, wie sie sich in der Kochsalzsuspension darstellen. Man vermißt vollständig irgendwelche Zeichen einer geweblichen Reaktion in der Umgebung solcher Fremdkörper, trotz ihrer z. T. beträchtlichen Größe. Im Papillarkörper findet sich eine sehr große Zahl nativer Chromatophoren, deren kugelig-scholliges, gelblichbraunes Pigment sich von den stäbchenförmigen Elementen deutlich unterscheidet. Wir begegnen an den Stellen, an welchen das künstliche Pigment den Papillarkörper erreicht, genau denselben Bildern, wie wir sie in den Tuscheschnitten angetroffen haben, d. h. wir sehen eine große Zahl von Chromatophoren, welche neben ihrem nativen Pigment eine mehr oder weniger große Menge künstlichen, an seiner Stäbchenform erkennbaren Pigmentes aufgenommen haben.

Die Epidermis ist kräftig pigmentiert, aber völlig frei von stäbchenförmigem Pigment. Das Gewebe zeigt noch Spuren einer abgelaufenen Entzündung.

2. **Hippomelanin.** Das Bild hat mit dem Vorhergehenden einige Ähnlichkeit, nur ist die Zahl der frei im Gewebe liegenden, großen polygonalen, wie Fremdkörper anmutenden Pigmentschollen bedeutend größer. Daneben findet sich aber auch reichliches Pigment in fast sämtlichen zelligen Elementen des Bindegewebes in Form kleinster brauner Körnchen, die vielfach zu großen Schollen agglomeriert sind, so daß der Eindruck einer grobkörnigen Pigmentierung entsteht. Die Verhältnisse sind im übrigen vollständig dieselben, wie sie oben beschrieben wurden, und lassen auch im Papillarkörper das gleichzeitige Auftreten beider Pigmentarten in den Chromatophoren erkennen. Die Unterscheidung der Pigmente ist bereits etwas schwieriger. Entzündliche Veränderungen fehlen. Die kräftig pigmentierte Epidermis zeigt keinerlei Einlagerung fremden Pigmentes, bzw. keine Verstärkung ihres Pigmentgehaltes an Stellen, wo das künstliche Melanin die Oberfläche erreicht.

3. **Dopamelanin:** Die Pigmentierung der Schnitte ist maximal stark. Man glaubt bei schwacher Vergrößerung ein malignes Melanom vor sich zu haben.

Das Melanin ist durchwegs intracellulär gelagert, es fehlen vollständig die oben beschriebenen großen polygonalen, frei im Gewebe liegenden Pigmentschollen. Die Zellen sind dabei so vollgepfropft mit Pigment, daß man von ihnen nur die Konturen sieht. Ihre Dimensionen haben um das Mehrfache zugenommen. Vielerorts enthalten sämtliche Zellen Pigment mit Ausnahme der Gefäßendothelien, die überall frei sind. Am reichlichsten ist der Pigmentgehalt in der Papillarschicht; einzelne Papillarkörper sind vollständig damit vollgepfropft. Hierbei fällt folgendes auf:

I. Eine schmale Zone zwischen Epithel und Pigmenteinlagerung, in welcher die Bindegewebszellen viel spärlicher Pigment führen. Die Zone ist durch den ganzen Schnitt angedeutet und wird auch von den nativen Chromatophoren respektiert, worüber die Randpartien der Schnitte, in welchen kein Dopamelanin liegt, Aufschluß erteilen. Nur an 2 Stellen reicht die Masse des Pigmentes unmittelbar an die Epidermis heran.

II. Die vollständige Pigmentfreiheit der Epidermis und des epithelialen Anteils der Haarbälge sowie auch der Schweißdrüsen. In ihnen findet sich bloß das staubförmige, native Pigment, und zwar ist dieses gerade über den stärksten cutanen Pigmentinfiltraten deutlich vermindert im Vergleich zu den normalen Randpartien. An 2 Stellen finden sich im Epithel vereinzelte, mit Pigment beladene Wanderzellen, vermutlich Leukocyten (2 im Stratum Malpighi und eine in der darüber liegenden Hornschicht).

Trotz des reichlichen Pigmentgehaltes sind keinerlei Zeichen von entzündlicher Reaktion zu finden. Das Pigment tritt auf in Form kleinerer und größerer brauner Körnchen von durchwegs etwas unregelmäßiger Gestalt, vielfach findet man auch größere globoide Schollen. Die Farbe der Pigmentkörner ist braun, entschieden brauner als diejenige des nativen Chromatophoren-Pigmentes. Dieser Unterschied ermöglicht es allein, eine allerdings unsichere Unterscheidung zu treffen zwischen nativem und künstlichem Melanin, welches wiederum in denselben Zellen im bunten Gemisch vereinigt ist. Im Zentrum der Schnitte ist es überhaupt nicht möglich, die natürlichen Chromatophoren als solche zu erkennen.

4. Tusche und 5. Zinnober. Die Bilder entsprechen vollständig den in einem früheren Kapitel beschriebenen, so daß eine Wiederholung unterbleiben kann. Lage und Verteilung der Tusche- und Zinnoberteilchen ist vollkommen dieselbe, wie diejenige der Melaninkörner. In den Chromatophoren kann man ein Nebeneinander von nativem Pigment und Tusch- bzw. Zinnoberkörnern sehr schön beobachten.

Silberreaktion: Im Epidermispigment positiv, im Pigment der nativen Chromatophoren teilweise positiv, d. h. es finden sich neben tuschschwarzen Körnchen solche, welche bloß leicht dunkel erscheinen. Hippomelanin reagiert nur schwach und ganz ungleich, wirklich schwarze Körper sind nur ganz vereinzelt zu finden, stärker reagiert das Pferdehaarmelanin und am stärksten Dopamelanin, deren Körper fast alle tiefschwarz gefärbt erscheinen.

17. XI. 1919. Excision einer 2. Serie von 5 Pigmentinjektionen, 6 $\frac{1}{2}$ Monate nach der Injektion. Sämtliche Stellen waren noch als deutliche bläuliche Flecke zu erkennen. In den Bildern hat sich nichts Wesentliches verändert, so daß ich mich auf einige ganz kurze summarische Bemerkungen beschränken kann. Beim Hippomelanin und beim Pferdehaarmelanin sind die Verhältnisse vollkommen identisch. Eine Veränderung des Pigmentes scheint nicht stattgefunden zu haben. Beim Dopamelanin ist der granuläre Zustand der Melaninkörner noch viel regelmäßiger geworden, so daß jetzt, abgesehen von dem immer etwas bräunlichen Farbenton, eine Unterscheidung zwischen künstlichem und nativem Chromatophorenpigment nicht mehr möglich ist.

Die Pigmentgranula sind ziemlich grob, unregelmäßig rundlich, seltener klein-körnig. Die Körner sind dann häufig zu kleinen Grüppchen vereinigt, so daß wieder der Eindruck einer groben Körnelung entsteht. An einzelnen Stellen findet man auch in der Substanz der kollagenen Balken vereinzelt Pigmentkörner. Besonders an den Rändern der Pigmentinfiltrate macht sich die Neigung des Pigmentes geltend, vorwiegend in den Zellen der adventitiellen Scheiden der Gefäße sich abzulagern. Epidermis und epitheliale Gebilde der Cutis sowie auch Endothelien sind frei von Pigment.

Die Silberreaktion ist positiv beim Dopamelanin und beim nativen Pigment, schwächer positiv beim Hippomelanin und beim Pferdehaarmelanin. In ersteren Fällen sind fast alle Granula tief kohlschwarz verfärbt, im letzteren zeigen sie zumeist nur einen schmutzig-braunschwarzen Farbenton.

22. III. 1921. Excision zweier alter Injektionsstellen vom 6. IV. 1919 also annähernd 2 Jahre alt. Die eine enthält Dopamelanin, welches in wässriger, leicht alkalischer Lösung eingespritzt worden war, die andere eine Aufschwemmung von Melanin aus einem Nävomelanom der Conjunctiva in physiologischer Kochsalzlösung. Beide Stellen waren als schwache bläuliche Flecke eben erkennbar.

1. Dopamelanin: Im Schnitt erscheint eine vollständig normale Haut. Man erkennt aber bei genauerem Zusehen, daß in der Cutis zerstreut noch zahlreiche Pigmentzellen liegen, zumeist vereinzelt oder in kleinen Gruppen, nirgends mehr gehäuft. In der Regel liegen sie in der Nähe der Gefäße, viel seltener mitten im Gewebe drin. Die Zellen enthalten ein gelblichbraunes, globoides Pigment in mittlerer Menge, so daß stets der Kern deutlich erkannt werden kann. Die einzelnen Granula sind ganz außerordentlich regelmäßig, typisch pseudoglobär; häufig erscheinen sie etwas blasser als in den früheren Präparaten, und dann bemerkt man eine deutliche Lichtbrechbarkeit, indem die Granula beim Senken des Tubus etwas dunkler, beim Heben leuchtend hell erscheinen. Die pigmentierten Zellen unterscheiden sich jetzt in gar nichts von den nativen Chromatophoren, welche, wie man mit Sicherheit an den von Dopapigment freien Rändern des Präparates erkennen kann, in spärlicher Menge im Papillarkörper liegen. Die Hauptmassen des künstlichen Pigmentes finden sich in den oberen Partien des Stratum reticulare und im Stratum papillare. Die Epidermis zeigt nichts Besonderes. Die Silberreaktion ist sowohl beim nativen wie beim Dopamelanin positiv. Auffallend ist die Erscheinung, daß unter den Granula der nativen Chromatophoren eine große Anzahl die Reaktion nicht gibt.

2. Augentumormelanin: Die Verhältnisse sind ähnlich wie beim Dopamelanin. Das Pigment ist noch spärlicher vorhanden als dort, in Form kleiner, ziemlich distinkter Körnchen.

Silberreaktion: Im epithelialen Melanin positiv, im Chromatophorenmelanin teilweise positiv, im Tumormelanin schwach und nur auf einzelne Körnchen beschränkt.

Zusammenfassung der Beobachtungen.

Bei Injektion von künstlich dargestelltem (Dopamelanin) oder auf chemische Weise isoliertem, natürlichem Melanin (Pferdehaarmelanin, Hippomelanin und Nävomelanin) erfolgt eine Aufnahme des einverleibten Melanins in Elemente der Cutis und eine Speicherung, welche einen Zeitraum von 2 Jahren überdauert. Dabei wird das Melanin zu einem Teil in den Gewebslücken eingelagert, zum größten Teil aber von den Gewebszellen aufgenommen. In älteren Präparaten findet sich

überhaupt nur intracelluläres Pigment. An der Pigmentphagocytose beteiligen sich sämtliche Elemente des Bindegewebes mit Ausnahme der Gefäßendothelien. Die mit nativem Pigment erfüllten Chromatophoren nehmen das fremde Pigment ebenso leicht auf wie die übrigen Zellen des Bindegewebes. Das Pigment findet sich in Form 1. amorpher, unregelmäßiger Splitter und Körner (Hippomelanin), 2. winziger Stäbchen (Pferdehaarmelanin) und 3. als rundliche, globoide Schollen, ähnlich dem natürlichen Pigment der cutanen Pigmentzellen (Dopamelanin).

Das Dopamelanin in 2 Jahre alten Präparaten ist morphologisch vollständig mit dem Chromatophorenmelanin identisch. Eine Unterscheidung zwischen beiden ist jetzt überhaupt nicht mehr möglich. Wir können im wahren Sinne des Wortes von künstlichen Chromatophoren sprechen.

Die Epidermis sowie auch die epithelialen Gebilde der Cutis sind stets frei von fremdem Pigment angetroffen worden, auch an solchen Stellen, wo die cutanen Papillen in intensivster Weise Pigment führten. Nur ein einziges Mal wurden pigmentierte Wanderzellen, vermutlich Leukocyten angetroffen, und zwar sowohl in der Stachelschicht als auch in der Hornschicht. Eine Beeinflussung der natürlichen Pigmentierung der Epidermiszellen war nirgends festzustellen. In einem Präparate wurde sogar eine Verminderung beobachtet.

Während das reine Dopamelanin reaktionslos vertragen wurde, zeigten sich bei der Injektion der übrigen Melanine in einzelnen Fällen Entzündungserscheinungen, welche zu einem chronischen Vernarbungsprozeß führten. Es erscheint wahrscheinlich, daß Verunreinigungen (Eiweißabbauprodukte) und nicht das Pigment die Veranlassung dazu gegeben haben.

Die Silberreaktion war zu jeder Zeit an allen Pigmenten, sowohl den künstlichen wie den natürlichen, positiv. Am stärksten reagierten die Präparate mit Dopamelanin, und zwar auch nach 2 Jahren, während Hippomelanin und Pferdehaarmelanin einen geringeren Reaktionsgrad aufwiesen, der allerdings in bezug auf die einzelnen Granula in den Präparaten außerordentlich verschieden war.

2. Versuch. Frau A. E. in Behandlung wegen Lupus vulgaris. Auf der Haut besteht eine alte, vor über 10 Jahren aufgetretene Vitiligo. Intradermale Injektion in das Zentrum vitiliginöser Flächen von

1. klarer, tiefblauschwarzer Lösung von Dopamelanin in schwach alkalischem Wasser,

2. Aufschwemmung von Melanin aus einem Conjunctivalmelanom in physiologischer Kochsalzlösung.

27. III. 1919. I Excision nach 6 Monaten. Klinisch bildet die Injektionsstelle des Dopamelanins eine kaum sichtbare bläuliche Verfärbung, während das Tumormelanin als tief blauschwarzer Fleck erscheint.

1. Dopamelanin: In den mittleren Partien der Cutis liegt spärliches Pigment, sowohl im Stratum reticulare als auch in geringerem Grade im Stratum papillare. Durch Silbernitrat läßt es sich schwärzen und tritt dann viel deutlicher hervor. Das Pigment liegt ausschließlich in den normalen Zellen des Bindegewebes, nirgends ist es frei anzutreffen. Es handelt sich zumeist um spindelige, oft langgestreckte oder auch mehr rundliche Elemente, welche häufig in der Nähe der Gefäße liegen. Die Pigmentzellen des Papillarkörpers fallen auf durch ihren viel polymorphen Charakter. Man findet hier neben spindelförmigen Zellen häufig auch ganz unregelmäßig gestaltete, nicht selten, verzweigte, sternförmige, aber auch eigentümlich dreieckige Gebilde, ganz ähnlich wie man das bei kräftigen Hautpigmentierungen zu sehen gewohnt ist. Man hat den Eindruck, echte Chromatophoren vor sich zu sehen. Aber nicht nur die Form der Zellen, auch das Aussehen der Pigmentgranula entspricht vollkommen den natürlichen Verhältnissen. Es handelt sich um kleinere und größere, globoide Schollen, welche mehr oder weniger regelmäßig das Protoplasma der Zellen erfüllen, ähnlich z. B. der Granulierung der eosinophilen Leukocyten. Die Farbe ist braungelb, vielleicht etwas dunkler und bräunlicher als diejenige des natürlichen Pigmentes, allein auch bei diesen bestehen, wie man sich bei der Durchmusterung zahlreicher Schnitte aus verschiedenen Hautstellen überzeugen kann, ziemlich weitgehende Unterschiede, sowohl bezüglich der Intensität der Färbung als auch des Charakters der Farbe. In der Cutis keine Spur von Entzündungserscheinungen. Die Epidermis ist vollständig frei von Pigment, auch in den versilberten Schnitten findet sich kein einziges schwarzes Korn.

2. Tumormelanin: In der Cutis liegt ein mächtiges Pigmentinfiltrat. Das Pigment liegt nirgends frei, sondern ausschließlich in Zellen eingeschlossen. Meist handelt es sich um langgestreckte, spindelige Elemente; häufig sind die Zellen angeschwollen durch einen übergroßen Gehalt scholliger Pigmentmassen und erscheinen dann mehr klumpig. In der ganzen Cutis zerstreut finden sich kleinere und größere Granulationsknötchen mit reichlichen Riesenzellen, die teilweise Pigment enthalten, teilweise pigmentfrei sind. Nicht selten sieht man Zellen, die ganz nach dem Langhansschen Typus gebaut sind. Das Pigment ist braungelb, in dichteren Massen dunkelbraunschwarz. Es besteht aus zumeist kleinen, mehr oder weniger distinkten Granula, welche häufig wieder in Grüppchen liegen. Im Gegensatz zum Dopamelanin sind die Körnchen kleiner und unregelmäßiger geformt. Im übrigen bestehen keine prinzipiellen Unterschiede. Epidermis und Haarbälge frei von Pigment.

Silberreaktion kräftig positiv beim größten Teil der Granula.

II. Excision nach 13 Monaten.

1. Dopamelanin (bläulicher Fleck). Die Verhältnisse sind dieselben geblieben wie im Präparat vom 6. Monat. Der Pigmentreichtum ist ein relativ sehr spärlicher. Das Pigment liegt ungefähr an demselben Orte und in denselben Zellen, und der Eindruck, daß eine natürliche Pigmentierung vorliege, ist wiederum überzeugend. Auch bei größter Skepsis lassen sich morphologisch keine Unterschiede gegenüber normalen Chromatophoren feststellen. Höchstens kann man auf den etwas bräunlicheren Farbenton hindeuten. Epidermis frei von Pigment.

Silberreaktion kräftig positiv in allen Granula.

Epidermis frei von Pigment.

2. Tumormelanin (bräunlicher Fleck). Im Gegensatz zu den früheren Verhältnissen sind die entzündlichen Veränderungen bis auf kleine narbige Reste verschwunden. Das Pigment liegt jetzt reaktionslos in den Zellen des Bindegewebes, immer noch in Form unregelmäßiger, kleinerer und größerer Körner. Die

Ähnlichkeit mit dem Dopapigment und damit auch mit dem nativen Pigment der Chromatophoren ist eine größere. Die Pigmentzellen werden häufig begleitet von Mastzellen, besonders in der Umgebung kleinerer Gefäße. Die Mastzellen enthalten selbst nie Pigment. Die Epidermis und Haarbälge frei von Pigment.

Silberreaktion: Positiv in allen Körnern. Auffallenderweise erscheinen die Körner vielfach durch die Silberschwärzung schwarz konturiert, was nicht durch eine stärkere Lichtbrechung zu erklären ist, da eine solche nicht besteht. Es scheint sich demnach um eine Oberflächenreaktion zu handeln, welche nicht das ganze Pigmentkorn betrifft.

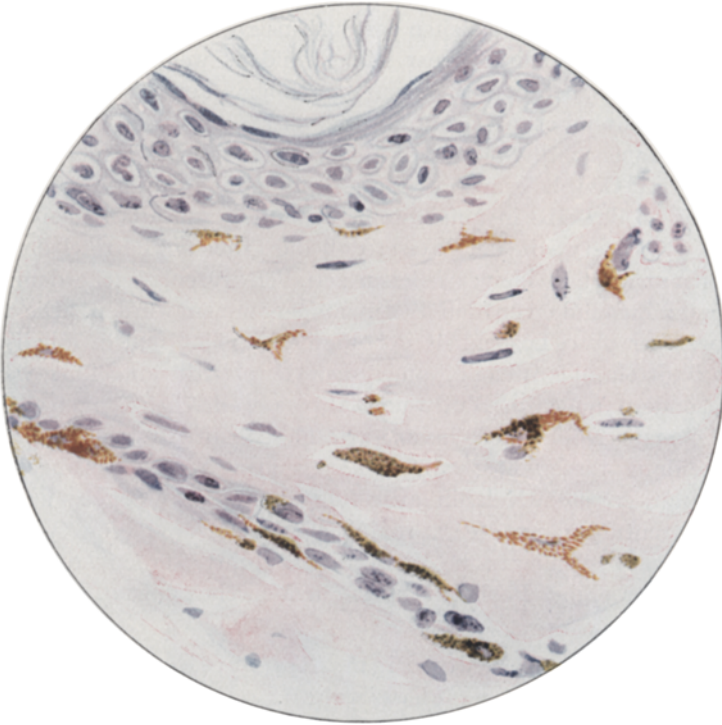


Abb. 2. Vitiligohaut mit künstlichen Chromatophoren (nach Injektion von Dopamelanin).

Zusammenfassung.

Bei einem Fall von Vitiligo, in welchem schon seit Jahren die Haut frei von Pigment gewesen ist, wird künstlich injiziertes Pigment (Dopamelanin und Nävomelanin) von Bindegewebszellen phagocytiert und durch 13 Monate gespeichert. Morphologisch stellt sich das Dopamelanin dar in einer Form, welche derjenigen des natürlichen Chromatophorenmelanins vollständig entspricht. Das Tumormelanin erscheint etwas feinkörniger, im übrigen bestehen aber keine prinzipiellen Unterschiede. Die durch die Pigmentinjektion erzeugten Pigmentzellen gleichen vollständig den natürlichen Chromatophoren, und zwar besonders auch im Papillarkörper, wo dieselben die

für Chromatophoren charakteristische polymorphe Gestalt besitzen. Epidermis und epitheliale Gebilde der Cutis sowie auch Endothelien verhalten sich dem Pigment gegenüber refraktär und enthielten nie ein einziges Pigmentkorn.

Bei den ersten beiden Versuchen wurde das Pigment fast ausschließlich in ungelöstem Zustande injiziert. Sowohl beim Pferdehaar als auch beim Hippomelanin fanden sich selbst Monate nachher Pigmentkörner, welche durch ihre ganz unregelmäßige splitterförmige Gestalt zweifellos unveränderte Teilchen der Suspension darstellen. Beim Dopamelanin wurden solche Körner nie gefunden, wenn schon die Suspensionsteilchen bei der Injektion denjenigen der übrigen Melanine vollständig entsprochen hatten.

Die erhobenen Befunde lassen die Frage unentschieden, ob das Pigment im Gewebe vor seiner Resorption eine Auflösung erfahren hat, oder ob dasselbe in ungelöstem Zustande durch die Zellen phagocytiert wurde, etwa in der Weise, daß die größeren Partikel der Suspension zunächst in kleine Teilchen zerfallen wären, welche dann erst in diesem Zustande von den Zellen aufgenommen wurden. Die mehr oder weniger gute Löslichkeit der Pigmente nicht nur in alkalischen Lösungsmitteln, als welches auch der Gewebssaft aufgefaßt werden muß, sondern auch im Blutserum läßt es wahrscheinlich erscheinen, daß die erste Möglichkeit in unseren Fällen zutrifft. Ich habe eine Entscheidung dieser Frage in den folgenden Versuchen angestrebt, welche mit gelösten Melanin ausgeführt wurden. Ich gebe zunächst die Beobachtungen an Meerschweinchen wieder, weil diese Versuchsserie auf ganz systematische Weise durchgeführt werden konnte, und lasse nachher einige Beobachtungen am Menschen folgen.

Die ersten Phasen der Pigmentresorption beim Meerschweinchen.

Bei zwei weißhaarigen albinotischen Tieren wurden eine größere Zahl von Intradermalquaddeln mit tiefschwarzbrauner, schwach alkalischer (0,1 proz. NaOH) Lösung von Dopamelanin angelegt. Die Injektion erzeugte blauschwarze Infiltrate. Im weiteren Verlauf bildete sich an den meisten Injektionsstellen ein oberflächlicher, nekrotischer Schorf, welcher abgestoßen wurde unter Hinterlassung eines blauschwarzen Fleckens, welcher monatelang bestehen blieb.

1. Exeision nach 24 Stunden, blauschwarzer Fleck.

Die ungefärbten Schnitte zeigen eine über weite Strecken sich hinziehende vollständig diffuse, braune Imprägnation sämtlicher Gewebselemente, ohne die geringsten Spuren von corpusculärem Pigment. In der Mitte ist die Oberfläche des Gewebes nekrotisch und durch den Farbstoff tief schwarzbraun gefärbt. An den übrigen Stellen fällt eine besonders starke Färbung der Zell-

kerne auf, sowohl derjenigen der cutanen wie auch der epithelialen Zellen. Man glaubt eine Kernfärbung vor sich zu haben. Die Färbung betrifft auch das Epithel der Haarfollikel und auch die Epidermis. Bei starker Vergrößerung erkennt man zunächst wieder die diffuse Färbung aller Gewebe, daneben sieht man aber doch in einzelnen Zellen bereits Andeutung eines granulären Zustandes des Pigmentes. Es handelt sich dabei sowohl um gewöhnliche Bindegewebszellen als auch um solche, deren Charakter sich nicht definieren läßt (Leukocyten?). In der Peripherie der Pigmentherde nimmt die Intensität der Bräunung allmählich ab, und zwar in auffallender Weise zunächst in den epithelialen Gebilden. Am Rande findet man vollständig farblose Follikel inmitten noch bräunlich gefärbten Bindegewebes.

In mit Hämaalaun gefärbten Präparaten nehmen die am stärksten imprägnierten Gewebspartien die Farbe nicht an. Auch die Kerne der Epithelzellen sind rein braun oder in einer eigentümlichen Mischfarbe zwischen braun und blau dargestellt. An der Oberfläche der am stärksten pigmentierten Stellen besteht eine vollständige Auflösung der normalen Gewebsstruktur und Übergang in Nekrose. Letztere wird durch mächtige, tiefbraunschwarze, strukturlose Schollen dargestellt.

Silberreaktion:

- a) 2 Stunden neutrale 2proz. Lösung von Silbernitrat: vollständig negativ.
- b) 24 Stunden ammoniakalische Lösung von Silbernitrat: diffuse Dunkelfärbung sämtlicher mit Farbstoff durchsetzter Gewebelemente bis zu einem tiefbraungelben Farbenton. Die Kerne treten noch deutlicher hervor. Am dunkelsten sind sie in der Basalschicht der Epidermis nahe dem nekrotischen Zentrum und in den in der Nähe der Mitte gelegenen Follikeln. Bei starker Vergrößerung erkennt man einen feinkörnigen schwarzen Niederschlag in den Kernen.

2. Exeision nach 5 Tagen: braunschwarzer Fleck mit kleiner, festhaften der Kruste im Zentrum.

In den ungefärbten Schnitten besteht noch dieselbe gleichförmig diffuse Pigmentierung sämtlicher Gewebelemente, welche im Zentrum am stärksten ist und nach den Rändern hin allmählich abnimmt. Im ganzen ist die Pigmentierung erheblich blasser als am ersten Tage. In auffallender Weise sind die epithelialen Gebilde in den Randgebieten vollständig farblos, und nur unmittelbar in der Nachbarschaft des ulcerösen Zentrums zeigt sich noch eine geringe Bräunung sowohl der Epidermis wie der Haarbälge. Im Gegensatz zu den Schnitten vom ersten Tag sind die Zellkerne nicht mehr gefärbt.

Bei starker Vergrößerung sieht man, daß in einer im Gegensatz zum ersten Tag außerordentlich viel größeren Zahl von Zellen der Farbstoff in kleineren und größeren Schollen und Körnern ausgeschieden ist. Es handelt sich ausschließlich um gewöhnliche Bindegewebszellen der Cutis, d. h. um langgestreckte, spindelförmige oder auch unregelmäßig klumpige Zellen, je nach dem Sitz, ob im Papillarkörper oder in den tieferen Partien der Cutis. Eine ähnliche Ausscheidung wie in den Bindegewebszellen beobachtet man auch in den nekrotischen Partien des Schnittes, indem hier größere, schlecht zu differenzierende Gewebszellen erfüllt sind von einer großen Zahl kleinerer und größerer klumpiger, tropfiger, scholliger Pigmentelemente.

In den gefärbten Schnitten erkennt man folgendes:

Das diffus mit Melanin durchsetzte Gewebe zeigt eine auffallend geringe entzündliche Reaktion, in weiten Strecken fehlt sie sogar vollständig. An Orten stärkerer Melaninimprägnation sieht man eine Vermehrung der fixen Gewebelemente sowie eine von den Gefäßen ausgehende zellige Infiltration. Von besonderem Interesse sind die Verhältnisse an der Oberfläche. Im Zentrum der

Schnitte ist die Epidermis vollständig abgestoßen und in einen von Melanin stark gefärbten Schorf verwandelt. Nach den Seiten hin ist die Epidermis durch einen lückenförmigen Spalt blasig abgehoben. Der Spalt ist gefüllt mit zahlreichen Leukocyten und nekrotischen Gewebszellen, welche sämtlich mit mehr oder weniger reichlichem Pigment beladen sind, und zwar sieht man sowohl Zellen, die diffus braun tief gefärbt sind, als auch solche, deren Leib mit braunen Pigmentschollen erfüllt ist. Die abgehobene Epidermis zeigt in ihren Zellen Zeichen beginnender Degeneration. In zahlreichen Epithelzellen findet sich gelblichbrauner Farbstoff in Form großer tropfiger Gebilde. Der Farbstoff liegt im Protoplasma häufig neben Vakuolen. Zuweilen trifft man Hohlräume im Epithel an, welche große, tropfige, tief gefärbte Schollen enthalten. Zwischen den Epithelzellen finden sich nicht selten Leukocyten mit und ohne Pigment. Über der parakeratotischen Hornschicht liegt eine kompakte aus Leukocyten, Pigment und nekrotischen Gewebsmassen bestehende Kruste. Das gesunde Epithel in der Umgebung der Blase ist vollständig frei von Pigment, obschon im Papillarkörper noch eine intensive Pigmentierung besteht. In den erweiterten Gefäßen des Papillarkörpers liegen zahlreiche, z. T. Pigment führende Leukocyten.

Silberreaktion: 2 Stunden neutral: Bei schwacher Vergrößerung leichte Dunkelung, bei starker Vergrößerung Andeutung von positiver Reaktion in Zellen, die körniges Pigment enthalten. Ganz vereinzelt Pigmentgranula sind bereits braunschwarz bis tiefschwarz gefärbt.

b) Ammoniakalische Lösung: Die Reaktion ist bedeutend stärker wie im gleichbehandelten Schnitt vom ersten Tag. Das diffus pigmentierte Gewebe ist tiefdunkel-braungelb. Ein großer Teil der Granula ist bereits tiefschwarz, doch finden sich noch zahlreiche solche, welche wenig oder gar nicht reagieren, und zwar in buntem Wechsel mit den schwarzen oft in derselben Zelle.

3. Excision nach 10 Tagen: Braunroter Fleck ohne Infiltration mit verdünnter Epidermis im Zentrum.

In ungefärbten Schnitten besteht immer noch eine diffuse Imbibition des Gewebes mit Farbstoff, doch ist dieselbe noch schwächer als am 5. Tag und ganz außerordentlich viel schwächer als am ersten. Die Hauptmasse des Farbstoffes liegt jetzt in Form kleinerer und größerer tropfiger Körner in sozusagen sämtlichen Bindegewebszellen der Cutis von der Epidermisgrenze an bis nach unten in die Subcutis hinein. Die Epidermis selber ist vollständig frei von Pigment und zieht als ein scharf begrenzter, farbloser Streifen über die bräunliche Cutis hinweg. In der Hornschicht findet sich dagegen noch stellenweise Pigment in Form grober, tropfiger, brauner Körnchen. Die Haarbälge heben sich in der gleichen Weise wie die Epidermis durch ihre Pigmentlosigkeit scharf von der Cutis ab.

In den gefärbten Schnitten erkennt man den Rückgang der entzündlichen Erscheinungen, indem sich trotz ausgedehnter Pigmentinfiltration nicht mehr eine Spur von zelliger Reaktion findet. Die Epidermis ist jetzt durchaus wieder normal, etwas verdünnt. Im Zentrum grenzt sie unmittelbar an die sehr intensiv pigmentierte Cutis an. Man sieht dabei häufig einzelne Papillen strotzend mit cutanen Pigmentzellen erfüllt in die Epidermis hineinragen, so daß bei Schrägschnitten die Lagebeziehungen nicht immer auf den ersten Blick klare sind. Bei sorgfältiger Einstellung kann man aber auch hier konstatieren, daß keine Spur von Pigment in den Epidermiszellen enthalten ist. Auch Wanderzellen fehlen. Dasselbe gilt für die in der Pigmentzone gelegenen Haarbälge.

Silberreaktion:

a) 2 Stunden neutral: Die Intensität der Reaktion hat gegenüber den Schnitten vom 5. Tag ganz wesentlich zugenommen. Man findet jetzt bereits eine größere

Anzahl intensiv schwarzgefärbter Granula, häufig im Gemisch mit anderen Granula, die gar keine oder fast keine Reaktion zeigen. Das diffus gefärbte Gewebe zeigt höchstens eine geringgradige Dunkelung.

b) 24 Stunden ammoniakalische Lösung: Reaktion bedeutend intensiver, fast alle Granula schwarz, nur wenige sind braun gefärbt. Das diffus imbibierte Gewebe ist tiefgelbbraun. Auch bei der Silberreaktion erweisen sich die Epidermis und die epithelialen Gebilde als frei von Pigment.

Excision nach 19 Tagen: Klinisch blauschwarzer, etwas verwaschener Fleck.

In den ungefärbten Schnitten noch immer eine leichte diffuse Durchtränkung fast des ganzen Schnittes. Massenhafte Pigmenteinlagerung in Form kleinerer und größerer Körner und tropfiger Schollen. Man trifft häufig Bilder an, welche an die von Jarisch beschriebenen Verhältnisse in der Conjunctiva des Ochsenauges erinnern. Es sind das große, homogene, vollständig kreisrunde Pigmentkugeln, welche vergesellschaftet liegen mit kleinen, ebenfalls kugeligen Ele-



Abb. 3. Die verschiedenen Phasen bei der Aufnahme gelösten Dopamelanins in Bindegewebszellen. — a = diffuse Imbibition von Kern und Protoplasma. b = Schollenbildung. c = Zerfall der Schollen zu Granula. d = regelmäßig granulierte Zellen.

menten. Einzelne Zellen sind im ganzen Bereich ihres Protoplasmas schon gleichmäßig chromatophorenartig granuliert, andere enthalten inmitten der gleichmäßigen Granulierung eine oder einzelne große homogene Kugeln, andere wieder enthalten beide Elemente in buntem Gemisch. Die Epidermis ist vollständig frei von Pigment auch an Stellen, wo sie an intensiv pigmentiertes Bindegewebe angrenzt.

In den gefärbten Schnitten trifft man ähnliche Verhältnisse wie am 10. Tag. Im Zentrum liegt ein kleiner Epitheldefekt mit entzündlich reaktiver Oberfläche. Die benachbarte Epidermis ist verdickt, im übrigen vollständig normal und frei von Pigment. In den am stärksten pigmentierten Teilen fällt auf die große Zahl von oft ganz unförmlich angeschwollenen, zuweilen fast kugeligen Pigment führenden Bindegewebszellen. Frei liegendes körniges Pigment findet sich im ganzen Schnitt nicht, und diese Bemerkung gilt auch für die Schnitte vom 1., 5. und 10. Tag.

Silberreaktion:

a) 2 Stunden neutral: Die Reaktion entspricht an Intensität ungefähr derjenigen vom 10. Tag. Man findet neben schwarz reagierenden Granula noch eine sehr ansehnliche Zahl von solchen, welche die Reaktion nicht geben.

b) 24 Stunden ammoniakalische Lösung: Die Reaktion ist durchwegs stark positiv. Fast alle Granula sind schwarz, stellenweise tuscheschwarz, nur wenige weisen eine schwächere Reaktion auf. Gänzlich reaktionslos trifft man nur relativ selten, und zwar auffallenderweise in den am stärksten pigmentierten Partien an, offenbar als Ausdruck dafür, daß sich an dieser Stelle immer noch aus dem diffus vorhandenen Farbstoff Granulationsniederschläge bilden. Die am

stärksten reagierenden Granula finden sich stets an solchen Stellen, an welchen kein diffuser Farbstoff mehr vorhanden ist. Nicht reagierende Granula werden hier überhaupt nicht mehr angetroffen.

Excision nach 3 Monaten:

Klinisch verwaschener bläulicher Fleck.

Histologisch: Epidermis atrophisch verdünnt. In der Cutis leichte narbige Veränderungen. Nirgends mehr Anzeichen einer diffusen Pigmentdurchtränkung. Pigment findet sich in spärlicher Menge ausschließlich in normalen zelligen Elementen des Bindegewebes, in Form scholliger brauner Körnchen. Die kollagenen Bündel enthalten kein Pigment mehr, und wo es scheinbar vorhanden ist, handelt es sich um fadenförmige Ausläufer der Bindegewebszellen im Querschnitt.

Silberreaktion in neutralen und alkalischen Silbernitrat kräftig positiv. Negativ reagierende Körner finden sich nicht mehr.

Zusammenfassung.

Der Ablauf der Erscheinungen bei Injektion von Dopamelanin in Meerschweinchenhaut ist folgender: Als erste Folge der Injektion treffen wir eine ausgedehnte, völlig diffuse Infiltration sämtlicher Gewebe mit dem Farbstoff, verbunden mit den Zeichen einer mehr oder weniger ausgesprochenen entzündlichen Reaktion, welche im Zentrum zur Entstehung eines nekrotischen Schorfes führt. Als Ursache für die Reaktion muß nicht das Pigment, sondern vielmehr der nicht unbedeutende Alkalitätsgrad des Lösungsmittels angesehen werden, eventuell auch die starke Dehnung der Gewebe bei der Injektion. Die Pigmentimbibition betrifft sowohl Bindegewebe als auch Epithel, sowohl Protoplasma als Kernsubstanz. Die Kerne erscheinen sogar, besonders im Epithel der Haarbälge, stärker gefärbt, so daß eine Art Kernfärbung, ähnlich einer schlecht gelungenen Safraninfärbung, zustande kommt. Auch die Endothelien sind pigmentiert. In diesem Stadium ist die Pigmentierung vollständig diffus. Man findet nur in ganz vereinzelter Zellen Andeutung von Körnerbildung, indem größere Schollen im Protoplasma auftreten, welche durch farblose Lücken voneinander getrennt sind. Schon nach wenigen Tagen machen sich folgende Erscheinungen bemerkbar:

1. Der vollständige Schwund des Pigmentes in sämtlichen epithelialen Zellen mit Einschluß ihrer Kerne und
2. das reichliche Auftreten von körnigem Pigment in einer sehr großen Zahl von Bindegewebszellen. Die Entzündungsercheinungen sind schon am dritten Tage vollständig verschwunden.

Der Vorgang der Körnerbildung läßt sich überall gut verfolgen. Er besteht im Auftreten anfangs größerer, später immer kleinerer, tropfiger Gebilde im Protoplasma, deren Pigmentgehalt gegenüber demjenigen des diffus gefärbten Gewebes deutlich überwiegt. Gleichzeitig verschwindet die

diffuse Färbung des Protoplasmas. Je ältere Stadien man untersucht, desto kleiner ist die Größe der Pigmentschollen, und desto regelmäßiger wird allmählich das Bild der Pigmentierung.

Die diffuse Pigmentierung der kollagenen Fasern nimmt allmählich an Intensität ab, und es scheint, daß in Verbindung damit eine Vermehrung des Pigmentgehaltes in den Bindegewebszellen stattfindet. In 3 Monate alten Präparaten ist die diffuse Pigmentierung vollständig verschwunden, und es findet sich das Pigment ausschließlich in der Granulaform.

Die Beteiligung der Leukocyten an den Pigmentvorgängen scheint eine ganz unbedeutende zu sein. Am ersten Tage finden sich parallel zu den allgemeinen Entzündungserscheinungen auch eine größere Zahl von Leukocyten, welche in gleicher Weise wie das übrige Gewebe diffus mit Farbstoff imprägniert sind, z. T. bereits eine schollige Ausscheidung desselben aufweisen. Größere Leukocytenhaufen finden sich auch in den Gefäßen und Lymphspalten, häufig in Thromben. Im Bereiche der Blasenbildung sieht man auch eine mehr oder weniger reichliche Durchwanderung von pigmentierten und nichtpigmentierten Leukocyten. Allein diese Erscheinungen sind vergänglicher Natur und hängen wohl ausschließlich mit der nicht dem Pigment zur Last fallenden Entzündung zusammen. Schon nach wenigen Tagen werden, trotz des noch reichlich vorhandenen Pigmentes, jegliche Spuren einer Reaktion vermißt, und auch die Leukocyten sind in den Bildern mit Ausnahme vereinzelter liegengebliebener Exemplare verschwunden.

Was die Pigmentierung der Epidermis anbetrifft, so läßt diese zweierlei Deutung zu. Erstens kann es sich tatsächlich um die Aufnahme von gelöstem Pigment durch normale Epithelzellen handeln, oder aber zweitens, es haben die Epithelzellen in gleicher Weise wie das übrige Gewebe durch die alkalische Flüssigkeit eine Schädigung erfahren, und erst in diesem Zustand ist die undurchdringliche Barriere, welche normales Epithel dem Pigment entgegensetzt, durchbrochen worden. Ich möchte diese zweite Möglichkeit für die wahrscheinlichere halten, und zwar im Hinblick darauf, daß die Epitheldurchtränkung stets nur dort zu konstatieren war, wo die eintretende Schorfbildung eine stärkere Schädigung anzeigte.

Beim Menschen konnte ich bei ähnlichen Injektionen Pigment im Epithel auch nur dort nachweisen, wo eine deutliche Schädigung der Epidermiszellen bestand (Gebiet des Einstichkanals).

Interessanterweise wurden schon wenige Tage nach der Einspritzung Epidermis und Haarbälge wieder vollständig frei von Pigment angetroffen. Dasselbe muß demnach entweder von der Zelle rasch abgebaut oder ausgestoßen worden sein. Dies deutet auf eine Eigenschaft der

Epidermiszellen hin, welche vielleicht für den Pigmentstoffwechsel prinzipielle Bedeutung hat und eine Erklärung für den relativ raschen Pigmentabbau in der menschlichen Epidermis gibt.

Eine besondere Besprechung erfordern die Verhältnisse bei der Silberreaktion. Wurde dieselbe in der üblichen Weise mit neutralem Silbernitrat angestellt (2proz. Lösung, 2–24 Stunden), so zeigte sich, daß am 1. Tage die Reaktion vollständig negativ war, am 4. Tage eine schwache Andeutung sich zeigte und erst am 10. bis 20. Tage ein richtiger, allerdings noch nicht sehr kräftiger, positiver Ausschlag erzielt wurde. Dieser zeigte sich erst nach noch längerer Zeit (nach 3 Monaten). Bei Behandlung mit ammoniakalischer Silbernitratlösung war es im Gegensatz dazu möglich, schon nach dem 4. Tag eine schwach positive Reaktion, am 10. und 20. Tag aber einen maximalen Ausschlag zu erhalten. Wir dürfen hieraus schließen, daß mit zunehmendem Alter der Pigmentierung die Bedingungen für das Zustandekommen der Silberreaktion immer günstiger werden, und daß somit der Ausfall der Silberreaktion ein Licht wirft auf das Alter der Pigmentierung.

Da bei nativen Chromatophoren ähnliche Divergenzen im Reaktionsausfall sehr häufig zu beobachten sind, so ist es nicht ohne Interesse, im Hinblick auf einen evtl. Parallelismus, das Wesen der Silberreaktion genauer zu analysieren. Da ich im Dopamelanin ein reines Melanin in Händen hatte, so war es möglich, dieser Frage experimentell näherzutreten. Es hat sich dabei folgendes gezeigt.

Wenn man eine ammoniakalische Lösung¹ von Dopamelanin (Dopamelanin gelöst in $\frac{1}{20}$ normal NH_4OH) mit einer 2–10proz. Silbernitratlösung versetzt, so fällt ein bräunlichschwarzer, flockiger Niederschlag aus, der rasch zu Boden sinkt. Der Niederschlag ist löslich in Ammoniak und Natronlauge, unlöslich in 1proz. Salpetersäure. Zentrifugiert man den Niederschlag ab, wäscht ihn so lange mit 1proz. HNO_3 , bis die Silberreaktion im Waschwasser dauernd negativ wird, so hinterbleibt ein schwarzes Pulver, welches sich in Alkalien (Ammoniak, Natronlauge) leicht löst, in Säuren ausfällt und sich analog verhält wie ein gewöhnliches Melanin. Beim Versetzen der alkalischen Lösung (Natronlauge) mit Kochsalzlösung fällt kein Chlorsilber aus. Verbrennt man auf dem Tiegeldeckel, so hinterbleibt ein metallischer Rückstand von Silber, der in HNO_3 sich löst und hierauf mit Bariumchlorid versetzt einen intensiven Chlorsilberniederschlag gibt.

Wir dürfen hieraus schließen, daß das Melanin mit dem Silbernitrat in komplexer Bindung getreten ist unter Bildung eines schwarzen melaninartigen Körpers. Für das Zustandekommen des Vorganges ist die alkalische Reaktion Bedingung. Wenn man das Silbernitrat vor dem Zusetzen leicht ansäuert oder ungelöstes Melanin in Silbernitrat bringt, so tritt keine Schwärzung ein.

Verfolgt man den Vorgang der Silberreaktion in den Schnitten, so läßt sich folgendes feststellen: Wenn man unfixierte oder fixierte Schnitte mit 2proz. Silbernitratlösung behandelt, so erscheint schon nach wenigen Minuten eine sichtlich an Intensität zunehmende Dunkelung sämtlicher Melanine (Epidermis und Cutis), welche schon nach einer halben Stunde, spätestens nach einer Stunde einen maximalen Grad erreicht, der in der Folge sich nur unbedeutend verstärkt. Bei Be-

handlung mit angesäuertem Silbernitrat tritt die Reaktion nicht auf. Alkalisiert man mit NH_3 , so erscheint die Schwärzung auf einen Schlag an allen Stellen.

Behandelt man Schnitte mit frisch angestellter Silberreaktion mehrere Tage hindurch mit 2 proz. NH_3 oder 1 proz. HNO_3 , so tritt keine Veränderung ein. Legt man dagegen die Schnitte vorher 2 Tage lang trocken an die Sonne, so läßt sich sowohl mit NH_3 als auch mit HNO_3 die Reaktion restlos auslaugen. Es hinterbleibt das ursprüngliche Melanin, welches etwas abgeblaßt erscheint. Stellt man die Silberreaktion von neuem an, so fällt sie wiederum schön positiv aus. Der Vorgang läßt sich mehrmals wiederholen. An Stelle der Sonnenbelichtung genügt auch eine längere Lagerung der Präparate in Kanadabalsam, um die Auslaugung zu ermöglichen.

Diese eigentümliche Erscheinung läßt sich folgendermaßen erklären: Durch die Einwirkung des Silbernitrates auf Melanin entsteht zunächst wie in vitro ein schwarzes Silbermelanin, welches unlöslich ist in Silbernitrat. Daß es sich auch durch Ammoniak nicht ausziehen läßt, entspricht dem allgemeinen negativen Verhalten der Melanine gegenüber Lösungsmitteln, sobald sie im Zellinnern als Granula auftreten. Bei der Einwirkung von Sonnenlicht oder nach längerem Verweilen in Kanadabalsam tritt ein für alle organischen Silberverbindungen charakteristische Erscheinung ein, das ist eine Reduktion unter Ausscheidung von metallischem Silber. Dieses läßt sich nun leicht durch Salpetersäure herauslösen und es hinterbleibt das Melanin in seiner früheren Gestalt und Färbung.

Daß das Silber sich auch in Ammoniak löst, ist die Folge seiner hochgradigen Dispersität. Elektrargol ist beispielsweise in Ammoniak löslich.

Wir müssen demnach die Silberreaktion als einen Bindungsvorgang ansehen, der zur Entstehung eines schwarzen Silbermelanins führt. Die bisherige Auffassung als einer Reduktion von Silbernitrat durch das Pigment ist demnach unrichtig. Die Reduktion tritt zwar nach längerer Zeit (nach Tagen) ein, sie ist jedoch durchaus unspezifisch und entspricht einem allgemeinen Verhalten von organischen Silberverbindungen bei Einwirkung bestimmter Faktoren (Licht, Luft usw.). Das Primäre und auch die Schwärzung Bedingende ist die Bindung und nicht die Reduktion des Silbers. Da metallisches Silber in feinsten Verteilung auch schwarz ist, so tritt bei seiner Ausscheidung durch die Reduktion keine Änderung im Reaktionsbild ein.

Daß die Pigmentgranula in der ersten Zeit nach der Melaninjektion bei der Silberreaktion nicht reagieren, beruht wohl darauf, daß eine Bindung des Silbers an das Melanin aus irgendeinem Grunde verunmöglicht wird. Dieser ist vielleicht darin zu suchen, daß kurz nach seiner Einverleibung das Pigment eine feste Bindung mit einer wohl basischen Substanz (das Melanin ist eine schwache Säure) der Gewebslymphe oder des Zellplasmas eingeht. Mit zunehmendem Alter der Pigmentierung lockert sich diese Bindung, vielleicht als die Erscheinung eines beginnenden Pigmentabbaues; die Silberreaktion wird positiv. Behandeln wir die Schnitte mit einem Alkali vor, oder lassen wir längere Zeit ammoniakalische Silbernitratlösung einwirken,

so gelingt es uns, mit Ausnahme der ersten Tage negativ reagierendes Pigment in positiv reagierendes umzuwandeln, vermutlich durch Lockerung bzw. Sprengung der festen Bindung. Auch beim Chromatophorenpigment gelingt es, silbernegative Granula durch 24stündige Behandlung mit einer 1proz. ammoniakalischen Lösung in silberpositive umzuwandeln.

Die ersten Phasen der Pigmentresorption beim Menschen.

Patient L. H., intradermale Injektion in die normale, schwach pigmentierte Rückenhaut von

1. Dopamelanin in $\frac{1}{20}$ normal NaOH gelöst.

2. Dopamelaninaufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung, der ein Tropfen verdünnter Salzsäure beigesetzt wurde, so daß keine Spur von Melanin in Lösung sich befand.

Excision nach 4 Stunden und nach 14 Tagen.

1. Excision nach 4 Stunden, 1. Dopamelanin gelöst. Klinisch findet sich an der Injektionsstelle ein etwas infiltrierter, tief blauroter Fleck.

Die Ausdehnung des Fleckes entsprechend ist die Cutis fast in ihrer ganzen Breite von einem hellbraunen bis tiefbraunen Farbstoff völlig diffus durchtränkt. Die Färbung betrifft sämtliche Gewebselemente mit Ausschluß der epithelialen Gebilde und der Zellkerne. Selbst die Endothelien nehmen an der Färbung teil. Wir haben eine Vitalfärbung im wahren Sinne des Wortes vor uns. Vollständig ungefärbt erscheint die gesamte Epidermis, obwohl sie über weite Strecken an den intensiv gefärbten Papillarkörper angrenzt. In Nativschnitten tritt die Begrenzungslinie sehr scharf hervor. Bei der Färbung mit Hämatoxylin nehmen die pigmentierten Teile den Farbstoff nicht an und kontrastieren durch ihren braunen Ton gegenüber dem bläulichen Farbenton der pigmentfreien Umgebung. Im ganzen, von Farbstoff durchtränkten Gewebe bestehen die Zeichen einer diffusen Entzündung. In und um die Gefäße herum liegen polynucleäre Leukocyten, z. T. in reichlicher Menge; die meisten enthalten Farbstoff. Sehr häufig stößt man auf stark pigmentierte Leukocyten- und Erythrocytentromben in kleineren Gefäßen, vermutlich dadurch entstanden, daß durch den Injektionsdruck die Pigmentlösung direkt in die Gefäße eingespritzt wurde.

Das Pigment ist, wie schon gesagt, diffus im Plasma der Zellen gelöst. Manche Zellen, besonders Leukocyten, zeigen eine sehr kräftige, braune, homogene Pigmentierung. An einzelnen Stellen, besonders an der Peripherie der Pigmentherde und in der Nähe der Gefäße, stößt man auf vereinzelte Zellen, in welchen das Pigment nicht diffus enthalten ist, sondern sich auf einzelne schollenförmige tropfige Teile des Protoplasmas beschränkt, welche dann intensiver gefärbt erscheinen wie die diffus imbibierte Umgebung. Von diesen Bildern findet man stellenweise sogar schon Übergänge zu einer mehr oder weniger regelmäßigen, chromatophorenartigen Körnelung der Zellen, wie wir sie in späteren Stadien anzutreffen pflegen. In der Epidermis findet sich außer dem sehr geringen und unregelmäßigen Gehalt an nativem Pigment keine Spur von Pigmentinfiltration; nur der Einstichkanal macht eine Ausnahme, indem die ihn auskleidende, z. T. nekrotische Zellage mit braunem Farbstoff gleichmäßig imprägniert ist, so daß eine Art braunen Pigmentrohres entsteht. Die angrenzenden, gut gefärbten, vollständig intakten Epithelzellen sind vollständig frei von Pigment.

Dopamelanin ungelöst. Klinisch intensiv blauschwarzer Fleck.

Die Schnitte enthalten tief braune Herde, welche wie Nekrosen aussehen. Dieselben bestehen aus scholligen, dunkelbraunen Pigmentmassen, welche frei

im Gewebe liegen und stellenweise die Gewebselemente völlig auseinandergedrängt haben. Die Pigmentmassen bestehen aus zumeist großen, kantigen Schollen und Klumpen, genau so, wie sie in der Suspension angetroffen wurden. Das Gewebe im Umkreis der Pigmentmassen zeigt dieselbe diffuse Pigmentierung, wie wir sie in den vorigen Schnitten angetroffen haben. Die braune Färbung nimmt in zentrifugaler Richtung nach allen Seiten hin ab. Stellenweise findet man weit in die Umgebung ausgeschwemmte Pigmentschollen, in der Regel wiederum umgeben von diffusen Pigmentationszonen. In der Umgebung der Gefäße erscheinen Leukocyten, welche teilweise diffus mit Pigment gefärbt sind, teilweise ungelöste Melanintrümmer in sich aufgenommen haben. Kleinere Teilchen von Melanin finden sich bereits in einzelnen Bindegewebszellen, nirgend aber sieht man die charakteristische Körnelung. Das Epithel ist frei von Pigment, an einer Stelle enthält es eine Anzahl pigmentierter Leukocyten.

Silberreaktion sowohl im einen wie im anderen Präparate negativ. Bei Verwendung einer ammoniakalischen Silbernitratlösung tritt eine deutliche Dunkelfärbung der pigmentierten Gewebsteile ein, welche einen tief braungelben Farbenton annehmen. Einen sehr auffallenden Kontrast bildet nun die Cutis-Epidermisgrenze, indem das Epithel als farbloser Streifen den braungelben Papillarkörper begrenzt.

2. Excision nach 14 Tagen.

Gelöstes Dopamelanin. Klinisch blauer Fleck.

Im Zentrum der Schnitte findet sich immer noch ein großer Herd, innerhalb welchem eine diffuse, allerdings bedeutend schwächere Färbung sämtlicher Gewebselemente besteht. Im Gegensatz zu dem Zustand kurz nach der Injektion enthalten jetzt die meisten zelligen Elemente das Pigment in körniger, bzw. mehr schollig tropfiger Form. Vielfach sind sämtliche Zellen des Gewebes pigmenthaltig. Die Entzündungserscheinungen sind zurückgegangen, doch besteht noch eine leichte Zellvermehrung. Da und dort stößt man auf größere, herdförmige Komplexe von großen, rundlichen oder polymorphen Epithelzellen, einige davon mehrkernig, welche mit feineren und gröberen Pigmentschollen vollständig angefüllt sind. Man sieht zwischen diffuser Färbung und charakteristischer Körnelung alle Übergangsbilder. Dabei tritt folgendes auf: Man sieht neben diffus gefärbten Zellen andere, in welchen die Färbung sich auf vereinzelte schollenartige Teile des Protoplasmas beschränkt, zwischen denen farblose Lücken liegen. In anderen Zellen sind diese Schollen bereits kleiner, aber zahlreicher. In wieder anderen liegen ein oder mehrere größere Schollen neben einer Anzahl kleinerer. Dabei wird die Färbung immer intensiver, so daß die kleineren Granula dunkler erscheinen als die Schollen und diese wiederum dunkler als der Farbton der diffus pigmentierten Gewebsteile. Auch in den Gefäßen finden sich noch vereinzelte, zumeist stark vergrößerte, rundliche, mit Pigment vollgepfropfte Zellen, anscheinend Leukocyten. Die Endothelien sind z. T. noch pigmenthaltig, und zwar findet man sowohl solche, deren Protoplasma diffus gefärbt ist, als auch andere, welche körniges Pigment führen. Man trifft aber schon mitten im noch diffus gefärbten Gewebe bereits Endothelien an, welche keine Spur von Pigment mehr enthalten. Der Pigmentgehalt des Gewebes reicht bis hinab in die Subcutis, deren Fettzellen stellenweise ebenfalls Pigment führen.

Das Epithel ist vollkommen frei von Pigment mit Ausnahme ganz vereinzelter basaler Zellen, in welchen eine geringe Menge nativen Pigmentes zumeist in Polstellung liegt. Auch die Hornschicht enthält kein Pigment.

Ungelöstes Melanin. Klinisch blauer Fleck.

Das histologische Bild entspricht jetzt vollständig demjenigen mit gelöstem Melanin. Von den injizierten ungelösten Pigmentschollen sind nur noch an ver-

einzelnen Stellen kleine Trümmer anzutreffen, während Hand in Hand damit eine viel stärkere diffuse Durchtränkung des Gewebes mit Farbstoff stattgefunden hat. Die Verhältnisse sind im übrigen vollständig dieselben, wie die soeben geschilderten, d. h. man findet neben diffus gefärbtem Gewebe bereits eine reichliche Bildung körnigen, bzw. scholligen Pigmentes in den zelligen Elementen.

Silberreaktion. Die mit neutralem Silbernitrat angestellte Reaktion ergibt selbst nach mehrstündiger Einwirkung einen mehr oder weniger negativen Befund. Erst nach 24 Stunden tritt eine deutliche Dunkelung der Pigmentelemente ein, während das vorhandene native Epidermispigment schon nach spätestens 30 Minuten eine tiefschwarze Farbe aufweist. Behandelt man die Schnitte mehrere Tage lang mit einer ammoniakalischen Lösung, oder stellt man die Reaktion mit ammoniakalischen Silbernitratlösungen, so fällt die Reaktion außerordentlich viel stärker aus. Die Pigmentkörner sind jetzt dunkelbraunbraunschwarz. Die charakteristische dunkelschwarze Verfärbung fehlt aber noch vollständig. Auch die diffus gefärbten Teile weisen eine Dunkelung auf.

Pat. H. B. Intradermale Injektion einer dunkelbraunen Lösung von Dopamelanin in Rinderserum in die Rückenhaut.

Die Lösung war vor der Einspritzung durch Pasteurkerzen filtriert worden und zeigte auch im Ultramikroskop keinerlei corpusculäre Teilchen.

1. Excision nach 24 Stunden. Klinisch bläulichroter Fleck.

Im ganzen Schnitt finden sich Zeichen einer diffusen Entzündung. Die Gefäße sind erweitert und mit Leukocyten erfüllt. Auch im Gewebe liegen zahlreiche Leukocyten und Lymphocyten, bald herdweise, bald diffus zerstreut. Der Papillarkörper ist ödematös und enthält stellenweise größere, homogene, farblose Schollen, welche von kleineren und größeren Vakuolen durchsetzt sind und anscheinend geronnenes Serum darstellen. Kein Zeichen von Nekrose. Von Pigment ist auf den ersten Blick nichts zu sehen, obwohl die makroskopische Betrachtung der Schnitte eine Pigmentierung der Cutis erwarten ließ. Bei genauerer Betrachtung glaubt man einen ganz leichten, diffusen, gelblichbräunlichen Farbenton zu erkennen, welcher fast den gesamten Schnitt durchsetzt und überhaupt nur bei schwacher Vergrößerung wahrgenommen werden kann. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man nichts vom Pigment, und nur nach längerem Suchen mit der Immersion entdeckt man in einzelnen Zellen hellbräunliche Pigmentschollen, ähnlich wie im vorigen Fall.

2. Excision nach 4 Wochen. Klinisch schiefergrauer, nicht infiltrierter Fleck.

In den Schnitten keine Spur von Entzündung mehr. Die diffuse Pigmentierung läßt sich nicht mehr wahrnehmen, wohl aber findet man jetzt eine ziemlich reichliche Menge von pigmentierten Bindegewebezellen regellos über die ganze Cutis zerstreut, stellenweise auch herdförmig gehäuft. Das Pigment in den Zellen zeigt die charakteristische globoide, schollige Gestalt des Chromatophorenpigmentes. Die Größe der Körner erscheint noch sehr verschieden und nicht so regelmäßig wie in alten Dopamelaninpigmentierungen oder in den echten Chromatophoren.

Zusammenfassung.

Die Versuche am Menschen sind eine volle Bestätigung der gleichen Versuchsreihe an Tieren. Sie zeigen, daß nach Injektion von gelöstem Dopamelanin der Farbstoff zunächst diffus von dem Gewebe aufgenommen wird. Bei nicht gelöstem Melanin findet ziemlich rasch eine ergiebige Lösung der eingeführten Pigmentmassen in den Gewebssäften statt und als eine Folge davon derselbe Vorgang wie bei der

Einführung gelösten Melanins, d. h. eine diffuse Imbibition der Umgebung. Schon nach kurzer Zeit zeigt sich in den von Farbstoff durchtränkten zelligen Elementen, Leukocyten und Bindegewebszellen eine Beschränkung der Pigmentierung auf vereinzelte, größere, schollige Teile des Protoplasmas; in der Folge werden diese Schollen kleiner, dunkler und zahlreicher. Nach 14 Tagen enthalten bereits sämtliche Zellen körnchenförmiges Pigment, während das kollagene Gewebe noch immer im Zustand der diffusen Pigmentierung verharret. Die Farbintensität nimmt dabei mit der Zeit langsam ab. In den älteren Schnitten ist sie, wie wir das schon festgestellt haben, vollständig verschwunden. Es handelt sich dabei weniger um einen Verbrauch, noch scheint es sich um einen Abbau des Pigments zu handeln, als um eine Abgabe nach außen, welche vermutlich zu einer Steigerung des Pigmentgehaltes in den zelligen Elementen führt.

Die epithelialen Gebilde der Haut verhalten sich, sofern sie nicht direkt geschädigt worden sind, von Anfang an dem Pigment gegenüber refraktär. Auch in den ersten Stunden nach der Injektion kann man das plötzliche Aufhören der Pigmentierung an der Grenze zwischen Papillarkörper und Epidermis beobachten. Nur die geschädigten Zellen des Einstichkanals weisen Pigment auf. Die Endothelien enthalten kurz nach der Pigmentinjektion das Pigment in reichlicherer Menge wie das übrige Bindegewebe. Allein schon nach 14 Tagen haben sie sich desselben wenigstens z. T. entledigt, und in späteren Zeiten werden sie stets frei von Pigment angetroffen.

Silberreaktion: Die Silberreaktion ist wie beim Tiere anfangs negativ, zeigt aber gleichfalls im Lauf der Zeit einen Umschlag und ist nach Ablauf von Monaten (wie das die früheren Versuche zeigten) stets intensiv positiv.

Der Versuch beim Patienten B. hat gezeigt, daß die Form der Einverleibung des Melanins nicht von großer Bedeutung ist, indem auch mit Serummelanin dasselbe Bild erhalten wurde. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß angesichts des relativ schwachen Melaningehaltes der Serumlösung es nur zu einer derart minimalen, diffusen Pigmentierung der Gewebe gekommen ist, daß sie der nicht speziell darauf gerichteten Beobachtung gewiß entgangen wäre. Daß aber tatsächlich Pigment in dem Gewebe zurückgehalten wurde, bewies nicht nur der klinisch festgestellte bläuliche Ton der Injektionsstelle, sondern auch das ziemlich reichliche Auftreten von körnigem Pigment nach Ablauf von 4 Wochen. Die Aufnahme des gelösten Melanins kann demnach völlig unbemerkt erfolgen, so daß in diesem Falle die Granula spontan aufzutreten scheinen. Im Hinblick auf die natürlichen Verhältnisse ist diese Beobachtung wichtig.

Im Hinblick auf einen allfälligen Einwand, es könnten bei der beschriebenen Pigmentinfiltration auch Derivate des Blutfarbstoffes beteiligt sein, kann ich darauf hindeuten, daß die Eisenreaktion in der ganzen bisher mitgeteilten Versuchsreihe negativ ausgefallen ist. Ich habe auch in den folgenden Versuchen stets mit der Möglichkeit des Auftretens von Blutfarbstoff gerechnet und diesen durch die Eisenreaktion ausgeschlossen. Ich glaubte darum in jedem einzelnen Falle auf die Mitteilung des Ergebnisses dieser Reaktion verzichten zu können.

Über die Natur und den Chemismus des Pigmentkorns.

Wir haben bei der Besprechung des natürlichen Pigmentkornes dessen völlige Unlöslichkeit in sämtlichen Lösungsmitteln, wie Alkalien, Säuren usw. hervorgehoben. Dieselbe Eigenschaft weisen auch die Granula der injizierten künstlichen Melanine auf. Sowohl das Hippomelanin, das Pferdehaarmelanin, das Nävomelanin als auch Dopamelanin verhalten sich dabei vollkommen gleich. Auch nach tagelangem Verweilen in alkalischer Lösung zeigen die Pigmentkörner in Analogie mit dem natürlichen Pigment in Epidermis und Cutis keine nennenswerten Veränderungen. Diese Tatsache spricht mit Sicherheit dafür, daß im Pigmentkorn nicht reines, etwa ausgeflocktes Melanin vorliegt, sondern daß das Melanin entweder in einer veränderten, unlöslichen Form auftritt oder, was viel wahrscheinlicher ist, außerordentlich fest an irgendeine andere Substanz gebunden oder adsorbiert sein muß.

Melanin ist ein typischer Farbstoff. Wir können uns davon überzeugen, wenn wir Gewebsschnitte in eine 1proz. ammoniakalische Lösung von Dopamelanin 24 Stunden lang einlegen. Die Schnitte färben sich dabei je nach der Konzentration der Lösung mehr oder weniger tiefbraun. Die Färbung ist vollständig diffus, doch färben sich einzelne Teile etwas stärker, so besonders die Zellkerne. (Bei Anstellung der Dopareaktion in etwas zu alkalischem Wasser bekommt man ähnliche Bilder zu sehen.) Der Farbstoff haftet außerordentlich fest, es gelingt nicht mehr, ihn durch Auslaugung mit alkalischen Lösungsmitteln zu entfernen. Selbst nach tagelangem Verweilen in verdünntem Alkali nimmt die Färbung nur unmerklich ab. Das Melanin muß demnach entweder chemisch gebunden oder kolloidal adsorbiert worden sein.

Wenn man Schnitte, welche phagocytiertes körniges Dopamelanin enthalten, mit Wasserstoffsuperoxyd bleicht, dann hinterbleibt zunächst eine schwachgelbliche Färbung, ähnlich wie bei der Bleichung von Dopamelanin in vitro. Man kann sich bei Betrachtung mit starker Vergrößerung davon überzeugen, daß die einzelnen Pigmentkörner noch immer in ihrer früheren Gestalt vorhanden sind. Beim Heben des

Tubus leuchten sie auffallend stark auf. Versucht man diese Körner zu färben, so ist man erstaunt, wie leicht sie verschiedene Farbstoffe annehmen. Bei Färbung mit Safranin erscheinen sie tiefrot, mit Pyronin-Methylgrün rot, mit Kresylechtviolett violettrot, mit Methylen blau-grün usw. Nicht gebleichte Melaninkörner färben sich in gleicher Weise in einem durch das Braun des Melanins modifizierten Farbenton.

Es läßt sich nun aber beweisen, daß die Färbung nicht etwa durch den Pigmentträger verursacht wird, sondern durch das Pigment selber. Behandelt man Schnitte mit Dopamelanin in der Weise vor, daß das Bindegewebe einen blaßbräunlichen Farbenton annimmt, und färbt nun mit Safranin oder Pyronin-Methylgrün nach, so erscheint das Bindegewebe tiefrot. In nicht mit Melanin behandelten Schnitten färbt sich das Bindegewebe bei gleicher Behandlung und Differenzierung nur blaßrötlich. Der Kontrast ist sehr beträchtlich.

Auch durch die Bleichung geht somit die Färbbarkeit des Pigments zunächst nicht verloren. Wir haben gesehen, daß bei der Bleichung von Pigment in vitro zunächst ein gelber Körper resultiert, dessen Eigenschaften denjenigen eines Melanins vollkommen entsprechen. Auch die Färbbarkeit bleibt erhalten, die Färbung ist sogar wegen der schwächeren Eigenfarbe des oxydierten Pigments eine reinere.

Wenn man die Bleichung noch weiter treibt, indem man dem H_2O_2 einige Tropfen Alkali zufügt, oder indem man die Bleichung mit Kaliumchlorat und Salzsäure ausführt, dann verschwindet auch der gelbe Farbton und mit ihm die Granula. Eine Färbung mit Safranin oder Pyronin bleibt vollständig erfolglos, es färben sich höchstens noch vereinzelte, nicht gänzlich gebleichte Körner mit blasser Farbe. Das Protoplasma der Zellen erscheint wieder vollkommen homogen, als ob nie Körner in ihm gelegen hätten. Man vermißt auch jegliche Andeutung von Lückenbildung, welche bei einer Herauslösung der Pigmentkörner unzweifelhaft entstehen müßte.

Wir dürfen hieraus schließen, daß die das Melanin enthaltende Grundsubstanz der Pigmentkörner sich vom übrigen Protoplasma der Zelle nicht wesentlich unterscheidet und darum färberisch mit den gewöhnlichen Methoden nicht darstellbar ist. Es handelt sich vermutlich um einen eiweißartigen Protoplasmabestandteil, welcher das Pigment in elektiver Weise aufnimmt und festhält. Der ganze Vorgang der Entstehung der Granula spricht dafür. Wir sehen zunächst eine diffuse Färbung des gesamten Protoplasmas. In der Folge zieht sich dieselbe auf vereinzelte schollenförmige Bezirke zurück, welche im Anfang zuweilen fast die ganze Zelle erfüllen. Die Schollen zerfallen, werden immer kleiner, und allmählich entsteht die charakteristische Granuliform. Ob es sich dabei um freie Bestandteile des Protoplasmas oder

im Hinblick auf die tropfige Form der Granula wahrscheinlicher um flüssige oder zähflüssige handelt, spielt eine untergeordnete Rolle.

Vergleichen wir das phagocytierte Dopamelanin mit den Pigmentkörnern der natürlichen Chromatophoren, so können wir feststellen, daß auf allen Punkten eine weitgehende Übereinstimmung herrscht. Wir finden dieselben globoiden, scholligen, tropfigen Gebilde, dieselbe Neigung der Körner, in kleinen Grüppchen vereinigt aufzutreten, wir konstatieren dasselbe Verhalten gegenüber chemischen Eingriffen, wie Oxydation und Bleichung, und wir finden auch dieselben färberischen Eigenschaften. Ja selbst im Verhalten bei der Silberreaktion besteht dieselbe Abhängigkeit von dem Alter der Pigmentierung.

Dies alles führt logischerweise zum Schluß, daß der Vorgang der Pigmentierung in den künstlichen und den natürlichen Chromatophoren ein analoger sein muß und auf der Aufnahme gelösten Melanins beruht.

Vergleichen wir das Chromatophorenpigment mit anderen Pigmenten, so fällt sofort auf, daß es sich morphologisch sehr wesentlich von ihnen unterscheidet. Wir finden auch an anderen Orten globoides Pigment, so beispielsweise im Pigmentblatt der Retina, in den Pigmentzellen der Iris und Chorioidea, in der Epidermis der Amphibien, allein die Pigmentkörner sind hier viel distinkter, fast geometrisch geformt, so daß sich die Vermutung aufdrängt, daß bei ihrer Entstehung ganz andere Faktoren mitgewirkt haben.

Nun kann man auch Chromatophorenpigment antreffen, das nicht schollig ist. So findet sich, was ich vorgreifend erwähne, in der Meer-schweinchenhaut an bestimmten Zellen das Pigment in Form distinkter kleiner Körnchen und Stäbchen, welche vollkommen identisch sind mit den Pigmentelementen der Epidermis. Durch Licht- und Röntgenbestrahlung kann man auch an den anderen Körperstellen, wo normalerweise nie Pigment angetroffen wird, eine reiche Chromatophorenpigmentierung erzeugen; das Pigment ist wiederum zum größten Teil stäbchenförmig und stammt unzweifelhaft aus den reichlich zerfallenden Epidermis- und Haarbalgzellen. Spritzt man diesen Tieren gelöstes Melanin in die Haut ein, dann erscheint aber das Pigment schollig wie beim Menschen.

Das spricht doch dafür, daß in beiden Fällen ein prinzipieller Unterschied in der Art, wie das Pigment aufgenommen wurde, bestehen muß. Die globoide Form entsteht, wenn das Melanin gelöst in die Zelle gelangt. Wo aber das Pigmentkorn sich morphologisch mit dem Pigmentkorn der Epidermis deckt, da muß eine Phagocytose ungelöster präformierter Granula vorliegen.

Ich darf hier nicht unerwähnt lassen, daß bei Injektion von ungelöstem Pferdehaarmelanin das Pigment nicht schollenförmig, sondern in Form winzig kurzer Stäbchen und Körnchen aufgetreten ist. Da das Pferdehaarmelanin in ungelöstem Zustand injiziert worden war, so wage ich es nicht zu entscheiden, ob die Aufnahme in die Zelle erst nach Auflösung des Pigmentes stattgefunden hat (wie bei der Injektion ungelösten Dopamelanins), oder ob unveränderte Suspensionsteilchen phagocytiert worden sind. Sollte ersteres der Fall sein, so würde das dafür sprechen, daß auch in Lösung befindliches Melanin in Form kleiner Stäbchen ausgeschieden werden kann. Interessant ist der Befund von M. B. Schmidt, der bei einem Fall von Melanosarkomatose mit sekundärer Pigmentinfiltration fast sämtlicher Gewebe eine auffallende Gesetzmäßigkeit in der Art der Ausfällung des Pigmentes beobachten konnte. Es zeigte sich, daß sich Form und Größe der Pigmentkörner je nach der Gewebsart änderte; so fanden sich in den Kupfferschen Sternzellen der Leber auch kurze mit der Längsachse der Zellen verlaufende Stäbchen.

Daß man die natürlichen Chromatophoren scheinbar nie (?) im Stadium diffuser Pigmentinfiltration antrifft wie in unseren Versuchen mit Melanin, ist kein Beweis dafür, daß dieses Stadium nicht existiert. Da stets nur relativ sehr geringe Pigmentmengen zur Resorption gelangen, so muß die diffuse Imprägnation der Zelle so geringfügig sein, daß sie wie im Fall H. B. (Injektion von Melanin in Rinderserum) unserer Beobachtung vollständig entgeht.

Die so weitgehende Übereinstimmung, welche zwischen den künstlichen, insbesondere mit Dopamelanin erzeugten Chromatophoren und den echten besteht, hat die Anwendung des Dopamelanins bei den Versuchen in vollem Maße gerechtfertigt, ja sie ist ein weiterer Beweis dafür, wie nahe Dopa und Dopamelanin mit den natürlichen Pigmentsubstanzen verwandt sind.

Durch die gewonnenen Kenntnisse über die Entstehung des Chromatophorengranulums fällt auch ein Lichtstrahl auf die Natur des Pigmentkorns im allgemeinen. Die Erörterung der Frage gehört nicht hierher. Ich bin in meiner Arbeit über die Dopareaktion im Auge näher darauf eingegangen und möchte hier nur einige Punkte hervorheben, die auch die Natur der Chromatophorengranula berühren.

Bekanntlich führen zahlreiche Autoren seit Jarisch die Pigmentkörner zurück auf Kernbestandteile, welche ins Protoplasma austreten und sich in Pigment umwandeln. Als Kernbestandteile werden sowohl Chromatin (Jarisch, v. Szily) als auch Kernkörperchensubstanzen (Rössle, Staffel, Meirowsky) genannt. Die Autoren stützen sich dabei im wesentlichen auf den Befund von unpigmentierten Körnern, welche sich mit Kernfarbstoffen (Safranin, Pyronin, Hämatoxylin) färben lassen und Übergänge zu den braunen Pigmentkörnern aufweisen. Solche Bilder sind zu häufig beschrieben worden, als daß sie abgeleugnet werden könnten. Ich habe sie selbst in den Augen von Hühner- und Kaninchenembryonen gesehen. Ich konnte aber nachweisen, daß eine Identifizierung dieser Körnchen mit Kernsubstanzen

auf Grund der Färbung allein nicht möglich ist, da sie sich gegenüber chemischen Agenzien anders verhalten wie diese (sie verschwinden durch Bleichung und sind nachher nicht mehr darstellbar). Auch die gute Färbbarkeit des Melanins mit einzelnen Kernfarbstoffen (Pyronin, Safranin) gemahnt zu größter Vorsicht bei der Deutung der Bilder.

Eine Abstammung der Granula aus dem Kern (betrachte man sie nun als bloße Pigmentträger oder, wie das die meisten Autoren annehmen, als die Produzenten des Pigmentes) muß darum vorläufig noch als unbewiesen gelten. Für die Chromatophoren ist diese Annahme jedoch entschieden abzulehnen. Da das Pigment von außen stammt, so könnte es sich bloß um die Lieferung des Pigmentträgers handeln. Nicht nur fehlen aber gut gestützte morphologische (ich habe nie eine Alteration der Kernkörperchensubstanz in den Chromatophorenkernen feststellen können) und tinktorielle Beweise dafür, es erscheint auch als gänzlich unwahrscheinlich, daß der Kern an dem für die Zelle ziemlich belanglosen Vorgang der Pigmentaufnahme einen so aktiven Teil nehmen soll.

Was wir über das Wesen des Pigmentkornes wissen, ist nur das, daß in ihm nicht nur das Pigment, sondern auch ein Pigmentträger dargestellt ist, und daß die Unlöslichkeit des Pigmentkornes auf der festen Bindung des Pigmentes an diesen Träger beruht. Dies gilt für alle echten Melanine. Über die Natur des Pigmentträgers selbst muß noch weiter geforscht werden. Es handelt sich wahrscheinlich um bestimmte eiweißartige Anteile des Protoplasmas, deren Natur nicht einheitlich sein dürfte (ich erinnere an die krystallartigen Pigmentkörner des Auges).

Schlußsätze zum ersten Teil.

Die Zusammenfassung unserer experimentellen Beobachtungen über Pigmentphagocytose ergibt folgendes:

Zu den fundamentalen Eigenschaften der Bindegewebszellen gehört die Fähigkeit der Phagocytose. Diese äußert sich sowohl gegenüber corpusculären chemisch indifferenten Körpern, wie Zinnober, Tusche, als auch gegenüber anderen Substanzen, wie Blutpigment und vor allem auch Melanin.

Melanin ist ein in alkalischen Lösungsmitteln und darum auch in der Gewebslymphe und im Blutserum löslicher Körper. Wird natürliches Melanin (durch chemische Extraktion aus Haaren oder pigmenthaltigen Geweben gewonnen) oder künstliches Melanin (Dopamelanin) ungelöst in die Haut eingespritzt, so wird ein Teil desselben wie Fremdkörper phagocytiert und erscheint in Form von

unregelmäßigen Splittern, welche der Pigmentierung etwas völlig Gesetzloses verleihen.

Der größte Teil des Melanins geht in den Gewebssäften in Lösung und wird erst im gelösten Zustand durch die Gewebselemente aufgenommen.

Die Aufnahme gelösten Pigmentes erfolgt in der Weise, daß zunächst das ganze Protoplasma diffus von dem Pigment durchtränkt wird. Die Pigmentierung kann derartig geringgradig sein, daß sie der Beobachtung vollständig entgeht. Die diffuse Färbung geht nach einiger Zeit zurück und beschränkt sich auf einzelne Teile des Zellinhaltes, welche als größere und kleinere schollige Gebilde imponieren. Diese nehmen in der Folge an Größe immer mehr ab, und es resultieren schließlich die charakteristischen scholligen Granula.

Das Pigment gibt anfänglich negative Silberreaktion, die Reaktion wird erst nach Tagen und Wochen positiv.

Das aufgenommene Pigment kann Monate und selbst Jahre (über 2 Jahre) in der Zelle liegen bleiben. Es tritt jedoch mit der Zeit ein Schwund, vermutlich ein Abbau des Pigmentes ein, so daß der Pigmentgehalt der Zellen allmählich abnimmt.

Wenn die Eigenschaft der Phagocytose ein Attribut der Bindegewebszelle ist, so ist umgekehrt der Mangel dieser Eigenschaft ein Attribut der epithelialen Elemente der Haut. Sowohl die Epidermis als auch die epithelialen Anteile der Haarbälge und Schweißdrüsen verhalten sich gegenüber Tusche, Zinnober, Blutpigment und Melanin vollständig indifferent. Die Infiltration der Gewebe mit diesen Substanzenschließt stets mit scharfer Grenze am Epithelrand ab.

Eine diffuse Aufnahme von gelöstem Melanin wird nur ausnahmsweise dann beobachtet, wenn eine nachweisbare Schädigung der Zellen vorliegt, oder in den allerersten Phasen intensiver Pigmentimbibition. Das in solchen Fällen diffus aufgenommene Pigment wird aber nicht granulär ausgeschieden, sondern verschwindet nach wenigen Tagen spurlos, vielleicht als der Ausdruck dafür, daß die Epidermiszellen für Pigment ein viel stärkeres Abbauvermögen besitzen als das Bindegewebe.

Das Pigmentkorn besteht aus einer Grundsubstanz, an die das Melanin fest gebunden oder adsorbiert ist. Die Grundsubstanz entspricht in ihren Eigenschaften dem übrigen Protoplasma und kann zunächst färberisch nicht

dargestellt werden. Die Färbbarkeit des Pigmentkornes beruht auf den färberischen Eigenschaften des Melanins.

Die im Papillarkörper liegenden cutanen Pigmentzellen, die sog. Chromatophoren, stellen vom morphologischen Standpunkte aus keine einheitliche Zellart dar. Sie besitzen dasselbe phagocytäre Vermögen für die oben genannten Substanzen, in erster Linie für das Melanin, wie die übrigen Bindegewebszellen. Ihre Gestalt gleicht vollkommen derjenigen der benachbarten Bindegewebszellen. Sie unterscheiden sich von diesen allein durch ihren Pigmentgehalt.

Die Dopaoxydase ist in ihnen nicht enthalten (Dopareaktion immer negativ).

Es ist durch Injektion künstlichen Melanins möglich, an jedem Orte morphologisch Chromatophoren in beliebiger Menge zu erzeugen, welche sich von den nativen weder in der Gestalt noch im Aussehen und im Chemismus des Pigmentes unterscheiden.

Die vollkommene morphologische Übereinstimmung zwischen den natürlichen und den künstlich erzeugten Pigmentkörnern spricht dafür, daß die Pigmentierung der Chromatophoren auf der Aufnahme gelösten Pigmentes beruht.

Daß die Chromatophoren keine bestimmte Zellart darstellen, ist eine Auffassung, die in der Literatur mehrmals angetroffen wird. So hat u. a. Rosenstadt darauf hingewiesen, daß kein Unterschied von den übrigen Bindegewebszellen besteht. Auch Claribel Cone nimmt an, daß sicher eine Reihe verschiedener Zellgattungen, unter ihnen die Bindegewebszellen der Cutis, befähigt ist, Pigment in sich aufzunehmen. Selbst Meirowsky, dem bei seinen Versuchen mit Finsenbestrahlung an tätowierter Haut das gleichzeitige Vorkommen von Tuschkörnern und Melanin in derselben Zelle nicht entgangen ist, hat damals die Ansicht ausgesprochen, daß es sich nicht um spezifische Zellen im Sinne der Ehrmannschen Melanoblasten handeln könne, sondern um gewöhnliche Spindelzellen. Merkwürdigerweise geht Meirowsky in seinen späteren Arbeiten und auch in seiner großen Monographie über diese frühere Beobachtung stillschweigend hinweg, da er nachträglich seine Auffassung über die Natur der Chromatophoren wieder geändert hat.

Von einzelnen Autoren (Rheindorf, Staffel, Meirowsky u. a.) werden die Chromatophoren zu den Mastzellen in Beziehung gebracht. Die Autoren stützen sich auf den Befund von Zellen, welche neben Mastzellgranulationen auch Pigment enthielten. Auch Meirowsky

konnte dies beobachten, allerdings, wie er selber zugibt, in einwandfreier Weise nur in den Präparaten von *Urticaria pigmentosa*. Meirowsky will sogar eine Entstehung der einen Granulation aus der andern und beider aus der pyroninophilen Substanz des Kernes beobachtet haben.

Diesen Anschauungen gegenüber muß einmal festgestellt werden, daß das gleichzeitige Vorkommen von Pigmentkörnern und Mastzellengranulationen vermutlich doch zu den größten Seltenheiten gehört. Ein sehr erfahrener Kenner der Hauthistologie, Jadassohn, hat dieses Zusammentreffen nie beobachtet. Auch Jacobi, der sich speziell mit dieser Frage beschäftigt hat, ist zu einem negativen Ergebnis gelangt.

Auch ich habe unter der außerordentlich großen Zahl von Pigmentbildern niemals einen ähnlichen Befund erheben können. In mehreren Präparaten von *Urticaria pigmentosa*, die ich daraufhin untersucht habe, lagen stets Mastzellen und Chormatophoren nebeneinander. Vollkommen vermißt habe ich ferner irgendwelchen Zusammenhang zwischen Mastzellenreichtum und Chromatophorenpigmentierung. Aber selbst wenn, wie mir durchaus möglich scheint, einmal in einer Mastzelle Pigmentkörnchen liegen sollten, so würde das, meiner Ansicht nach, doch nur den Schluß zulassen, daß die Mastzellen, genau so wie die anderen Bindegewebszellen, zur Phagocytose befähigt sind, nicht aber, daß das Pigmentkorn aus einem Mastzellengranulum oder direkt aus dem Kern hervorgegangen ist. Die Verwertung einer wenig charakteristischen tinktoriellen Eigenschaft erscheint doch angesichts der Kompliziertheit der biologischen Vorgänge, welche damit erklärt werden sollen, recht gewagt und anfechtbar.

II. Die Herkunft des Chromatophorenpigmentes.

(Die Beziehungen zwischen der epithelialen und der cutanen Pigmentierung.)

Das Ergebnis des ersten Teiles ist die Erkenntnis, daß jede Bindegewebszelle imstande ist, Pigment zu phagocytieren und lange Zeit hindurch in sich zu speichern. Aus dieser Tatsache ergibt sich logischerweise das Postulat, daß die Erscheinung der Pigmentphagocytose durch Bindegewebszellen überall dort auftreten muß, wo Pigment in gelöster oder ungelöster Form frei im Gewebe auftritt. Es gilt darum in erster Linie nachzuweisen, daß letzteres tatsächlich der Fall ist. Als Pigmentquelle kommt in der Haut ausschließlich die Epidermis in Betracht. Die Frage stellt sich darum in Übertragung auf die konkreten Verhältnisse der Haut so dar: Wird unter normalen Verhältnissen Pigment aus Epidermiszellen frei, und vermag dieses in die Cutis zu gelangen? Ich muß vorgreifend

gestehen, daß mir eine absolut einwandfreie Lösung dieser Frage nicht gelungen ist. Doch sprechen eine Anzahl von Erscheinungen dafür, denen in ihrer Gesamtheit doch eine überzeugende Beweiskraft zukommt.

Betrachten wir ganz allgemein die Pigmentverteilung in der Epidermis, so fällt uns sofort auf die rasche Abnahme im Pigmentgehalt der Zellen in der Richtung nach der Oberfläche. In weitaus den meisten Fällen finden sich ausschließlich die Basalschicht und höchstens die daran anschließende unterste Zellreihe des Stratum Malpighi pigmentiert; in höheren Schichten liegen meist nur ganz vereinzelte Granula. Einzig bei sehr stürmisch verlaufenden Pigmentierungsprozessen sehen wir das Auftreten von Pigment in reichlichem Maße auch in den höheren Lagen der Epidermis bis in die Hornschicht hinein.

Es liegt nahe, anzunehmen, daß das Pigment in den Epidermiszellen abgebaut, verbraucht wird. Dafür würde unsere Beobachtung sprechen, daß experimentell eingeführtes Melanin, wo es einmal ausnahmsweise (durch Schädigung) in Epithelzellen hineingelangt, schon nach kurzer Zeit spurlos verschwindet. Demgegenüber ist es immerhin auffallend, daß die Pigmentkörner in den höheren Epithellagen und selbst in der Hornschicht häufig an Größe und Intensität der Färbung in keiner Weise sich unterscheiden von denjenigen der Basalschicht.

Eine weitere Möglichkeit ist die, daß bei der Zellteilung in der Basalschicht die basale Tochterzelle die Hauptmasse des Pigmentes oder alles in sich aufnimmt, während die nach oben abwandernde Tochterzelle leer ausgeht. Es fehlen allerdings hierüber noch die nötigen Untersuchungen.

Durch den häufig erhobenen Befund von Pigmentkörnern in Lymphspalten und besonders in Lymphdrüsen wird man endlich zu der notwendigen Annahme geführt, daß wenigstens in manchen Fällen ein Teil des Pigmentes auf irgendeine Weise die Zellen verläßt.

Beobachtungen über das Auftreten von freien Pigmentgranula finden sich bei den Autoren außerordentlich häufig. Alle diejenigen, welche die genaueren Verhältnisse der Pigmentlagerung morphologisch studiert haben, sind zum Schlusse gekommen, daß Pigmentgranula in den Interzellularräumen der Epidermis (Unna, Schwalbe, Kromayer, Meirowsky, Rabl und viele andere) und auch in der Cutis (Breul, Grund, Adachi, Cohn, Schmorl u. a.) auftreten. Nur selten stößt man auf die Angabe, daß freies Pigment nie gefunden wurde (Halpern).

Wenn ich die eigenen Beobachtungen heranziehe, so muß ich sagen, daß mir tatsächlich eine positive Antwort in dieser Frage sehr schwierig scheint, indem es im einzelnen Fall, wo Pigmentkörner gefunden werden, nicht leicht ist, zu entscheiden, ob ein tatsächlicher Befund oder eine künstliche, durch die Technik des Schneidens verursachte Verschleppung vorliegt. Wie außerordentlich schwierig es ist, morpho-

logische Bilder objektiv zu deuten, beweist der zwischen hervorragenden Forschern geführte Streit, ob die Melanoblasten der Epidermis richtige Zellgebilde (Ehrmann, Fischel, Meirowsky) oder bloß Pigmentausgüsse der Intercellularspalten darstellen (Kromeyer, Schwalbe, Rabl u. a.). Das gleiche betrifft die Deutung von Pigmentbildern in der Cutis, besonders bei intensiven Pigmentierungszuständen. So hat kürzlich Meyer in einer Arbeit über den Depigmentierungsvorgang an sonnenbelichteter Kaninchenhaut die Pigmentfiguren in der Cutis fast ausschließlich als pigmenterfüllte Lymphspalten aufgefaßt, während ich selbst in ähnlichen Versuchen wohl dieselben Bilder als pigmentführende Zellen deuten mußte.

Viel wichtiger als solche strittigen morphologischen Daten ist die Tatsache, daß wenigstens bei intensiven Pigmentierungsvorgängen eine mehr oder weniger hochgradige Pigmentverschleppung stattfinden muß, welche sich kundgibt in einer zuweilen sehr intensiven Pigmentierung der Hautlymphdrüsen.

So haben schon Riehl und Schmorl über regelmäßige Befunde pigmentierter Hautlymphdrüsen bei Patienten mit Morbus Addisoni und beim Neger berichtet. Jadassohn konnte einen ähnlichen Befund bei zwei Fällen von Pityriasis rubra Hebrae konstatieren, und in neuerer Zeit hat auch Meyer wie schon Meirowsky bei seinen bereits erwähnten Versuchen in den Lymphdrüsen Pigment angetroffen.

Diese Beobachtungen berechtigen uns zu der Annahme, daß wenigstens unter besonderen Bedingungen freies Pigment in der Cutis auftritt.

Die morphologische Übereinstimmung der natürlichen Chromatophorengranula mit den auf künstliche Weise (durch Injektion gelösten Melanins) erzeugten spricht dafür, daß auch beim natürlichen Vorgang der Chromatophorenpigmentierung eine Aufnahme gelösten Pigmentes stattfindet. Wo präformierte Granula aufgenommen werden (wie beim Tier und in der Haarpapille), da bleiben diese durch ihre Übereinstimmung mit dem epithelialen Pigment dauernd kenntlich.

Wir müßten demnach annehmen, daß entweder Pigment in gelöster Form die Epidermiszelle verläßt, oder daß es corpusculär austritt und erst in den Gewebssäften sich löst. Dieser letzteren Annahme stellt sich die völlige Unlöslichkeit der Granula entgegen, die für alle Pigmente charakteristisch ist. Unsere Erfahrungen über das Verhalten der Granula beziehen sich allerdings nur auf die Verhältnisse im Schnitt. Es ist denkbar, daß in vivo die Bindung des Pigmentes an das (evtl. flüssige) Substrat eine minder feste ist, oder daß lösende Faktoren im Serum mitwirken, doch müßte das erst noch bewiesen werden. Ich habe ganz frische unfixierte Gefrierschnitte vom Messer weg in die alkalische Lösung gebracht, ohne dabei eine Herauslösung des Pigmentes erreichen zu können.

Wir müssen darum vorläufig auch mit einem direkten Austritt gelösten Melanins aus der Zelle rechnen. Das Bild der Dopareaktion spricht dafür, daß das oxydierende Ferment im gesamten Protoplasma der Zelle verteilt ist. Man kann sich die Pigmentbildung in der Epidermiszelle in der Weise vorstellen, daß es zunächst zu einer diffusen Pigmentinfiltration des Protoplasmas kommt, welche erst sekundär durch Adsorption der gelösten Pigmentsubstanz an einzelne Plasmateilchen zur Bildung der sichtbaren Granula führt. Auch das ist nicht bewiesen.

Unsere Vorstellungen über den Vorgang des Pigmentaustritts sind somit noch rein hypothetischer Natur und harren weiterer Aufklärung. Ein wichtiges ursächliches Moment werden wir noch in der Folge kennenlernen, das ist die Schädigung der Zelle. Durch ihren Einfluß wird ein Austritt von Pigment in hohem Maße begünstigt.

Ich habe in einer früheren Arbeit die Vermutung ausgesprochen, daß das Pigment am Orte seiner Entstehung unter dem Einfluß oxydierender Kräfte in eine lösliche Form übergeht, welche in die Gewebslymphe austritt und aus dieser in Zellelementen des Bindegewebes wieder aufgenommen wird. Ich habe seither diese Frage experimentell zu lösen gesucht und bin zu einem negativen Resultate gekommen. Durch schwache Oxydation von Melanin mit H_2O_2 wird ein gelber, melaninartiger Körper erhalten. Sowohl diesen als auch die Gesamtheit der übrigen Oxydationsprodukte injizierte ich in Lösung intradermal ein, konnte aber dadurch keine Pigmentierung der Bindegewebszellen erzeugen.

Auch durch Injektion von Dopa, der Muttersubstanz des Dopamelanins (also gewissermaßen reduziertem Melanin), kommt es zu keiner Pigmentierung, weder in der Epidermis noch in der Cutis.

Die Anschauung, daß das Melanin auf seinem Transport in oxydierter oder gar reduzierter (Schmidt) Form zirkuliert, muß wohl fallen gelassen werden, da nicht die Unlöslichkeit des Melanins selbst seinem Transport im Wege steht, sondern seine Adsorption an das Substrat, denn auch das oxydierte Melanin wird adsorbiert.

Einen Einblick in die natürlichen Vorgänge können wir zur Zeit am besten zu gewinnen suchen, wenn wir uns eine Reihe konkreter Beispiele aus dem Gebiete der Pigmentalationen vor Augen führen. Daß zwischen dem epithelialen und dem cutanen Pigment des Menschen innige Zusammenhänge bestehen, habe ich schon eingangs betont. Sie sind von Anfang an der Grund dafür gewesen, daß stets beide Pigmentierungen von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus betrachtet wurden. Der Streit drehte sich im wesentlichen darum, welcher von beiden Pigmentorten Bildungsstätte, welcher bloß Materialdepot darstellt. Der Parallelismus zwischen beiden ist sehr oft ein derart in die Augen springender, daß jeder Beobachter sofort in diese Fragestellung sich hineinverwickelt sieht.

Im allgemeinen kann man sagen, daß überall dort, wo Pigment in der Epidermis liegt, solches auch in der Cutis angetroffen wird. Wo es dauernd im Epithel fehlt, da wird es auch in der Cutis vermißt.

Es gibt keinen Albino mit cutanen Chromatophoren. Das Mengenverhältnis ist, wie das bereits Adachi festgestellt hat, in der Regel ein direktes, d. h. einem reichlichen Pigmentgehalt in der Epidermis entspricht auch ein reichlicher Pigmentgehalt in der Cutis. Die Verhältnisse zeigen allerdings erhebliche regionäre und individuelle Schwankungen. Bei genauerem Studium stößt man bald auch auf bemerkenswerte Divergenzen, auf welche ich bereits hingewiesen habe. An Orten mit maximaler Pigmentierung der Epidermis findet man nur vereinzelte Chromatophoren, und umgekehrt an Orten mit reichlichen Chromatophoren nur eine spärliche Pigmentierung der Epidermis. Noch größer wird die Divergenz, wenn man den Ablauf von Pigmentbildungsprozessen verfolgt. Gerade diese Beobachtungen ermöglichen aber ein tieferes Eindringen in das Wesen der Pigmentabfuhr, indem dabei eine Reihe von Gesetzmäßigkeiten hervortreten, welche ein Licht auf den Vorgang und die ihn auslösenden Kräfte werfen.

Depigmentierungsvorgänge bei Vitiligo.

Unter den Depigmentierungsvorgängen stelle ich an erste Stelle die Vitiligo als den klassischen Vertreter einer, ohne weitere Begleiterscheinungen stattfindenden Depigmentierung. Der pigmentäre Schwund macht sich ebensowohl in der Epidermis geltend als auch in der Cutis. Diese Tatsache ist uns seit langem bekannt und absolut unbestritten. Von Interesse ist in bezug auf unsere Fragestellung die Beobachtung des zeitlichen Ablaufs der Depigmentierung; denn, so müssen wir folgern, wenn die Chromatophoren Pigmentreceptoren sind, befähigt, das Pigment längere Zeit zu speichern (beim künstlichen Pigment beobachten wir eine Speicherdauer von über 2 Jahren), dann muß die Pigmentierung in der Cutis diejenige in der Epidermis mehr oder weniger lange überdauern und dadurch zu einer Diskrepanz

Pigmentgehalt.

| | Epidermis | Cutis |
|-----|-----------------------------------|--|
| + | Basalschicht schwach pigmentiert | Im Gesichtsfeld der Ölimmersion ca. 1—2 Zellen. |
| ++ | Basalschicht kräftig pigmentiert | Im Gesichtsfeld der Ölimmersion ca. 5—10 Zellen. |
| +++ | Basalschicht und höhere Schichten | Im Gesichtsfeld der Ölimmersion ca. 20—40 Zellen. |
| — | Pigment fehlt | Chromatophoren fehlen. |

Es bedeutet ferner: Zone 1. = Normale Haut, Zone 2. = Grenzzone, Zone 3. = Depigmentierte Haut, Zone 4. = Frischer Pigmentfleck im Innern eines vitiliginösen Herdes.

im Pigmentgehalt zwischen Cutis und Epidermis führen. Ich habe eine Reihe von frischen und alten Vitiligofällen untersucht und möchte das Ergebnis der Befunde in tabellarischer Form aufzeichnen (s. S. 367). Die Intensität der Pigmentierung wurde in der Tabelle mit Kreuzen bezeichnet.

Wie schon Bloch nachgewiesen hat, beruht die Vitiligo auf einem Schwund der pigmentbildenden Oxydase in den Basalzellen der Epidermis. Die Dopareaktion gibt diese Verhältnisse in klarer Weise wieder. Auch in unseren Präparaten ist das der Fall. Die Dopareaktion ist positiv im pigmentierten Teil, negativ im nichtpigmentierten und verstärkt in den charakteristischen hyperpigmentierten Pigmentsäumen. In der Übergangszone treten nun in einzelnen Fällen, wie das schon Bloch gezeigt hat, Divergenzen auf, welche eine feinere Analogie des Vorganges zulassen. Wir sehen nämlich, besonders in progredienten Fällen (7 u. 8), zwischen die pigmentierte dopapositive und die nichtpigmentierte dopanegative Zone eine weitere Zone eingeschoben, welche noch einen wechselnden Pigmentgehalt aufweist, aber schon dopanegativ reagiert. Dies besagt uns, daß die Oxydase an dieser Stelle bereits verschwunden ist, während das Pigment als Zeuge ihrer Tätigkeit noch vorhanden ist. Würde man nach einiger Zeit dieselbe Stelle wieder untersuchen, so fände man sie auch pigmentfrei und die benachbarte pigmentierte Zone, welche früher dopapositiv reagierte, dopanegativ. Solche Bilder sind, wie gesagt, als ein Zeichen der Expansion des Prozesses nur in fortschreitenden Fällen zu erwarten. Bei stationären Fällen fehlen sie; hier geht vielmehr die dopapositive, pigmentierte Epidermis unvermittelt in die dopanegative, pigmentlose über (Fall 2, 3).

Ähnliche Diskrepanzen wie zwischen epithelialer Pigmentausbreitung und Dopareaktion finden wir im Mengenverhältnis und in der Lagebeziehung von Epidermis- und Cutispigment. In den Fällen, die stationär sind oder doch nur einen außerordentlich langsamen Entwicklungsgang haben (1, 2, 3), findet man nur dort Chromatophoren, wo auch in der Epidermis Pigment liegt. Anders in den Fällen, die rascher progredieren (4, 5, 6, 7). Hier liegen die Chromatophoren nicht nur unterhalb der pigmentierten Epidermis, sondern noch ein kürzeres (4, 5, 7) oder längeres Stück (6) weit in der pigmentfreien Zone drinnen. Im Falle 3, der eine in kürzester Zeit aufgetretene Vitiligo darstellt, ist noch im ganzen Bereich der pigmentlosen Epidermis ein außerordentlich großer Reichtum von Chromatophoren in der Cutis vorhanden.

Die Beobachtungen zeigen, daß beim fortschreitenden Depigmentierungsvorgang der Vitiligo ein Schwund beider Pigmentarten stattfindet. Der Pigmentschwund in der Cutis erfolgt aber nicht gleich-

| Fall | Alter der vitiliginösen Veränderung | Lokalisation | Epidermis | Cutis | Dopareaktion |
|------|---|--------------|--|--|---|
| 1. | Alter, stationärer Fall, schon seit Jahren bestehend | Präputium | 1. +++ 2. +++ 3. — | 1. ++ 2. +++ 3. — | 1. + 2. ++ prächt. Melanobl. 3. — |
| 2. | Alter, stationärer Fall | Unterarm | 1. ++ 2. — 3. — | 1. ++ 2. — 3. — | 1. ++ prächt. Melanobl. 2. — 3. — |
| 3. | Alter, stationärer Fall | Unterarm | 1. — 2. — 3. — | 1. + 2. — 3. — | 1. + 2. — 3. — |
| 4. | Langsam progredienter Fall | Mons veneris | 1. + 2. + 3. — | 1. + 2. ++ 3. + nur i. d. Nähe des Randes. Zentrum — | 1. + 2. — 3. — |
| 5. | Progrediente Vitiligo | Brust | 1. + 2. ++ 3. — | 1. + 2. +++ 3. + in der Nähe des Randes | 1. + 2. ++ 3. — |
| 6. | Progrediente Vitiligo | Abdomen | 1. + 2. — 3. — | 1. ++ 2. ++ 3. + bis weit in den Fleck hinein | 1. 2. fehlt 3. |
| 7. | Langsam progrediente Vitiligo | Unterarm | 1. ++ 2. + 3. — | 1. + 2. + 3. + nur i. d. Nähe des Randes | 1. ++ 2. — 3. — |
| 8. | Frischer, wenige Wochen aufgetr. i. Anschl. an ein generalisiertes Ekzem. I. d. Cutis zellige Infiltrate | Abdomen | 1. + 2. + 3. — | 1. +++ 2. +++ 3. +++ im ganzen Bereich des Fleckes | 1. + 2. — 3. — |
| 9. | Alte Vitiligo. Wiederaufreg. des Pigmentbildes durch intensiv. Sonnenbestrahl. Die alt. Herde mit kleinen frischen Pigmentflecken übersät, die erst seit 8—14 Tag bestehen sollen | Arm | 1. + 2. +++ 3. — 4. (Fleck) +++ | 1. + 2. + 3. + 4. — | 1. + 2. ++ 3. — 4. +++ prächtige Melanobl. |
| 10. | Frisch. Pigmentfleck nach Sonnenbestrahlung im Innern eines alten Vitiligoherdes | Stirne | Fleck ++ | Fleck + nur i. Zentrum d. Fleckes ganz vereinzelte Pigmentzellen | Fleck ++ |
| | | | Umgebung — | Umgebung — | Umgebung — |

zeitig mit dem entsprechenden Vorgang in der Epidermis, sondern eine kürzere oder längere Zeit später. Wie lange die cutane die epidermale Pigmentierung überdauert, läßt sich höchstens vermuten. Der Zeitunterschied mag, angesichts der auch in progredienten Fällen nur langsamen Wanderung des Pigmentationsprozesses doch Wochen und Monate, vielleicht Jahre betragen. Im Falle 8 mit dem reichlichen Chromatophorengehalt im ganzen Bereich der vitiliginösen Fläche waren seit der Bleichung mindestens 2–3 Wochen verstrichen.

Betrachtet man den Pigmentgehalt der Zellen an den verschiedenen Stellen, so gewahrt man sofort starke Unterschiede nicht nur nach Zahl, sondern auch nach Färbung der Pigmentkörner. Unter der pigmentierten Epidermis enthalten die Chromatophoren reichlich, oft massenhaft Pigment. An den Stellen, wo die Epidermis schon pigmentfrei ist, ist die Zahl der Körner in den Chromatophoren spärlicher, die Farbe des Pigmentes oft viel blasser, so daß die Chromatophoren nur bei starker Vergrößerung oder durch Versilberung gefunden werden. Auffallend ist dabei eine viel deutlichere, vermehrte Lichtbrechbarkeit der Pigmentkörner, welche beim Heben des Tubus hell aufleuchten.

Die Fälle 1–8 geben ein Bild vom zeitlichen Ablauf der Depigmentation. Im Gegensatz dazu sehen wir im Falle 9 und 10 den umgekehrten Vorgang. Hier handelt es sich um eine örtliche Reaktivierung der epidermalen Pigmentfunktion, wie man sie im Innern von Vitiligo-flecken unter dem Einfluß intensiver Belichtung beobachten kann. Die Erscheinung ist besonders im Frühling häufig. Die Dopareaktion ergibt an Orten der neu entfachten Pigmentierung einen sehr kräftigen Ausschlag, und zwar fast ausschließlich in prachtvollen, dendritischen Melanoblasten, welche dadurch in wunderbarer Weise zur Darstellung gelangen. Ähnliche Bilder hat vor kurzem Kissmayer nach Finsenbestrahlung von Vitiligo-haut beschrieben. In diesen frischentstandenen Pigmentflecken findet man nun noch gar keine Chromatophoren oder erst eine ganz kleine Anzahl in der Mitte des Fleckes (Fall 10), also am Orte, wo zweifellos die Pigmentierung des Epithels zuerst eingesetzt hat. Es tritt uns demnach auch beim umgekehrten Vorgang dieselbe Reihenfolge im Ablauf der Erscheinungen entgegen: Erst das Erscheinen des epithelialen und eine Zeit nachher das des cutanen Pigmentes.

Faßt man das Mengenverhältnis zwischen epithelialelem und cutanem Pigment ins Auge, so entdeckt man gewisse Besonderheiten. Ganz allgemein fällt bei Vitiligo die Tatsache auf, daß in der Nähe der Grenze gegen die pigmentlose Haut die Zahl der Chromatophoren ungewöhnlich zunimmt. Die Zunahme erklärt sich nicht nur aus der an dieser Stelle häufigen Vermehrung des epithelialen Pigmentes allein (hyperpigmentierter Saum); wir bemerken sie auch in Fällen, wo dieser

Saum vollkommen fehlt. Dies spricht dafür, daß der Abfluß von Pigment nach der Cutis ein vermehrter ist und vielleicht im Zusammenhang steht mit epithelialen Zellalterationen, deren Ursache in den das Krankheitsbild auslösenden uns unbekannten Faktoren zu sehen ist. Auch Bloch spricht die Ansicht aus, daß das neugebildete Pigment in den pigmentierten Randpartien der Vitiligo von den Epithelzellen weniger festgehalten wird als in der Norm und dadurch in die Cutis abfließt.

In neuerer Zeit wird besonders von französischer Seite versucht, die Pathogenese der Vitiligo mit konkreten, entzündlichen Veränderungen in Verbindung zu setzen. Milian will wiederholt Entwicklung aus luetischen Erythemen beobachtet haben. Die Anschauung erscheint in dieser Fassung einseitig. Für das Vorhandensein eines entzündlichen Vorganges sprechen immerhin histologische Untersuchungen, welche nicht selten in den Randgebieten von Vitiligo das Vorhandensein von unscheinbaren diskreten Entzündungserscheinungen aufdecken.

Zusammenfassung.

Bei der Vitiligo ist der Verlauf der Depigmentierung in Epidermis und Cutis kein gleichzeitiger, sondern die Depigmentierung der Chromatophoren folgt derjenigen der epidermalen Pigmentzellen in einem mehr oder weniger großen Zeitintervall nach. Umgekehrt erscheinen die Chromatophoren dort, wo inmitten von Vitiligoherden neue Pigmentflecken auftreten, nicht sofort, sondern erst nach Ablauf einer gewissen Zeit. Im Gebiet der häufig hyperpigmentierten Ränder der Affektion läßt sich eine ungewöhnlich starke Vermehrung der Chromatophoren feststellen, auch dann, wenn das Epidermispigment nicht vermehrt ist.

Depigmentierungsvorgänge bei Entzündungen.

Zu den entzündlichen Veränderungen der Haut, welche am häufigsten zur Depigmentierung führen, gehören u. a. die Reaktion auf Radiumbestrahlung sowie nach Kohlensäurevereisung.

Depigmentierung nach Radiumbestrahlung.

12. IV. 1918. Pat. A. P. Radiumbestrahlung von 3 gleich intensiv pigmentierten Stellen im Innern eines großen, naeviformen Pigmentflecks.

14 Tage nach der Bestrahlung tritt eine lebhafte Reaktion auf mit Bildung von Blasen und Krusten. Nach Abfallen der Krusten erscheint im Zentrum der bestrahlten Felder eine livide, verdünnte, pigmentlose Epidermis, die sich in der Folge mit einer stark pigmentierten Randzone umgibt. Die bestrahlten Stellen wurden in folgenden Intervallen excidiert:

Am 28. V. 1918. 1. Excision. Sechs Wochen nach der Bestrahlung.

9. IX. 1918. 2. Excision. 5 Monate nach der Bestrahlung.

21. I. 1919. 3. Excision. 9 Monate nach der Bestrahlung.

1. Naevus vor der Bestrahlung: Klinisch tiefbrauner Fleck, histologisch lentigoartiger Pigmentfleck ohne Naevuszellen in der Cutis. Pigmentierung intensiv, vorwiegend in der Basalschicht. Im Papillarkörper ziemlich reichlich Chromatophoren mit grobkörnigem, globösem Pigment.

2. Bestrahlter Naevus nach 6 Wochen: Klinisch pigmentloser Fleck mit intensivem Pigmentsaum.

Histologisch a) Zentrum: Epidermis verbreitert mit großen hypertrophischen Zellen, bis auf ganz vereinzelte Zellgruppen völlig pigmentlos. Papillarkörper z. T. verstrichen, enthält noch eine große Zahl von Chromatophoren, die mit reichlichem, globösem Pigment gefüllt sind und eine kräftige Silberreaktion geben.

b) Periphere Übergangszone: Epithel verbreitert, schwach pigmentiert. In der Cutis sehr reichlich, z. T. massenhaft Chromatophoren mit ungeheurem Pigmentgehalt. Silberreaktion in allen Zellen positiv.

c) Hyperpigmentierter Rand: Epidermis von normaler Breite, maximal pigmentiert. In der Cutis massenhaft Chromatophoren. Silberreaktion in einem Teil der Granula negativ. In der Cutis sieht man unter a und b noch deutlich die Zeichen der abgelaufenen Entzündung, Vermehrung der Bindegewebszellen, Lymphocyteninfiltrate, Gefäßveränderungen. Bei c ist das Integument normal.

Dopareaktion: In der Epidermis kräftig. Fast ausschließlich in Melanoblasten, die z. T. schön zur Darstellung gelangen. Am stärksten reagiert Zone b, etwas schwächer Zone c, in Zone a reagieren nur vereinzelte Zellgruppen, welche natives Pigment in kleineren Mengen führen. In der Cutis zahlreiche Leukocyten-schatten (Polyphenoloxidasereaktion).

3. Bestrahlter Naevus nach 5 Monaten: Klinisch atrophischer, depigmentierter Fleck mit dunklem Pigmentsaum. Histologisch:

a) Pigmentfreies Zentrum: die Epidermis atrophisch verdünnt, kaum 3—4 Zellagen breit, Papillarkörper verstrichen, leichte narbige Veränderungen in den obersten Cutisschichten. Pigmentgehalt bis auf ganz vereinzelte pigmentierte Zellgruppen vollständig negativ. Fast in der ganzen Ausdehnung finden sich Chromatophoren, z. T. mehr vereinzelt, z. T. gehäuft. Letzteres besonders in der Nähe der epithelialen Pigmentinseln. Ihr Pigmentgehalt ist nicht sehr groß, das Pigment erscheint ziemlich blaß.

Silberreaktion in allen Körnern positiv.

b) Intensiv pigmentierte Randzone: Epithel von normaler Breite, maximal pigmentiert. Cutis normal, enthält massenhaft Chromatophoren in der papillären und subpapillären Schicht mit sehr reichlichem Pigmentgehalt.

Silberreaktion positiv, in einzelnen Granula negativ.

c) Grenzzone gegen normale pigmentierte Haut. Epithel kräftig pigmentiert, etwas schwächer als bei b. In der Cutis reichlich Chromatophoren.

Silberreaktion positiv, in einzelnen Granula negativ.

Dopareaktion positiv in Zone b und c, negativ in Zone a.

4. Bestrahlter Naevus nach 9 Monaten: Klinisch weißer Fleck mit pigmentiertem Saum. Epitheliales Pigment sehr reichlich in der Randzone, nur vereinzelte pigmenthaltige Zellgruppen in der mittleren Zone. Chromatophoren in der pigmentierten Zone ganz außerordentlich reichlich, fast tumorartiges Infiltrat bildend, häufig auch an Stellen, wo die epitheliale Pigmentierung weniger intensiv ist. Zuweilen sieht man riesenhaft vergrößerte Zellen mit sehr reichlichem Pigmentgehalt. In der pigmentfreien atrophischen Zone nur noch spärliche, pigmentarme Chromatophoren, stellenweise Grüppchen bildend; ihr Pigment blaß, lichtbrechend. Silberreaktion positiv.

Dopareaktion positiv am Rande, negativ im Zentrum.

Zusammenfassung. Im Anschluß an eine Radiumbestrahlung kommt es nach Ablauf einer entzündlichen Reaktion zu einem dauernden Schwund des epithelialen Pigmentes im Zentrum der Felder. Der Rand, wo die Strahlenwirkung eine schwächere war, ist im Gegensatz dazu stark hyperpigmentiert. Diese Hyperpigmentierung dauert in gleicher Intensität monatelang an.

Die Dopareaktion ist im Zentrum negativ, mit Ausnahme einzelner, pigmentführender Zellgruppen; an den Rändern ist sie positiv.

Die Chromatophoren zeigen ein von den Pigmentzellen der Epidermis abweichendes Verhalten. Obwohl das Epidermispigment verschwunden ist, trifft man noch 9 Monate nach der Bestrahlung im Zentrum Chromatophoren an, allerdings in sehr stark verminderter Menge und mit relativ geringem Pigmentgehalt. Ihre Zahl ist noch am reichlichsten nach 6 Wochen, spärlicher nach 5 Monaten und am spärlichsten nach 9 Monaten. Im Gegensatz zum Zentrum ist die Zahl der Chromatophoren an den Rändern unter der pigmentierten Epidermis stark vermehrt, außerordentlich viel stärker, als den üblichen Mengenverhältnissen zwischen Cutis- und Epidermispigment entspricht. In den Präparaten von der 6. Woche fällt besonders der enorme Reichtum an Chromatophoren in der seitlichen Übergangszone auf, obwohl dort die Epidermis nur sehr wenig Pigment enthält.

Aus diesen Befunden geht hervor, daß durch Vernichtung der epithelialen Pigmentfunktion durch die Radiumstrahlen die Epidermis pigmentfrei wird. Auch in der Cutis nimmt der Pigmentgehalt allmählich ab. Das Cutispigment verschwindet aber in einem viel langsameren Tempo als das Epidermispigment und überdauert dieses um viele Monate. Im Gegensatz zum Schwund des Pigmentes im Zentrum beobachtet man eine ganz ungewöhnliche Vermehrung des cutanen Pigmentes an den Rändern, welche Hand in Hand geht mit einer Hyperpigmentierung der Epidermis, dieselbe aber quantitativ um vieles übertrifft. Wir müssen daher annehmen, daß an diesem Orte die Pigmentabgabe der hyperpigmentierten Epidermiszellen eine über die Maßen vermehrte ist, vielleicht als der Ausdruck einer latenten Schädigung durch die Bestrahlung.

Auch die relativ beträchtlichen Chromatophorenhäufungen in der Umgebung der in der pigmentlosen Zone noch vorhandenen pigmentierten Epithelinseln sprechen für einen ungewöhnlich starken Pigmentabfluß aus den radiumgeschädigten Epidermiszellen.

Fall H. L. Radiumbestrahlung einer normalen Hautstelle am Unterleib. Nach Ablauf einer bullösen Reaktion hinterbleibt ein pigmentloser atrophischer Fleck mit hyperpigmentiertem Rand.

Excision nach der Bestrahlung: Histologie:

Das scheinbar pigmentlose Zentrum enthält noch vereinzelte Gruppen von epithelialen Pigmentzellen, welche nur schwach pigmentiert sind. In der Cutis, welche keine Entzündungserscheinungen mehr aufweist, liegt eine außerordentlich große Zahl von Chromatophoren in diffuser Verteilung, also ohne besondere Beziehungen zu den epithelialen Pigmentinseln. Der hyperpigmentierte Rand besteht aus 2 Zonen, einer äußeren, die in die normale Haut der Umgebung übergeht und nur spärliche Chromatophoren enthält, und einer inneren, in der Epidermis etwas weniger pigmentierten, in welcher reichlich, stellenweise sogar massenhaft Chromatophoren liegen.

Dieser Fall entspricht vollkommen dem vorhergehenden (Excision nach 6 Wochen): Liegenbleiben der Chromatophoren im Gebiete des pigmentierten Zentrums, massenhafte Vermehrung unterhalb des hyperpigmentierten Randes, eine Vermehrung, deren Extravaganz beim Vergleich mit der angrenzenden normalen und ebenfalls kräftig pigmentierten, aber viel chromatophorenärmeren Haut besonders hervortritt.

Die Vermutung, daß eine verborgene Zellalteration den vermehrten Pigmentabfluß bedingt, wird durch dieses Bild von neuem nahegelegt, obwohl histologisch an den Zellen der Epidermis grobe, pathologisch-anatomische Veränderungen nicht angetroffen werden und ich auf eine Deutung von Gelegenheitsbefunden lieber verzichte. Der reichliche Chromatophorengehalt des pigmentlosen Zentrums spricht dafür, daß im Reaktionsstadium sehr reichlich Pigment in die Cutis gelangt ist.

Depigmentierung nach Kohlensäureschneeapplikation.

Pat. H. G. Behandlung einer mittelkräftig pigmentierten Haut mit Kohlensäureschnee. Nach 24 Stunden beginnen sich die Epidermis und der Papillarkörper abzulösen, nach 48 Stunden besteht eine große Blase.

Excision: Die gesunde Haut enthält Pigment in mittlerer Menge. In der Cutis vereinzelte Chromatophoren. Die Reaktionsstelle zeigt eine blasig abgehobene, z. T. nekrotische Epidermis. Die Cutis ist entzündlich infiltriert, enthält ungefähr dieselbe Anzahl Chromatophoren wie die gesunde Haut. Die Dopareaktion ist positiv in der gesunden Haut, mit Ausnahme eines schmalen, an die Blase angrenzenden Streifens. Der negativ reagierende Streifen weist deutlich die Zeichen einer cellulären Schädigung auf: Ödematisierung des Epithels, schlechte Färbbarkeit der Kerne, Auflockerung der Epidermis-Cutisgrenze.

Nach 3 Wochen ist die Reaktion vollkommen abgeheilt. An Stelle der Blase findet sich ein blaßroter, pigmentloser Fleck mit leicht hyperpigmentierten Rändern.

Excision: Unter der vollständig pigmentlosen, etwas verbreiterten Epidermis im Zentrum des Fleckes finden sich immer noch vereinzelte Chromatophoren wie vor 3 Wochen. Unter der leicht hyperpigmentierten Randzone ist ihre Zahl dagegen stark vermehrt. Die Dopareaktion ist positiv bis unmittelbar an die pigmentlose Zone heran.

Nach 12 Wochen besteht ein atrophischer weißer Fleck mit hellbraunem Pigmentsaum.

Excision: Dem Zentrum entspricht eine pigmentlose, atrophische, papillenhafte Epidermis; in ihrer Mitte liegt eine umschriebene Pigmentinsel. In der Cutis noch immer vereinzelte Chromatophoren mit blaß gefärbten, spärlichen Pigmentkörnern. Der pigmentierte Rand weist eine ziemlich kräftig pigmentierte Epidermis auf. In der Cutis finden sich spärliche Chromatophoren, an Zahl bedeutend ge-

ringer als in den Schnitten von der 3. Woche und nicht reichlicher als in der angrenzenden normalen Haut.

Zusammenfassung. Bei Kohlensäureschneeapplikation kommt es zur blasigen Abhebung der Epidermis in toto. Die nachwachsende Epidermis ist pigmentfrei. In der Cutis bleibt das vor dem Eingriff vorhandene Pigment liegen, nimmt aber allmählich an Intensität ab. An den Rändern erscheint vorübergehend im Zusammenhang mit deutlich manifesten Symptomen der Schädigung im Epithel eine Vermehrung der Chromatophoren, welche später trotz andauernder Hyperpigmentierung der Epidermis wieder zurückgeht.

Fall H. G. Pigmentnaevus mit Kohlensäureschnee behandelt. Blasige Abstoßung der Epidermis. Heilung unter Depigmentierung des Zentrums, welches einen leicht schiefergrauen Ton aufweist.

Excision nach 5 Wochen. Es handelt sich um einen rein hyperpigmentierten Fleck ohne Naevuszellen. Im Bereiche des Zentrums ist die Epidermis etwas verdickt und schwach pigmentiert. Die Pigmentierung betrifft ausschließlich reich verzweigte Melanoblasten, welche schon in den Nativschnitten als solche zu erkennen sind. In der Cutis liegt noch das gesamte Chromatophorenmaterial wie vor der Behandlung. Ein zum Vergleich excidierter Naevus derselben Pat. bot in der Cutis dasselbe Bild dar. Auch die der normalen Haut entsprechenden Ränder der Epidermis sind im Schnitt fast vollständig pigmentlos; in der Cutis liegen spärliche Chromatophoren.

Dopareaktion im Zentrum in den Melanoblasten sehr stark positiv. Die Reaktion steht in gar keinem Verhältnis zum geringen Pigmentgehalt und spricht dafür, daß die Oxydase erst seit kurzem in Tätigkeit ist, so daß die Pigmentbildung noch keinen hohen Grad erreicht hat.

Zusammenfassung. 5 Wochen nach der Kohlensäureschneebehandlung eines naevoiden Pigmentfleckes findet sich in der Cutis ein reichliches Chromatophoreninfiltrat als Überbleibsel der früheren Pigmentierung. Die Epidermis ist annähernd pigmentlos, bis auf eine Anzahl von Melanoblasten, welche anscheinend erst seit kurzem wieder in Pigmentaktion getreten sind.

Da bei der Kohlensäureschneebehandlung die Epidermis zumeist in toto als Blase abgeworfen wird, so kommt es nicht zu einem „Abfluß“ von Pigment, d. i. zu einer Vermehrung der Chromatophoren. Diese bleiben in der vor der Behandlung vorhandenen Menge liegen und überdauern den Eingriff um längere Zeit. An den Rändern, wo die Schädigung eine geringere war, antwortet die Epidermis mit einer Hyperpigmentierung. Ein vermehrter Pigmentabfluß in die Cutis findet aber im Gegensatz zur Radiumhaut nicht statt, oder nur am Anfang in einem Momente, wo noch zahlreiche Zellen eine deutliche, aber rasch vorübergehende Schädigung aufweisen.

Wir können schon aus diesen wenigen Beispielen (Tab. S. 376) ersehen, daß auch in den Narben dieselben Verhältnisse im Verhalten der Chromatophoren angetroffen werden. In frischen Narben, deren Alter bloß Wochen oder Monate beträgt, finden sich noch Pigmentzellen in der

Pigmentverhältnisse in Narben.

| | Epidermis | Cutis | Dopareaktion |
|--|-----------|---|--------------|
| 1. Circa 2 Monate alte Narbe nach Pyrogallolbehandlung eines Lupus auf der linken Wange. | | | |
| a) Livides pigmentloses Zentrum. | — | + | — |
| b) Brauner Pigmenthof (erst in den letzten Wochen entstanden). | +++ | (+) nur ganz vereinzelte pigmentarme Exemplare | ++ |
| 2. Frische Verbrennungsnarbe einer pigmentreichen Haut im Nacken. | | | |
| a) Bläulich livides, pigmentloses Zentrum | — | +++ | — |
| b) Pigmentierte Umgebung | ++ | +++ | + |
| 3. Mehrere Jahre alte, tertiärluetische Narbe mit pigmentiertem, braunem Rand. | | | |
| a) Weißes, atrophisches Zentrum | — | — | — |
| b) Tiefbrauner Pigmenthof mit ebenfalls noch atrophischer Epidermis | +++ | ++ | ++ |
| c) Normale Haut | + | (+) | (+) |
| 4. Mehrere Jahre alte Röntgenatrophie mit fleckförmigen Hyper- und Depigmentierungen. | | | |
| a) Pigmentlose Flecke | — | — | — |
| b) Pigmentierte Flecke | ++ | ++ | + |

Cutis mit spärlichen, blaßgefärbten Pigmentkörnern bei vollständiger Abwesenheit von Pigment in der Epidermis. In älteren Narben sind diese Zellen verschwunden. Die Verhältnisse entsprechen vollständig denjenigen in frischen und alten Vitiligo-flecken. Ich möchte betonen, daß ich diese 4 Fälle angeführt habe, um das Verhalten der Narben im allgemeinen zu illustrieren; ich bin mir aber bewußt, daß eine Auffassung der Narben als eine einheitliche pathologische Veränderung nicht zulässig ist, und daß gerade im Hinblick auf die Besonderheiten des Pigmentstoffwechsels die Pathogenese der Narbenbildung (z. B. Strahlenwirkung im Gegensatz zu Trauma) von ausschlaggebender Bedeutung sein kann. Ich werde noch darauf zurückkommen.

Depigmentierung bei einer Reihe von entzündlichen Hautdermatosen.

1. Lichen ruber planus. Excision einer mehrere Wochen alten Efflorescenz am Rande eines größeren Herdes am Oberschenkel. Die Affektion zeigte bisher keine klinisch erkennbare Neigung zur Pigmentierung.

a) normale Haut; sehr schwach pigmentiert, in der Cutis spärliche Chromatophoren.

b) Papel, für Lichen ruber planus charakteristische Veränderungen, Akanthose, fleckförmige Granulose, starkes Ödem des Papillarkörpers mit massivem Lymphocyteninfiltrat, Auflockerung der Basalschicht mit Degenerationserscheinungen an zahlreichen Zellen. Im Epithel wenig Pigment, ungefähr in gleicher Menge wie in der normalen Haut. Keine Hyperpigmentation am Rande. In der Cutis massenhaft reich mit Pigment beladene Chromatophoren. Silberreaktion positiv, Eisenreaktion negativ.

Schlußfolgerung: Obwohl die Zeichen einer Hyperpigmentierung fehlen, besteht als Folge einer durch den Krankheitsprozeß bedingten Zellschädigung vermehrter Abfluß von der Epidermis in die Cutis, so daß dort Pigment in reichlicher Menge zur Resorption gelangt.

2. Lichen ruber verrucosus. Alter chronischer Herd, stark prominierende blaurote, hyperkeratotische Papel mit intensiv pigmentiertem Rand.

Histologischer Befund: Mächtig akanthotische Epidermis, starke Hyperkeratose. Während die Hauptpartie des Herdes pigmentfrei ist, zeigen die Ränder eine zunehmende Pigmentierung, welche beim Übergang ins Gesunde ihr Maximum erreicht. Chromatophoren finden sich in mittlerer Menge unter der normalen Haut, zahlreicher in der hyperpigmentierten Zone, in außerordentlich großer Menge einwärts davon, trotz des hier abnehmenden Pigmentgehaltes in der Epidermis. Noch weiter nach dem Zentrum der Papel findet man zerstreute Chromatophoren, welche bereits unter völlig pigmentloser Haut liegen. In den mittleren Partien der Papel ist auch die Cutis frei von Pigment.

Die Dopareaktion ist kräftig in der normalen Haut und in der hyperpigmentierten Zone, sehr schwach bis negativ einwärts davon, auch dort, wo die Epidermis noch pigmenthaltig ist.

Schlußfolgerung: Die Pigmentierung am Rande der Efflorescenz ist keine stationäre, sondern sie verschiebt sich entsprechend der Ausdehnung des Krankheitsprozesses peripherwärts. Dafür spricht erstens die negative Dopareaktion im innersten noch pigmentierten Bezirk der Epidermis als Zeichen des Erlöschens der Oxydasefunktion an diesem Orte und zweitens das Vorhandensein von Chromatophorenhäufen unter bereits pigmentloser Epidermis (ähnlich wie bei Vitiligo). Sehr auffallend ist die außerordentliche Vermehrung der Chromatophoren am Rande der Papel und selbst noch ein Stück weit einwärts davon als Zeichen wiederum einer außerordentlich vermehrten Pigmentabfuhr aus pathologisch veränderter Epidermis.

Derselbe Herd mehrere Wochen nach einer kräftigen Röntgenbestrahlung: Die Papel ist merklich abgeflacht. Die Randpigmentierung hat noch eine weitere Steigerung erfahren.

Excision: Massive Pigmentierung der Epidermis in der an die Papel angrenzenden Hautzone. Schwächere zu beiden Seiten. Die Zahl der Chromatophoren hat an allen Stellen noch erheblich zugenommen. Ihr Maximum befindet sich in den Randpartien des Krankheitsherdes, also wiederum einwärts von der am stärksten pigmentierten Epidermiszone. Hier ist die Cutis bis in ihr oberstes Drittel hinab mit Pigmentzellen ganz übersät, so daß diese sogar mit den Infiltratzellen in Konkurrenz treten.

Die Dopareaktion ist dem Pigmentgehalt entsprechend sehr kräftig an allen pigmentierten Stellen.

Wir sehen somit als Folge einer Röntgenbestrahlung eine weitere, exzessive Pigmentbildung in der Epidermis, verbunden mit einer enormen Vermehrung der Chromatophoren der Cutis, und zwar fast ausschließlich und in außerordentlich hohem Grade im pigmentierten Bereich des Krankheitsherdes und nicht in dem daran anstoßenden, in der Epidermis viel stärker pigmentierten rel. intakten Randgebiet.

3. Psoriasis vulgaris: Frische, etwa 14 Tage alte Efflorescenzen auf kräftig pigmentierter Haut. Brünnetes Individuum.

Excision: Histologisch enthält die normale Haut sehr reichlich Epidermispigment und in der Cutis eine relativ geringe Zahl von Chromatophoren. Die Papel, welche die für eine Psoriasis charakteristische Veränderung zeigt (Akanthose, Parakeratose, leichtes Ödem des Papillarkörpers), weist in der Basalschicht nur einen sehr geringen Grad von Pigment auf. Die Dopareaktion ist dagegen noch deutlich positiv, nur wenig schwächer als in der normalen Haut. Dies spricht dafür, daß die Pigmentaktion noch im Gange ist. In der Cutis liegt eine reichliche Menge von Chromatophoren, mindestens drei- bis viermal soviel wie in der gesunden Haut.

Silberreaktion positiv in einem Teil der Granula, Eisenreaktion negativ.

Schlußfolgerung. Durch die entzündliche Veränderung in der Psoriasispapel kommt es zu einer vermehrten Abgabe von Pigment im Vergleich zur normalen Haut. Die Folge davon ist eine Häufung von Chromatophoren unter dem scheinbar pigmentarmen Epithel.

4. Lichen ruber planus. Typische Lichenpapel mit bräunlichem Pigmentsaum. Histologisch charakteristisches Bild. Hypertrophie und stellenweise Homogenisation der Epidermiszellen, fleckenweise Granulose. In der Cutis massives Lymphocytenfiltrat mit scharfer Begrenzung nach unten.

In der Basalschicht spärliche Mengen von Pigment, viel reichlicher in der angrenzenden normalen Haut, welche kräftig braun erscheint. In der Cutis im ganzen Bereich der Papille massenhaft Chromatophoren (30—50, gegenüber 3—6 in der normalen hyperpigmentierten Haut).

Silberreaktion positiv in der Mehrzahl der Granula, Eisenreaktion negativ.

Schlußfolgerung. Die epidermale Pigmenttätigkeit ist im Bereiche der Lichenpapel nicht erloschen. Der krankhafte Zustand der Zellen hat aber eine stark vermehrte Abgabe von Pigment zur Folge; der Chromatophorengehalt ist darum im Krankheitsherd ungewöhnlich gesteigert, trotz der scheinbar geringen Pigmentierung der Epidermiszellen.

5. Exfolierende Erythrodermie nach Ekzem. Klinisch diffuse Rötung, Infiltration und Schuppung der Haut. Histologisch: Epidermis stellenweise verbreitert, stellenweise verschmälert, Papillen abgeflacht, fleckweise Parakeratose und Hyperkeratose. Die Zellen der Basalschicht und des Rete z. T. normal, z. T. deutlich verändert ödematisiert mit vakuolär degenerierten oder pyknotischen Kernen. In der Basalschicht findet sich nur wenig Pigment in prachtvollen, selbst in den gefärbten Schnitten gut zu erkennenden Melanoblasten.

In der Cutis besteht Ödem des Papillarkörpers und ein reichliches Lymphocyteninfiltrat. Die Zahl der Chromatophoren ist außerordentlich vermehrt, sie beträgt 20 bis 30 pro Immersions Gesichtsfeld.

Schlußfolgerung. Durch die chronische Entzündung ist trotz der deutlich erkennbaren Schädigung der Epidermis die Pigmentbildung nicht vernichtet worden, doch besteht als Folge dieses Zustandes eine außerordentlich vermehrte Abfuhr von Pigment nach der Cutis. Die Hauptmenge des Pigmentes gelangt dadurch in die Cutis.

6. Primäraffekt am Penis: Klinisch charakteristisches Bild der Initialsklerose. Bei der Excision wurde der Schnitt tangential an den Rand der Papel geführt, so daß zu beiden Seiten normale Haut und im Zentrum die infiltrierten aber noch nicht ulcerierten Randzonen des Primäraffekts liegen.

Histologisch typisches Bild. Massive Plasmazelleninfiltration der Cutis. Epidermis aufgelockert, ödematös, von Wanderzellen durchsetzt. Pigmenttätigkeit noch nicht völlig erloschen. Epidermales Pigment an den Rändern relativ reichlich, im Zentrum nur spurweise vorhanden. Dopareaktion dementsprechend an den Rändern stärker, im Zentrum noch andeutungsweise positiv. Chromatophoren an den Rändern ziemlich zahlreich (10—15 pro Gesichtsfeld), im Zentrum noch reichlicher (ca. 20—30).

Schlußfolgerung. Die entzündlich geschädigte Epidermis bildet noch Pigment. Dabei geht aber ein großer Teil desselben an die Cutis verloren.

Aus den mitgeteilten Befunden der Pigmentalteration bei entzündlichen Dermatosen, welche nur isolierte Beispiele darstellen, läßt sich wohl mit Sicherheit annehmen, daß die im Krankheitsherd beobachtete oft sehr starke Vermehrung der Chromatophoren mit dem Krankheitsprozeß in ursächlichem Zusammenhang steht. Wenn wir für das Freiwerden von Pigment eine Schädigung der pigmentführenden Zellen angenommen haben, so finden wir gerade in den Verhältnissen bei Entzündungen eine Bestätigung dafür. Wir sehen nämlich, daß dort, wo die epidermale Pigmentfunktion unter der Einwirkung der Krankheit nicht vollständig sistiert, ja gelegentlich sogar eine Steigerung erfährt, eine außerordentlich starke Vermehrung der Chromatophoren in der Cutis stattfindet, welche durchaus nicht den Mengenverhältnissen entspricht, wie wir sie in der normalen Haut anzutreffen gewohnt sind. Man kann diese Erscheinung nicht anders deuten, als durch die Annahme, daß die pathologisch geschädigten Zellen ihr Pigment viel weniger leicht festzuhalten vermögen, und dasselbe darum in vermehrter Menge in die Cutis abgegeben wird.

Es ist interessant, daß seinerzeit (1892) schon Jadassohn auf diese Eigentümlichkeit in den Pigmentierungsverhältnissen aufmerksam gemacht hat. Jadassohn sagt darüber folgendes: „Solange nämlich die Entzündung (bei Pityriasis rubra) fortbesteht, so lange bilden sich zwar in der Cutis immer wieder Pigmentmassen, dieselben werden aber

nicht oder in auffallend geringem Maße in die Epidermis transportiert. Das läßt sich bei Papeln, die in Hyperpigmentierung übergehen, ebenso gut konstatieren, wie bei der Psoriasis, wie beim Lupus erythematodes, bei dem ich recht reichlich Pigment im Papillarkörper gefunden habe, und bei seborrhoischem Ekzem.“ Ich zitiere den Autor wörtlich, weil in seinen Angaben eine völlige Bestätigung meiner eigenen Befunde liegt. Jadassohn stand allerdings damals auf einem gänzlich verschiedenen Standpunkt. Die Auffassung Ehrmanns teilend, daß der Ursprung des Epidermispigmentes in der Cutis gelegen sei, betrachtete Jadassohn die bei Entzündungen erfolgende Häufung der Chromatophoren als das Zeichen dafür, daß die geschädigte Epidermis zur Aufnahme von Pigment nicht imstande sei, was eine Art Pigmentstauung in der Cutis, ja selbst eine Rückstauung in die Lymphdrüsen zur Folge habe. Jadassohn fährt in seiner Arbeit wörtlich weiter: „In allen diesen Fällen findet trotz reichlicher Ansammlung von Pigment im Papillarkörper keine Übertragung in das Epithel statt; dagegen macht sich eine solche sehr vielfach nach Ablauf der Entzündung geltend.“ Auch diese Bemerkung entspricht einer vollkommen richtigen Beobachtung. Betrachtet man nämlich die Verhältnisse im Heilungsstadium gewisser Affektionen, welche mit einer lebhaften Pigmentierung einhergehen, so kann man feststellen, daß in der Epidermis reichlich Pigment, in der Cutis dagegen nur spärlich oder gar kein Pigment liegt. Die Deutung, die wir und wohl auch Jadassohn heute dieser Erscheinung geben, ist allerdings der in den zitierten Worten enthaltenen vollkommen entgegengesetzt.

Als Beispiele führe ich folgende Fälle an:

1. Pat. S. Abheilende, seit kurzer Zeit in lebhafter Pigmentation begriffene Excoriation bei Scabies.

Histologie: Epidermis etwas verbreitert, Zellen normal, überall gut gefärbt.

In der Cutis liegen noch die Reste eines zelligen Infiltrates. In der Basalschicht besteht eine sehr intensive Pigmentierung sämtlicher Zellen, worunter auch verzweigte Melanoblastenfiguren zu erkennen sind. In der Cutis keine Spur von Pigment mit Ausnahme ganz vereinzelter Zellen mit spärlichen Granulis.

Hier hat also in einer wieder gesunden Epidermis als das Zeichen einer kräftigen Regeneration ein intensiver Pigmentationsprozeß eingesetzt, der klinisch schon ca. 14 Tage lang besteht, ohne im mindesten zu einer nennenswerten Pigmentierung der Cutis zu führen. Man hat entschieden den Eindruck, daß nicht allein die relativ kurze Zeit seit Bestehen der Pigmentierung die Schuld daran trage, sondern vielmehr der normale Zustand der Epidermiszellen: Die Bedingungen für das Zustandekommen eines Pigmentabflusses sind in diesem Falle ungünstige.

2. Pat. R. Ausgedehntes Salvarsanexanthem im Abheilungsstadium.

Haut noch leicht infiltriert und etwas schuppig, Oberfläche intakt.

Histologie: Die Epidermis zeigt nur noch unbedeutende Veränderungen, stellenweise parakeratotische Schuppenauflagerung und vereinzelte Wanderzellen. In der Cutis besteht noch ein sehr massives Infiltrat von Lymphocyten und Plasmazellen. In der Epidermis ist eine intensive Pigmentierung im Gang, welche ausschließlich auf das System der Melanoblasten beschränkt ist. Diese bilden ein schon in ungefärbten Schnitten deutlich erkennbares, mäandrisches Geflecht reichlich verzweigter, intensiv pigmentierter, dendritischer Zellen. In der Cutis findet sich keine Spur von Pigment.

Dieser Fall ist das Analogon zum Vorhergehenden und spricht dafür, daß eine Pigmentierung im Ausheilungsstadium einer Affektion nicht oder nicht notwendigerweise zur Chromatophorenbildung führt, weil das Moment der Zellschädigung in den Hintergrund getreten ist. Daß in diesem besonderen Falle eine junge Pigmentierung vorliegt, das dürfen wir aus dem reichen Auftreten schön entwickelter Melanoblasten schließen, eine Erscheinung, welche beim Menschen fast ausschließlich im Zusammenhang mit reparativen oder proliferativen (spitzes Kondylom) Prozessen beobachtet wird, während sie beim Tier häufig zum normalen Bilde gehört.

Die Verhältnisse der Chromatophorenpigmentierung bei Belichtung.

Ein sehr beliebtes Objekt zum Studium der Pigmentierungs- und Depigmentierungserscheinungen ist die sonnenbestrahlte Haut. Die schon vor Jahren von Grund, sowie von Meirowsky und seinem Schüler Helmich und neuerdings von Meyer ausgeführten Untersuchungen wurden an sonnenbelichteter Kaninchenhaut angestellt.

Trotzdem bildet gerade die Lichtpigmentierung ein Problem, dessen Lösung größere Schwierigkeiten bereitet, als man auf den ersten Blick erwartet. Die Schwierigkeiten liegen hauptsächlich darin begründet, daß im Verhalten der Haut große individuelle Verschiedenheiten bestehen, und daß ferner der Entzündungs- oder sagen wir lieber Schädigungsgrad der Zellen für das Zustandekommen der Chromatophorenpigmentierung eine sehr wesentliche Rolle spielt. Dies lehren folgende Beispiele:

1. Fall. Pat. H. L., in Behandlung wegen Tuberkuliden. Im Anschluß an eine Reihe kräftiger Sonnenbestrahlungen erscheint ein kräftiges Lichterythem mit starker Rötung, Schwellung und nachfolgender Abschuppung der Haut. 8 Tage nach der Insolation ist die Haut tief dunkelbraun pigmentiert.

Excision: Epidermis maximal pigmentiert, nicht nur an ihrer Basis, sondern bis hinauf in die obersten Lamellen der Hornschicht.

Dopareaktion: Sehr stark, bandförmig, unter Darstellung prachtvoller Melanoblasten.

Im Papillarkörper massenhaft Aussaat von Chromatophoren. Die Pigmentzellen dringen häufig in Begleitung von Gefäßzügen bis tief in das Stratum reticulare hinab. Die oberflächlichen Chromatophoren sind weitaus am stärksten

pigmentiert und enthalten das oft sehr grobschollige Pigment in einem tief gelbbraunen Farbenton. Mit wachsender Entfernung von der Oberfläche werden die Zellen pigmentärmer, das Pigment blasser, stärker lichtbrechend.

Silberreaktion: Nur in einem relativ geringen Teil der Granula positiv fast ausschließlich in den obersten Lagen des Papillarkörpers, während die nicht reagierenden Granula im ganzen Ausbreitungsbezirk der Chromatophoren zu finden sind.

Resultat: Der histologische Befund ergibt, daß in der Epidermis eine sehr intensive Pigmentierung im Gange ist, so daß sogar reichlich Pigment auf dem Wege nach oben, d. h. mit der Hornschicht abgestoßen wird, ein Vorgang, der in der menschlichen Haut — wenigstens in dieser Stärke — zu den Seltenheiten gehört. Ein großer Teil des Pigmentes ist auch nach der Cutis abgewandert.

Die Silberreaktion wirft ein interessantes Licht auf die Verhältnisse. Wir haben weiter oben gesehen, daß frisch in Bindegewebszellen aufgenommenes Pigment die Silberreaktion nicht gibt. Diese Eigenschaft gewinnt das Pigment erst nach längerer Lagerung in der Zelle. Durch Vorbehandlung mit Alkalien kann man in vorher negativ reagierenden Granula eine positive Reaktion erzielen. Dies gelang auch im vorliegenden Fall mit Leichtigkeit.

Wir dürfen hieraus den Schluß ziehen, daß diejenigen Granula, welche spontan positive Silberreaktion geben, den älteren Pigmentelementen entsprechen, während alle jene Granula, welche negativ reagieren, frisch in die Zelle aufgenommenes Material darstellen. Der große Reichtum an jungem Pigment und die Art und Weise, wie es über ein breites Feld weit in die Cutis hinein ausgestreut ist, spricht mit Deutlichkeit dafür, daß vor kurzer Zeit ein sehr lebhafter Pigmentausfluß aus der Epidermis in die Cutis stattgefunden haben muß. Der Zusammenhang dieser Pigmentüberschwemmung der Cutis mit der entzündlichen Lichtreaktion liegt auf der Hand.

Das spärliche silberpositive Pigment stellt den Pigmentgehalt der Chromatophoren vor der Sonnenbelichtung dar.

2. Fall. H. M., in Behandlung wegen Lupus vulgaris. Bestrahlung eines normalen Hautfeldes am rechten Oberschenkel täglich mit der Quarzlampe durch drei Monate hindurch. Die Intensität wurde derart abgestuft und in sorgfältigster Weise gesteigert, daß eine entzündliche Reaktion vermieden wurde. Da der Oberschenkel in der Regel nur spärlich Chromatophoren enthält, im Vergleich beispielsweise zur Rückenhaut, so erschien mir diese Stelle zum Versuche besonders geeignet.

Nach 3 Monaten war die Haut kräftig braun pigmentiert und sah im übrigen normal aus. Es wurde eine Excision vorgenommen, welche zur Hälfte im bestrahlten, zur Hälfte im unbestrahlten Gebiete lag.

Histologie: Nicht bestrahlte Haut. In der Epidermis sehr spärlicher Pigmentgehalt, fast ausschließlich in der Basalschicht. Dopareaktion schwach fleckförmig (zerstreute Melanoblastenschatten). In der Cutis ganz außerordentlich spärliche Chromatophoren (in jedem Gesichtsfeld bei Immersion eine Zelle).

Bestrahlte Haut: Pigmentgehalt in der Epidermis bedeutend vermehrt, einer kräftigen Hautpigmentierung entsprechend, fast ausschließlich auf die Basalschicht beschränkt. In den höheren Schichten finden sich nur spärliche Körnchen, auch in der Hornschicht. Dopareaktion kräftig, zahlreiche Melanoblasten.

In der Cutis ist die Zahl der Chromatophoren nicht vermehrt, immer noch ca. 1 pro Gesichtsfeld. Keine Spur von entzündlichen Erscheinungen.

Resultat: Trotz der kräftigen und schon seit Wochen andauernden Vermehrung des epithelialen Pigmentes läßt sich keine nennenswerte Vermehrung der Chromatophoren feststellen. Entzündliche Reaktionen sind im Laufe der Bestrahlungen nicht aufgetreten.

Es wurden nun in Fortsetzung des Versuches eine Reihe intensiverer Bestrahlungen verabfolgt, in der Absicht, leicht entzündliche Reaktionen zu erzeugen. Dies gelang nicht, da die Haut durch ihren Pigmentgehalt schon einen hohen Grad von Unempfindlichkeit erreicht hatte, der auch mit der Steigerung der Dosis, welche am Schlusse sehr beträchtlich war, Schritt halten konnte. Die Pigmentierung nahm dabei noch weiter zu und hatte nach Verlauf von 14 Tagen einen tiefbraunen Farbenton erreicht.

Excision aus pigmentierter und normaler Haut.

Histologie: Normale Haut wie oben.

Bestrahlte Haut: Epidermis sehr intensiv pigmentiert, immer noch vorwiegend basal, in schwächerem Grade bis in die Hornschicht. Letztere enthält stellenweise ziemlich reichlich Pigmentkörner. Dopareaktion: Maximal positiv, tiefschwarzes Band, innerhalb dessen Einzelheiten fast nicht mehr erkannt werden können.

Cutis: Die Zahl der Chromatophoren hat nur ganz wenig zugenommen (ca. 2—3 pro Gesichtsfeld), muß also immer noch als eine sehr geringe bezeichnet werden und steht in gar keinem Verhältnis zum Pigmentgehalt der Epidermis.

Es war demnach in dem vorliegenden Falle trotz intensiven Bestrahlungen nicht gelungen, einen nennenswerten Abfluß von Pigment nach der Cutis zu erzeugen. Entzündliche Reaktionen waren im Verlauf der Lichtbehandlung nicht aufgetreten. Um das gewollte Resultat mit größerer Sicherheit zu erreichen, wurde nun zur Radiumbestrahlung übergegangen. Dosierung wie im Fall L. L.

Drei Wochen nach der Bestrahlung Dermatitis mit Blasen- und Krustenbildung. Abheilung mit glattem, pigmentlosem Fleck, an dessen Rand sich allmählich ein Pigmentsaum entwickelt.

Excision dieser Radiumstelle sowie Partien der früher quartzbestrahlten und nichtbestrahlten Haut. Die Epidermis ist im Gebiete des hellen Fleckes etwas verdickt und bis auf vereinzelte, isolierte Zellinseln vollkommen pigmentfrei. Beim Übergang in die normale Haut setzt eine intensive Pigmentierung ein, welche rasch maximal wird und bis hinauf ins Stratum corneum reicht, in welchem feinstes staubförmiges Pigment in reichlicher Menge liegt.

In der Cutis finden sich noch die Überreste der stattgehabten Entzündung in Form zelliger, perivascularer Infiltrate. Sehr charakteristisch ist Zahl und Verteilung der Chromatophoren. Dieselben sind unterhalb der pigment-

losen Epidermis außerordentlich reichlich, besonders in der Nähe der Randpartie, aber auch im Zentrum. Jener Randteil, in welchem die Epidermis zwar bereits pigmentiert, aber noch verbreitert und hypertrophisch erscheint, weist ebenfalls noch reichliche Chromatophoren auf. In der daran anstoßenden, intensiven Pigmentzone, in welcher die Epidermis normales Aussehen hat, finden sich nur noch ganz außerordentlich spärliche Pigmentzellen, kaum reichlicher, wie sie in den früheren Schnitten angetroffen wurden.

Das Chromatophorenpigment ist auffallend grobschollig. Freies Pigment ist nicht anzutreffen.

Die Dopareaktion ist stark positiv im pigmentierten Randsaum, schwächer in der daran anstoßenden normalen Haut. In der pigmentfreien Zone finden sich entsprechend der Lage der Pigmentinseln einzelne Gruppen von stark reagierenden dendritischen Melanoblasten.

Eisenreaktion in den Pigmentkörnern überall negativ.

Die Excisionen aus früher bestrahlter und nichtbestrahlter Haut zeigen in der Cutis nur ganz vereinzelte Chromatophoren, ungefähr so viel wie früher.

Schlußfolgerung: Das Ergebnis dieses Versuches ist folgendes: Durch wiederholte Belichtung unter Vermeidung entzündlicher Reaktionen kommt es zu einer intensiven Pigmentierung der Haut. Eine Vermehrung der Chromatophoren in der Cutis findet nicht statt und selbst lange nach Ablauf des Pigmentierungsvorganges, nachdem die Epidermis wieder zu ihrem früheren Pigmentgehalt zurückgekehrt ist, bleibt die Cutis fast frei von Pigment.

Die Verhältnisse ändern sich erst durch die Radiumbestrahlung. Diese hat eine tiefgreifende Veränderung der Epidermiszellen zur Folge, welche im Gegensatz zur Lichtreaktion nicht sofort einsetzt, sondern allmählich sich entwickelt und lange anhält. Durch die starke Schädigung der Epidermis kommt es zu einem massenweisen Austritt von Pigment, und als Folge davon erscheinen in der Cutis Chromatophoren in großer Zahl. Im Moment der Untersuchung ist die Epidermis im Zentrum pigmentfrei, die Cutis dagegen noch stark pigmentiert.

Wir sehen, daß es demnach doch gelingt, auch dann noch eine cutane Pigmentierung zu erzeugen, wenn in der Haut die Neigung dafür nur sehr gering vorhanden ist. Das Moment aber, welches zur Pigmentierung der Cutis geführt hat, ist hier unzweifelhaft die schwere Schädigung, welche durch die Bestrahlung die Epidermiszellen getroffen hat.

Es ist klar, daß durch diese wenigen Beispiele die Verhältnisse der Pigmentabfuhr bei Lichtreaktion der Haut noch nicht genügend geklärt sind, und noch weitere an Einzelfällen durchgeführte Studien notwendig sind.

Soviel läßt sich aber schon aus den wenigen Beobachtungen feststellen:

1. Die Vermehrung der Chromatophoren ist keine notwendige Folgeerscheinung der Lichtreaktion. Trotz intensiver Pigmentierung der Epidermis und auch in der Periode

der daran anschließenden Depigmentierung braucht es nicht zu einem Pigmentabfluß nach der Cutis zu kommen.

2. Die Neigung zum Pigmentabfluß ist großen individuellen Schwankungen unterworfen.

3. In Fällen, wo die Neigung zum Pigmentabfluß gering ist, kann dieser doch durch geeignete Mittel (Radiumbestrahlung) erzwungen werden.

4. Der Pigmentabfluß wird durch Entzündungsvorgänge bei der Reaktion gefördert.

5. Die Integrität der Zelle steht in umgekehrtem Verhältnis zur Pigmentabfuhr.

Das Verhalten der Chromatophoren bei Röntgenbestrahlung.

Im Anschluß an die Verhältnisse der Lichtwirkung wollen wir noch kurz den Einfluß der Röntgenstrahlen ins Auge fassen. Die Wirkung der Röntgenstrahlen zeigt mit derjenigen der Lichtstrahlen eine gewisse, auf der physikalischen Verwandtschaft beider Strahlungen beruhende Ähnlichkeit. Allein der Unterschied ist doch ein großer und dadurch bedingt, daß die Wirkung der Röntgenstrahlen wie beim Radium eine viel tiefgreifendere und anhaltendere ist und darum Veränderungen zur Folge hat, welche selbst nach sehr langer Zeit noch einen gewissen pathologischen Zustand am Reaktionsorte verraten. Wir haben schon bei Anlaß der Depigmentierungsvorgänge nach Radiumbestrahlung gesehen, daß bei ihr eine außerordentlich starke Vermehrung der Chromatophoren stattfindet, eine Vermehrung, die im Vergleich zu anderen Pigmentierungs- und Depigmentierungsprozessen ihresgleichen sucht. Dasselbe ist auch bei der Röntgenreaktion der Fall.

1. Fall. Pat. H. P.: Bestrahlung eines Aknekeloids im Nacken. 14 Tage nach der Bestrahlung tritt eine diffuse Rötung und Schwellung im Bereiche des Bestrahlungsfeldes auf.

Excision am Rande des Bestrahlungsfeldes mit Einschluß nicht bestrahlter Haut.

Histologie: Nicht bestrahlte Haut. In der Epidermis mittlerer Pigmentgehalt. Dopareaktion kräftig. Spärliche Chromatophoren in der Tiefe.

Bestrahlte Haut: Epidermis verbreitert, Zellen angeschwollen, einzelne vakuolisiert, Färbbarkeit herabgesetzt; im ganzen noch relativ wenig hervortretende Veränderungen. Pigmentgehalt sehr spärlich, Dopareaktion schwach positiv, schwächer als in der nicht bestrahlten Haut. Im Papillarkörper leichtes Ödem und auffallend reichlich Chromatophoren, deren Menge diejenige der normalen Haut um das Mehrfache übertrifft. Eisenreaktion negativ.

Silberreaktion nur in vereinzelten Granula positiv, in den übrigen schwach positiv bis negativ.

Der vorliegende Fall entspricht einem relativ frühen Zustand im Reaktionsablauf. Die klinischen Erscheinungen sind erst seit einem

Tage deutlich aufgetreten. Trotzdem sprechen die histologischen Veränderungen dafür, daß wohl schon länger diskrete Veränderungen an den Zellen bestanden haben müssen. Der Pigmentgehalt der Epidermis ist ein relativ spärlicher, die Dopareaktion ist am Erlöschen. Am auffallendsten ist die starke Vermehrung der Chromatophoren, welche anzeigt, daß schon seit einiger Zeit eine Zellalteration in den Epidermiszellen besteht, als deren Folge eine vermehrte Abgabe von Pigment an die Cutis stattgefunden hat.

2. Fall. A. P.: Röntgenbestrahlung eines normalen Hautfeldes am linken Oberschenkel. In der Folge Erythem mit anschließender Pigmentierung. Nach zwei Jahren besteht noch immer ein bräunlicher Pigmentfleck. Excision.

Histologie: Epidermis noch ziemlich kräftig pigmentiert, von normaler Breite, mit anscheinend normalen Zellen. In der Cutis auffallend zahlreiche, kräftig pigmentierte Chromatophoren, viel reichlicher als man es dem Pigmentgehalt der Epidermis nach erwarten würde. In der angrenzenden normalen Haut findet sich in der Epidermis nur spärlich, in der Cutis fast gar kein Pigment.

Dieser Fall beweist, daß auch Jahre nach der Bestrahlung die Integrität der Epidermiszellen noch nicht hergestellt ist, was sich sowohl in der noch immer erhöhten Bildung als auch in der vermehrten Abgabe von Pigment dokumentiert.

3. Fall. B.: Röntgenbestrahlung der Kinngegend wegen Tumor. Im Anschluß daran Radiodermatitis mit totalem Haarausfall. Excision mehrere Monate nach der Bestrahlung.

Histologie: Epidermis verschmälert, deutlich atrophisch, in der Basalschicht ziemlich kräftig pigmentiert. In der Cutis liegen sehr zahlreiche Chromatophoren mit reichlichem Pigment. In den Schnitten fallen eigentümliche, herdförmige, massive Pigmenteinlagerungen in der Tiefe der Cutis auf. Es handelt sich um infiltratartige Haufen pigmentierter Bindegewebszellen, welche die letzten völlig pigmentfreien Überreste der epithelialen Haarbälge umgeben. Das Pigment in den Zellen ist z. T. schollig, z. T. stäbchenförmig.

Silberreaktion: Fast in allen Pigmentkörnern stark positiv.

Dopareaktion: In der Epidermis positiv, an allen übrigen Orten negativ.

Ich könnte noch eine Reihe von ähnlichen Beispielen anführen, doch würde das nur zu Wiederholungen führen. Sie alle ergeben, daß durch die Röntgenbestrahlung nicht nur eine Steigerung der Pigmentbildung angeregt wird, sondern daß sich stets damit eine abnorme Vermehrung der Pigmentabgabe verbindet, welche zu einer für die Röntgenhaut geradezu charakteristischen intensiven und sehr lang andauernden Chromatophorenpigmentierung führt.

Der Pigmentabfluß ist aber nichts anderes als der Ausdruck einer erhöhten, auf der Strahlenschädigung beruhenden Zellinsuffizienz.

Sehr beachtenswert ist der Befund an den atrophischen Haarpapillen des dritten Falles. Hier ist der Übertritt des durch Zerfall der epithelialen Elemente freigewordenen Pigmentes in Zellen des umgebenden Bindegewebes zur Evidenz bewiesen.

Schlußsätze zum zweiten Teil.

Die Gesamtheit der Beobachtungen ergibt für den Zusammenhang zwischen der epidermalen und cutanen Pigmentierung beim Menschen folgende Tatsachen:

1. Im Papillarkörper der menschlichen Haut finden sich nur dort Chromatophoren, wo in der Epidermis Pigment vorhanden ist oder vorhanden war.

2. Bei Pigmentationsvorgängen ist die Pigmentierung der Epidermis stets das Primäre, die Pigmentierung der Cutis folgt ihr in einem Zeitintervall von wechselnder Dauer nach, sie ist nicht obligatorisch und an gewisse Bedingungen geknüpft.

3. Bei Depigmentierungsvorgängen schwindet zuerst das Pigment in der Epidermis, und erst später, oft viel später (Monate oder Jahre) das Pigment in der Cutis. Man stößt darum nicht selten bei Depigmentationsvorgängen (Narben, Vitiligo usw.) auf Bilder, welche nur in der Cutis Pigment zeigen.

4. Die Chromatophorenpigmentierung ist von dem Zustand der pigmentbildenden Epidermiszellen abhängig. Entzündungszustände, schädigende Momente anderer Art (Strahlenwirkung) haben eine oft enorme Vermehrung der Chromatophoren zur Folge.

Wenn wir diese vier Tatsachen zusammenfassen und ihnen als fünfte die spezifische Aufnahmefähigkeit der cutanen Zellen für Pigment an die Seite stellen, dann müssen wir schließen, daß die Chromatophoren des Menschen ihr Pigment durch Phagocytose gewinnen und daß dieses Pigment aus der Epidermis stammt.

Der Vorgang des Pigmentaustrittes aus den Epidermiszellen ist, wie wir schon ausgeführt haben, noch nicht völlig geklärt. Das Aussehen der Chromatophorenganula spricht dafür, daß das Melanin von den Bindegewebszellen in gelöstem Zustande aufgenommen wird.

Wenn wir nach den Ursachen der Pigmentabfuhr aus der Epidermis fragen, so tritt uns fast in allen Beobachtungen das Moment einer Zellschädigung entgegen; diese kann sich deutlich manifestieren (Zellzerfall, Vakuolisierung, Ödem usw.) oder auch verborgen sein (Vitiligo, Leukoderm).

Mit dieser Zellschädigung verbindet sich die Vorstellung einer Insuffizienz der Epidermiszellen für Pigmentretention. Daß eine normale pigmenthaltige Zelle ihres Pigmentes ohne Not verlustig gehen soll, ist wohl kaum anzunehmen. Wir können unter kräftig pigmentierter Epidermis keine oder nur ganz vereinzelte Chromatophoren

antreffen; ich erinnere an den mit Quarzlampe bestrahlten Fall. Gerade dieser Fall beweist, daß intensive Pigmentierungs- und Depigmentierungsvorgänge ohne das Erscheinen von Chromatophoren einhergehen können. Ein Pigmentaustritt findet dabei wohl gar nicht statt. Wenn überhaupt Pigment abgebaut wird, so spielt sich dieser Prozeß in der Epidermiszelle selber ab. Dies möchte ich als den normalen Typus der Depigmentierung ansehen und nicht den Austritt von Pigmentsubstanz.

Dem Pigmentaustritt muß irgendeine Störung im Zellstoffwechsel zugrunde liegen, welche die Durchlaßfähigkeit der Wandung bedingt oder erhöht und damit einen Zustand der Insuffizienz schafft.

Diese Insuffizienz scheint nun allerdings in leichtem Grade den meisten Epidermiszellen eigentümlich zu sein oder wenigstens eine latente Schwäche derselben darzustellen, denn nur so können wir uns das fast regelmäßige Vorkommen von Chromatophoren sozusagen an allen Stellen der menschlichen Haut erklären. Es müssen dabei sehr große individuelle und vielleicht auch örtliche Schwankungen vorkommen.

Aber auch bei der scheinbar in normaler Haut angetroffenen Chromatophorenpigmentierung, z. B. am Nacken, Achselfalten, Praeputium, müssen wir trotzdem in erster Linie an äußere schädigende Momente denken. Diese sind in mechanischen (Druck, Reibung, Zerrung), aktinischen (Sonne) oder anderen Traumen zu suchen. Anhaltspunkte dafür sind fast überall vorhanden. Ich möchte darum den Satz aufstellen:

Die Chromatophoren der menschlichen Haut sind die Folge einer Pigmentinsuffizienz der Epidermiszellen. Die Pigmentinsuffizienz ist die Äußerung einer Zellschädigung oder einer Degeneration.

Mit der Annahme, daß die Chromatophorenpigmentierung quasi einen pathologischen Vorgang darstellt, ist die Vorstellung unvereinbar, daß die Pigmentabfuhr aus der Epidermis eine Art Regulationsmechanismus im Pigmentstoffwechsel darstellt, wie das mehrere Autoren (Post, Wieting und Hamdi u. a.) annehmen. Es wäre auch schwer, eine logische Deutung dafür zu finden. Auch der Begriff der Depigmentierung darf nicht als etwas Aktives betrachtet werden, wie das u. a. Meirowsky und seine Schüler tun. Die Depigmentierung ist ein passiver Vorgang, welcher eigentlich in jeder Haut dauernd vor sich geht. Daß der Pigmentgehalt trotzdem nicht abnimmt, ist der schöpferischen Tätigkeit der Oxydase zu verdanken. Sobald diese erlischt, verschwindet auch das Pigment. Darin liegt allein das Wesen der Depigmentierung. Die Abwanderung von Pigment nach der Cutis muß auch im Depigmentationsprozeß als die Äußerung eines abnormen

Vorganges betrachtet werden, der beispielsweise bei den meisten Tieren nie beobachtet wird.

Auch für die Annahme eines mit Lokomotion der Zellen verbundenen aktiven Abtransportes des Pigmentes von der Oberfläche nach der Tiefe, sind nicht die geringsten Beweise vorhanden. Die stärkere Pigmentierung der oberflächlichen Bindegewebszellen erklärt sich daraus, daß sie gegenüber dem aus der Epidermis austretenden Pigment eine Vorzugsstellung einnehmen. Die tieferen Bindegewebszellen erhalten nur das Pigment, was die oberen durchgelassen haben. Es scheint, daß es nur bei intensiver Pigmentabgabe aus der Epidermis dazu kommt.

III. Die Pigmentverhältnisse im menschlichen Haarbalg.

Bisher wurden ausschließlich die Verhältnisse an der Epidermis-Cutisgrenze ins Auge gefaßt. Die Pigmentverhältnisse im Haarbalge erfordern eine gesonderte Betrachtung, da hier besondere Faktoren maßgebend sind, welche ein in gewissen Punkten abweichendes Verhalten in der Pigmentverteilung zur Folge haben.

Der Ort, an welchem das epitheliale Pigment der Haare entsteht, ist die Matrix des Haarbulbus. Dafür sprechen eine Reihe einwandfreier morphologischer Untersuchungen älterer Autoren, unter ihnen vor allem die von Jarisch und Schwalbe, dafür spricht auch der positive Ausfall der Dopareaktion (Bloch). Die seinerzeit von Ehrmann vertretene Anschauung, daß das Pigment aus der cutanen Papille durch Einwanderung ihrer Zellen in die Haarmatrix stammt, muß heute als widerlegt gelten. Ich trete auf diese Streitfrage an dieser Stelle gar nicht mehr ein.

Ich habe schon eingangs darauf hingewiesen, daß die Angaben Ehrmanns über die Pigmentierung der Haarpapillen bei mehreren Autoren Widerspruch gefunden haben, und daß z. B. Jarisch im Gegensatz zu Ehrmann nur in Ausnahmefällen Pigment in den Haarpapillen angetroffen haben will. Diese Differenzen in den Angaben der Autoren und die Wichtigkeit der daraus hervorgehenden Schlüsse veranlaßten mich, zur eigenen Orientierung die Frage nachzuprüfen. Ich erwähne, daß bereits Bloch in seiner Arbeit über die Entwicklung des Haarpigments die Pigmentverhältnisse in ausführlicher Weise behandelt hat. Trotzdem möchte ich in aller Kürze die eigenen Beobachtungen mitteilen, weil sie in erster Linie auf das Verhalten der Haarpapillen gerichtet waren. Ich unterlasse es, auf die Verhältnisse der Dopareaktion einzugehen, da sich darin meine Beobachtungen mit denen von Bloch vollständig decken. Ich möchte nur betonen, daß die Pigmentzellen im bindegeweblichen Anteil der Haare stets negativ reagiert haben.

Die Pigmentierung der menschlichen Haarpapille.

Neugeborener (Frühgeburt im 9. Monat).

Normale Kopfhaut mit einer reichlichen Menge von Haaren, von denen einzelne pigmentlos, andere braun pigmentiert sind. In der Epidermis fleckweise Pigmentierung. Im Papillarkörper liegen an derselben Stelle einzelne pigmentarme, aber äußerst charakteristische Chromatophoren, nicht selten in der Nähe von kleineren Gefäßen. Das Pigment in der Epidermis staubförmig, in der Cutis globös.

Die Haare sind zum Teil pigmentlos, zum Teil kräftig pigmentiert. Das Pigment liegt besonders in der Matrix in verästelten Zellen. Die Pigmentkörner sind im Gegensatz zur Epidermis sehr distinkt stäbchenförmig.

Die Haarpapillen sind zum Teil pigmenthaltig, zum Teil ganz oder fast ganz pigmentlos. Die pigmentierten Papillen fallen auf durch einen gewissen Grad von Ödematisierung. Auch der zugehörige Haarbulbus ist aufgelockert und zum Teil von der Papille abgelöst. Die Glashaut ist eigentümlich gequollen und verbreitert. Es handelt sich um Anfangsstadien des Kolbenhaares. Stellenweise ist das Haar bereits etwas emporgerückt und hat die Papille nachgezogen. Weitere Stadien des Haarwechsels sind in den Schnitten nicht anzutreffen.

Das Pigment liegt in spindelförmigen Elementen, welche gewöhnlichen Bindegewebszellen gleichen. Die Zellen liegen fast ausschließlich in der Nähe der Papillenoberfläche, seltener weiter in der Tiefe. Das Pigment ist stäbchenförmig, braun oder braungelb und gleicht vollkommen dem Pigment in den Haarbulbi. Es unterscheidet sich demnach wesentlich von Chromatophorenpigment.

Die Papillen der pigmentlosen Haare sind vollkommen pigmentfrei.

15jähriger Knabe mit blondem Haar.

Epidermis ziemlich reichlich pigmentiert. In der Cutis auffallend viele typische Chromatophoren. In den Haarwurzeln reichliche Mengen eines winzigen stäbchenförmigen Pigmentes. In den Papillen nur sehr wenig bzw. gar kein Pigment. Reichlich pigmentiert ist bloß die Papille eines Kolbenhaares, von der sich der Bulbus soeben losgelöst hat. Das Pigment liegt fast ausschließlich im oberen Papillenpol in kleinen spindelförmigen Zellen.

21jähriger Mann mit braunem Haar.

Epidermis enthält nur sehr spärliches Pigment. Auffallend reichlich ist im Gegensatz dazu der Pigmentgehalt der Chromatophoren, die außerordentlich charakteristisch sind. Haare ziemlich pigmentreich. Pigment feinkörnig stäbchenförmig.

In den Papillen normaler Haare finden sich nur Spuren von Pigment, viele Papillen sind pigmentfrei. Einen reichlicheren Pigmentgehalt weisen die Papillen der Kolbenhaare auf, die sich vereinzelt in den Schnitten finden. Das Pigment liegt in den Bindegewebszellen der Papillen stäbchenförmig wie im Bulbus; wo man bei flüchtiger Betrachtung schollenförmiges Pigment zu sehen glaubt, erweist sich dieser Befund als eine Täuschung, indem dicht zusammengesinterte Häufchen kleiner stäbchenförmiger Pigmentelemente vorliegen. Pigmentkörnchen finden sich auch in den atrophischen Papillen abgeworfener Haare.

45jähriger Mann mit braunem Haar.

Braun pigmentierte fast haarlose Glatze mit spärlichen braunen Haaren. In der Epidermis liegt reichlich Pigment, in der Cutis finden sich spärliche Chromatophoren, nur stellenweise sind sie reichlicher.

Die normalen braunen Haare besitzen eine pigmentlose Papille, auffallend ist die relativ große Zahl von Kolbenhaaren in den Schnitten als Ausdruck eines

verstärkten Haarausfalles. Man erkennt dabei den atrophischen verhornenden Haarbulbus, dessen Pigment teilweise gehäuft in klumpigen Zellen liegt und an seinem unteren Ende die atrophische in die Höhe gezogene Papille. In den Papillen der Kolbenhaare liegt fast durchweg auffallend reichlich Pigment in spindeiligen Elementen. Das Pigment ist ausschließlich stäbchenförmig.

65jährige Frau mit weißen und grauen Haaren.

Epidermis kräftig pigmentiert. Im Papillarkörper und auch in den oberen Schichten des Stratum reticulare ziemlich zahlreiche Chromatophoren mit blassem Pigment. Die meisten liegen in der Nachbarschaft kleinerer Gefäße.

Die pigmenthaltigen Haare besitzen eine noch sehr kräftig pigmentierte Wurzel. Auffallend ist die reichliche Zahl von Pigmentzellen nicht nur in den Papillen der grauen Haare, sondern auch in der näheren und weiteren Umgebung derselben. Das Pigment dieser Zellen entspricht morphologisch nicht demjenigen des epithelialen Anteiles der Haare. Es ist gelblich-bräunlich und ausgesprochen schollig-globös, wie in den Chromatophoren des Papillarkörpers. Die pigmentführenden Zellen gleichen ihrem Aussehen nach gewöhnlichen Bindegewebszellen. Die Pigmentierung der Haarpapillen zeigt keine Beziehungen zum Haarwechsel. Kolbenhaare sind in den Schnitten nirgends anzutreffen.

Die Papillen der weißen Haare sind pigmentlos.

73jähriger Mann mit weißen und grauen Haaren.

Epidermis schwach pigmentiert. In der Cutis finden sich reichlich Chromatophoren. An den Haaren lassen sich folgende Bilder unterscheiden:

1. Mäßig stark pigmentierte Haarbulbi mit ziemlich reichlich pigmentierten Papillen. Das Pigment liegt in kleinen spindelförmigen Zellen und zwar nicht nur in der Papille selbst, sondern auch in der näheren und sogar weiteren Umgebung der Papillenbasis. Nicht selten bildet es von der Papillenspitze ausgehend eine Straße, welche nach der Papillenbasis hinzieht und von dort nach allen Seiten hin ausstrahlt. Man findet selbst auf größerer Distanz von der Papille noch vereinzelte Pigmentkörner, selbst in Zellen des subcutanen Fettgewebes. Die Pigmentkörner in den Bindegewebszellen sind zum Teil schollenförmig, zum Teil stäbchenförmig und entsprechen demnach sowohl den Elementen des Haarbulbus als auch den Granula in den Chromatophoren. Besonders die in größerer Entfernung von der Papille liegenden Pigmentzellen enthalten das Pigment ausschließlich in Schollenform.

2. Haare mit pigmentlosen Haarbulbi. Papille immer noch spärlich oder reichlicher pigmentiert, Pigment zumeist in globöser Form. Auffallend reichlich ist die Pigmentierung des umgebenden Fettgewebes; um einzelne Haare findet sich das globöse Pigment in fast allen Fettzellen.

In einem der Schnitte befindet sich ein in Verhornung begriffenes noch schwach pigmentiertes Kolbenhaar, dessen atrophische in die Höhe gezogene Papille reichlich Pigment enthält.

82jährige Frau mit grauschwarzen und weißen Haaren.

In der Epidermis nur noch Spuren von Pigment; schwache Dopareaktion. Im Papillarkörper außerordentlich reichlich Chromatophoren bis hinab auf die Höhe der Talgdrüsen.

Man findet, wie im vorhergehenden Fall, pigmentierte und nichtpigmentierte Haarbulbi. In bezug auf die Pigmentverhältnisse der Haarpapille ergeben sich drei charakteristische Zustandsbilder:

1. Bulbus pigmentiert, Papille ebenfalls kräftig pigmentiert.
2. Bulbus pigmentlos (zuweilen noch Andeutungen positiver Dopareaktion), Papille reichlich pigmentiert.

3. Bulbus pigmentlos, Dopareaktion negativ. Papille ebenfalls pigmentlos.

Im Gegensatz zu den vorhergehenden Fällen seniler Haare enthält die Papille fast ausschließlich stäbchenförmiges Pigment; außerdem vermißt man fast vollständig das in die Umgebung der Papille ausgestreute Pigment. Es finden sich bei sorgfältiger Nachforschung nur ganz vereinzelte disseminierte Pigmentkörnchen.

Zusammenfassung.

Die bindegewebliche Papille der Haare wird in den meisten Haaren pigmentfrei gefunden. Eine Pigmentierung kommt zustande:

1. durch den Vorgang des Haarwechsels,
2. beim Ergrauen der Haare.

Beim Haarwechsel tritt das Pigment in jenem Zeitpunkt auf, in welchem sich der Haarbulbus von der bindegeweblichen Papille löst und als Kolbenhaar in die Höhe rückt. In späteren Stadien findet man immer noch mehr oder weniger reichlich Pigment in der atrophischen Papille. Die Papille des Papillenhaares ist entweder vollkommen pigmentfrei oder enthält nur Spuren von Pigment, welche sich der Wahrnehmung leicht entziehen.

Der intensive Haarwechsel zur Zeit der Geburt hat zur Folge, daß gerade in den Papillen des Neugeborenen relativ reichlich und häufig Pigment angetroffen wird, während man es später nur noch viel seltener antrifft.

Sehr beträchtlich ist die Pigmentierung der Papille beim ergrauen den Haar. Sie beschränkt sich dabei häufig nicht auf die Papille, sondern greift auch auf das benachbarte Bindegewebe über, in welchem die Haarpapillen liegen. Sehr häufig steht diese cutane Pigmentaussaat in einem fast paradoxen Verhältnis zum Pigmentgehalt des Haarbulbus. Man beobachtet nicht selten fast vollständig pigmentfreie Bulbi mit kräftig pigmentierter Papille. In ganz extremen Fällen ist der Bulbus vollständig pigmentfrei und nur in der Papille liegt noch etwas Pigment.

Die Dopareaktion ist in der pigmenthaltigen Matrix der Haarbulbi positiv, in den Pigmentzellen der Haarpapillen stets negativ.

Was die Form der pigmentführenden Zellen anbelangt, so ist dieselbe fast durchweg spindelig, selten verzweigt, und gleicht vollkommen denjenigen der übrigen Bindegewebszellen in der Papille; nicht im entferntesten ist es möglich, sie morphologisch mit dem äußerst charakteristischen Melanoblasten des Haarbulbus zu vergleichen.

Einen auffallenden Befund ergibt das Studium der einzelnen Pigmentgranula in den Pigmentzellen der Haarpapillen. Ich möchte zunächst darauf hinweisen, daß das epitheliale Pigment in den Haarbulbi

morphologisch durchaus nicht dem Pigment in der Epidermis gleicht, sondern sich von ihm durch die distinkte Form seiner Körner unterscheidet. Dieselben stellen zumeist ganz kleine, scharf begrenzte, kurzstäbchenförmige Gebilde dar, welche im allgemeinen in einem Haar bzw. in sämtlichen Haaren derselben Haut vollständig gleich entwickelt sind und bis in die Haarspitze hinein ihre Form beibehalten. Die Farbe dieser Körner ist sehr wechselnd, entsprechend der Farbe der Haare und schwankt von einem Hellgelblichbraun bis zu einem tiefen Braunschwarz.

Das Pigment in der Haarpapille entspricht nun morphologisch z. T. fast vollkommen dem soeben Geschilderten, d. h. es ist auch stäbchenförmig. Die Stäbchen liegen zerstreut in den Zellen, oder sie treten zu kleinen Schollen zusammen, welche dann den Eindruck von rundlichen Körnern erwecken können. Neben diesem stäbchenförmigen Pigment findet sich aber auch eine zweite globoide schollige Form, welche morphologisch mehr oder weniger vollständig dem Pigment der cutanen Chromatophoren entspricht. Das Vorkommen dieser beiden auffallend verschiedenen Pigmentarten ist nun insofern gesetzmäßig geregelt, als sich die Pigmentstäbchen fast ausschließlich beim Haarwechsel, die runden Pigmentschollen fast ausschließlich in ergrauenden Haaren vorfinden.

Diese Erscheinung ist nicht ohne Bedeutung für die Erklärung der Pigmentvorgänge.

Die beim Haarwechsel in cutanen Zellen der Papillen auftretenden Stäbchen stellen nichts anderes dar, als die bei der Loslösung des Bulbus von seiner Unterlage aus zerfallenden Zellen freiwerdenden Pigmentkörner. Dieselben gelangen in die Gewebslymphe und werden aus dieser in unverändertem Zustande von den Bindegewebszellen phagocytiert. Anders im ergrauenden Haar. Hier erklärt sich das Auftreten des scholligen Pigmentes nicht im Freiwerden und in der Phagocytose fertiger Granula, sondern im Auftreten und in der Aufnahme gelösten Melanins, welches seine Herkunft einer Insuffizienz der senilen atrophischen Matrixzellen verdankt.

Warum im Haar im Gegensatz zur Epidermis unter normalen bzw. scheinbar normalen Verhältnissen kein Pigment aus den Bulbuszellen austritt, läßt sich vielleicht folgendermaßen erklären:

Es besteht kein Zweifel, daß die charakteristische Stäbchenform des Pigmentes in den Haarzellen im Gegensatz zu den uncharakteristischen staubförmigen Pigmentkörnern der Epidermis auf gewisse Unterschiede in der Natur beider Pigmentgranula hindeuten. Ich möchte das stäbchenförmige Pigment der Haare, welches noch an vielen andern Orten, so in der Haut vieler Tiere vorkommt, mit dem kugelförmigen Pigment der Augen als geformte Pigmente dem ungeformten Pigment

der menschlichen Epidermis gegenüberstellen. Die geformten Pigmente zeichnen sich aus durch scharfe Konturen und eine charakteristische, gesetzmäßige Gestalt. Die Unterscheidung ist in bezug auf die Frage des Pigmentaustritts nicht ohne Wert, denn die Beobachtung hat gezeigt, daß bei geformten Pigmenten Chromatophoren selten sind oder vollständig fehlen (siehe Meerschweinchenhaut); wo sie aber angetroffen werden, da enthalten sie das Pigment in unveränderter Gestalt, d. h. so wie es in der Epidermis angetroffen wird, nicht tropfig. Dieses muß demnach als ungelöster Fremdkörper phagocytiert worden sein. Seinem Austritt aus den epithelialen Zellen liegt anscheinend als eine *conditio sine qua non* die Zertrümmerung der Zelle zugrunde (Haarwechsel), während eine Abgabe gelösten Pigmentes nicht stattfindet.

Das Auftreten von Chromatophoren mit scholligem Pigment im ergrauenden Haar beweist, daß durch die Altersatrophie die Pigmentverhältnisse ihr charakteristisches Gepräge verloren haben und sich denjenigen des Mutterorganes, aus welchem das Haar hervorgeht, nähern.

Ein weiterer Grund für die geringe Neigung zur Chromatophorenbildung ist auch in den besonderen anatomischen Verhältnissen zu suchen.

Während die Epidermis als Deckorgan allen äußeren Schädigungen in vollem Maße preisgegeben ist, liegt die Haarwurzel sicher eingebettet in das tiefe cutane und subcutane Bindegewebe. Wenn wir einerseits bei der Epidermis das Moment der Zellschädigung für das Zustandekommen der cutanen Pigmentierung in den Vordergrund stellen mußten, so ist es gerade der Mangel an zellschädigenden Faktoren, welcher für das Ausbleiben der cutanen Pigmentierung in den Haarpapillen mit verantwortlich gemacht werden muß. Wir werden bei Besprechung der Verhältnisse beim Tiere nochmals diese Frage berühren.

Nicht uninteressant ist es, an dieser Stelle an die Befunde einiger Autoren zu erinnern, welche sich mit den obigen vollkommen decken. So hat Schwalbe beim Studium des Farbwechsels winterweißer Tiere nachgewiesen, daß beim Hermelin die Papillen pigmentbildender Papillenhaare vom Sommer stets frei von Pigment sind, während in der Papille des pigmentfreien Kolbenhaares vom Herbst regelmäßig Pigment angetroffen wird. Ehrmann konnte ähnliches am Wiesel nachweisen; auch er fand die Papille des Papillenhaares pigmentfrei, die Papille des Kolbenhaares pigmenthaltig. Ehrmann erklärt diese Bilder damit, daß durch die Veränderungen, welche zur Ablösung der Haare führen, das Einwachsen von Melanoblasten aus der Papille in die Haarmatrix verhindert werde. Die Deutung Ehrmanns läßt sich

angesichts der durch die Dopareaktion geschaffenen Lage (die Chromatophoren der Papillen reagieren negativ) nicht mehr aufrechterhalten. Die Befunde behalten trotzdem ihren Wert, denn sie zeigen, daß auch beim Tier nur durch den Vorgang des Haarwechsels Pigment in die Papille gelangt. Dieses bleibt dort eine Zeitlang liegen und wird auch dann noch angetroffen, wenn die Pigmenttätigkeit in der Haarmatrix längst erloschen ist. In der Papille des intakten pigmenthaltigen Haares liegt kein Pigment. Auch Post findet in den Papillen menschlicher Haare nur ausnahmsweise, in den Papillen des Kaninchens gar kein Pigment. Durch Epilation junger wachsender Haare findet Post neben pigmenthaltigem Detritus (durch Zerstörung des Bulbus) im bindegeweblichen Anteil des Haarschlauches Pigmentballen. Auch diese Beobachtung spricht dafür, daß durch die Zertrümmerung von Zellen bei der Epilation Pigment frei wurde und in die umliegenden Bindegewebszellen hineingelangte.

IV. Vergleichende Pigmentstudien in der Säugetierhaut.

(Die Natur der Mongolenflecke.)

Die bisherigen Betrachtungen haben ausschließlich der menschlichen Haut gegolten. Es liegt nahe, ja es erscheint notwendig, die Frage der Chromatophorenpigmentierung auch in der tierischen Haut, insbesondere beim Säugetier zu verfolgen, dessen Pigmentverhältnisse denjenigen des Menschen in manchen Punkten gleichen. Wir wissen aus den Arbeiten Blochs, daß auch die Pigmentbildung in der Haut von Säugetieren auf der Anwesenheit von Dopaoxydase beruht. Das spricht dafür, daß der Pigmentbildungsprozeß der nämliche ist. Nun ist es eine auffallende Erscheinung, daß die Mehrzahl der Säugetiere in der Cutis gar keine oder nur eine geringe Menge von Chromatophoren besitzen. Die Chromatophorenpigmentierung scheint sogar mehr zu den Ausnahmen als zur Regel zu gehören. Dies läßt darauf schließen, daß in einzelnen Punkten prinzipielle Unterschiede zwischen Tier und Menschen bestehen müssen.

Von Bedeutung ist zweifellos die Behaarung, welche dem Integument nach mancher Richtung hin einen völlig verschiedenen Charakter verleiht. Der Grund kann aber nicht allein darin liegen, denn wir können in der dicht behaarten menschlichen Kopfhaut stets Chromatophoren in zuweilen recht erheblicher Menge finden. Auch in dieser Frage verspricht nur der experimentelle Weg eine rasche und einwandfreie Lösung.

Die Angabe, daß Chromatophoren bei den Säugetieren so selten sind, bezieht sich natürlich auf die den menschlichen Chromatophoren entsprechenden, subepithelialen Pigmentzellen, nicht aber auf jene

besondere Art von Pigmentzellen, welche sich morphologisch und auch ihrer Lage nach prinzipiell davon unterscheiden. Das sind die von Adachi beschriebenen Zellen bei Affen und anderen Tieren (z. B. graue Hausmaus). Sie sind von jenem Autor als eine besondere Art erkannt und den Zellen in den Mongolenflecken beim Menschen gleichgestellt worden. Ich werde am Schlusse der Arbeit diese wichtige, eine funktionelle Einheit bildende Zellgruppe, deren Wesen neulich Bloch durch den Befund der positiven Dopareaktion aufgeklärt hat, besprechen.

Erzeugung von Chromatophoren beim Meerschweinchen.

Die folgenden Untersuchungen beziehen sich auf die Haut des Meerschweinchens, weil bei diesem Tier der Mangel an Chromatophoren mit Ausnahme weniger umschriebener Stellen ein vollständiger ist trotz einer zuweilen kräftigen Pigmentierung der Epidermis.

Ich schicke eine kurze Einleitung über die Pigmentverteilung beim Meerschweinchen voraus. Ich habe die örtlichen Pigmentverhältnisse bei einer großen Zahl von Tieren verschiedener Färbung untersucht und zunächst folgendes festgestellt:

Behaarte Haut. Die normale, dicht behaarte Meerschweinchenhaut enthält keine Chromatophoren. Nur 2 mal bin ich auf vereinzelte Pigmentzellen gestoßen, welche in der Cutis lagen. Die Epidermis zeigt, je nach der Farbe des Tieres, einen wechselnden Grad von Pigment. Beim schwarzen Tier ist die Pigmentierung sehr kräftig. Das Pigment liegt vorwiegend in der Basalschicht, häufig in schönen, dendritischen Melanoblasten. Die höheren Schichten enthalten stets nur eine sehr geringe Menge Pigment. Die Dopareaktion ist meist nur schwach positiv und häufig auf die Melanoblasten beschränkt. Kräftige Reaktionen habe ich in der behaarten Haut nie angetroffen.

Abweichungen von diesem Verhalten zeigen folgende Stellen:

Ohr. Die Ohren des Meerschweinchens sind nur spärlich mit dünnen Haaren besetzt, so daß die Epidermis mehr oder weniger unbedeckt erscheint. In der Epidermis liegt je nach der Färbung des Ohres, mehr oder weniger reichlich Pigment und zwar vorwiegend in der Basalschicht, ganz spärlich auch in höheren Schichten bis hinauf in die Hornschicht. Oft findet man zahlreiche Melanoblasten. Dopareaktion wechselnd, häufig kräftig positiv, besonders in den Melanoblasten. In der Cutis findet sich eine meist wenig erhebliche Anzahl von Pigmentzellen, welche dicht unter der Epidermis liegen. Die Zellen sind spindelförmig oder etwas polymorph und gleichen vollständig den Elementen beim Menschen. Im Gegensatz zu diesen enthalten sie das Pigment in Form kleiner, distinkter Körnchen, welche vollständig den in der Epidermis liegenden Pigmentkörnern gleichen und nur einen etwas helleren Farbenton aufweisen.

Augenlid. Die Augenlider des Meerschweinchens sind ausgezeichnet durch einen etwa 1 mm breiten, völlig haarlosen Lidsaum. In der Nähe des Saumes ist die Behaarung dünn. Bei dunkelhaarigen Tieren ist der Lidrand tiefschwarz gefärbt. Die Pigmentierung der Epidermis eines schwarzhaarigen Tieres ist schon im Bereiche der noch behaarten Haut eine äußerst kräftige. Sie reicht nicht selten bis in die Hornschicht hinauf. Gegen den haarlosen Lidrand nimmt die Intensität zu und erreicht an der Umschlagstelle ihr Maximum. Das conjunctivale Epithelblatt des Lides zeigt eine vom Lidrand nach hinten abnehmende Pigmentierung,

die zuweilen bis auf die Conjunctiva bulbi übergreift. Überall zahlreiche, schöne Melanoblastenfiguren. Dopareaktion kräftig, besonders in den Melanoblasten, die dadurch prächtig zur Darstellung gelangen, am Lidrand bandförmig.

Während im behaarten Teil des Augenlides in den vom Lidrand entferntesten Partien gar keine Chromatophoren liegen, treten sie in der Richtung nach dem Lidrand in zunehmender Menge auf. Die größte, manchmal beträchtliche Menge liegt an der Umschlagsstelle des Lidrandes, während der Lidrand selbst fast vollständig frei erscheint. Bemerkenswert sind mächtige, klumpige Elemente, welche besonders in der Nähe des Lidrandes liegen. Die Dopareaktion ist in den Chromatophoren negativ. Das Chromatophorenpigment wie oben.

Lippe. Unter- und Oberlippe dunkelhaariger Tiere besitzen eine grauschwarze Farbe und tragen nur einen lanugoartigen, feinen Haabesatz. Epidermis kräftig pigmentiert. Dopareaktion kräftig, besonders in Melanoblasten. In der Cutis spärliche Zahl von Chromatophoren.

Scrotum (dunkelhaariges Tier). Die Scrotalhaut dunkelhaariger Tiere ist grauschwarz pigmentiert und trägt einen dünnen, flaumartigen Haabesatz. Die Epidermis enthält reichlich Pigment, besonders basal. Dopareaktion mäßig stark positiv, vorwiegend in Melanoblasten. In der Cutis finden sich sehr spärliche Pigmentzellen, im Schnitt durchschnittlich bloß 2—3 Zellen. Dopareaktion negativ.

Aussehen des Pigmentes. Das Epidermispigment zeigt beim Meerschweinchen eine viel distinktere Form wie beim Menschen. Man findet zumeist außerordentlich scharf begrenzte, rundliche Körnchen und Stäbchen, die größer sind als die verwaschenen staubartigen Körnchen beim Menschen. Die Farbe variiert zwischen Braun und Dunkelbraunschwarz.

Das Cutispigment ist von demjenigen der menschlichen Chromatophoren morphologisch vollkommen verschieden. Es wird gebildet durch distinkte kleine Granula von genau demselben Aussehen und derselben Farbe wie die Granula in der Epidermis. Verglichen mit den Pigmentkörnern der menschlichen Chromatophoren sind sie kleiner, schärfer begrenzt und dunkler in der Farbe. Neben dieser Form findet man sehr viel seltener auch gröbere, globoide Elemente wie beim Menschen.

Haare: Der epitheliale Anteil pigmentierter Haarfollikel enthält das Pigment wie beim Menschen in Form kleiner, distinkter, kurzer, plumper Stäbchen und Körnchen. Das Pigment liegt in den Zellen der Matrix, im Haarschaft und in der Basalschicht der äußeren Wurzelscheide, häufig in prächtigen, korb-förmigen, den Bulbus umspinnenden Melanoblasten. Die Farbe der Körner variiert zwischen Hellgelb und Tiefschwarz. Dopareaktion wechselnd schwach bis kräftig positiv.

In dem bindegeweblichen Anteil der Haare (Haarzwiebel und Follikelhülle) findet sich fast nie Pigment. Nach sorgfältigem Durchmusterh von zahlreichen Schnitten konnte ich nur eine ganz geringe Zahl pigmentierte Papillen finden. Zuweilen handelt es sich um atrophische Papillen von Kolbenhaaren.

Resümieren wir die Befunde kurz, so haben wir in der dicht behaarten Haut und in der Mehrzahl der Haarpapillen keine Chromatophoren. Diese treten nur dort auf, wo die Haare locker stehen (Ohr, Lippe, Scrotum) oder gänzlich fehlen (Lidrand). An letzterem Ort (Lidrand) findet man sie am reichlichsten.

Dieses zweifellos gesetzmäßige Verhalten spricht dafür, daß Behaarung und Chromatophorengehalt in einem umgekehrten Verhältnis zueinander stehen.

Wo die Haare dicht stehen, da fehlen die Chromatophoren, wo die Haare fehlen, da liegen sie am reichlichsten.

Der experimentelle Weg ist dadurch gegeben: Durch Entfernung der Haare an den behaarten Stellen und Belichtung der darunterliegenden Haut muß es möglich sein, das Auftreten von Chromatophoren zu veranlassen.

Dies ist der Weg, den schon Grund, Hellmich, Meirowsky und Meyer bei ihren Studien über Pigmentbildung eingeschlagen haben. Der leitende Gedanke war auch bei ihnen, Hautstellen, die sonst unter dem Haarkleide der Einwirkung der Sonnenstrahlen entzogen waren, durch Entfernung der Haare der freien Lichtwirkung auszusetzen (Meirowsky).

Grund rasierte die Haut nicht albinotischer Kaninchen, die vollständig hell aussah, und setzte sie tagelang dem Sonnenlicht aus. Schon nach 5—6 Tagen trat eine Dunkelung der Haut auf, die mit der Zeit noch erheblich zunahm. Die Pigmentierung erfolgte histologisch ausschließlich in Zellen der Epidermis. Die Cutis blieb dauernd pigmentfrei bis auf vereinzelte winzige dunkle Körnchen zwischen den Bindegewebszellen, die wegen ihrer enormen Seltenheit praktisch nicht in Frage zu kommen schienen.

Im Anschluß an Röntgenbestrahlung fand sich vom 10. bis 14. Tage an Pigment auch in der Cutis und zwar an Zellen gebunden, die den Charakter gewöhnlicher Bindegewebszellen hatten. Grund sagt darüber wörtlich folgendes: „Ob dieses Pigment einfach den degenerierten epithelialen Elementen entstammt und von Wanderzellen aufgenommen worden ist, oder ob es wirklich in der Cutis neugebildet ist, will ich dahingestellt sein lassen. Jedenfalls aber tritt es stets viel später auf als die Epidermispigmentierung.“ In seinen Schlußfolgerungen geht Grund über diese Befunde, die ihm unklar erscheinen, vollständig hinweg.

Hellmich hat auf Veranlassung Meirowskys die Versuche Grunds mit Sonnenbelichtung nachgeprüft und bis in alle Einzelheiten bestätigt gefunden. Nach seinen Mitteilungen blieb die Cutis während der ganzen Dauer der Beobachtung pigmentfrei.

In einer speziell auf das Studium des Abtransportes von Pigment gerichteten Arbeit konnte Meirowsky an der sonnenbelichteten Kaninchenhaut nachweisen, daß der Mechanismus der Verlagerung des Pigmentes aus der Epidermis in die Cutis in der Hauptsache auf dem Wege der Lymphbahnen erfolgt. Morphologisch unverändertes Pigment lag massenhaft in den Lymphspalten der Cutis und wurde auf diesem Wege in die Lymphdrüsen abtransportiert. Eine Vermehrung der Chromatophoren war Meirowsky nicht aufgefallen.

In neuerer Zeit hat Meyer, auch ein Schüler Meirowskys, diese Versuche wiederholt. Er setzte rasierte Kaninchenhaut 10 Tage lang der Sonnenbelichtung aus, entzog nachher die Tiere dem Sonnenlicht und ließ die Haare wieder wachsen. In mehrtägigen Abständen wurde der nun einsetzende Depigmentierungsprozeß verfolgt. Seine Befunde decken sich mit denen von Meirowsky. Auch er konnte sowohl in Lymphspalten als auch in den zugehörigen Lymphdrüsen Pigment nachweisen. Die pigmentierten Cutiszellen verhielten sich passiv. Selbst zur Zeit der stärksten Pigmentwanderung war keine Vermehrung pigmentbeladener Cutiszellen wahrzunehmen.

Sämtliche Autoren kommen demnach bei ihren Versuchen zum Resultat, daß eine Beteiligung der Cutiszellen an den Pigmentvorgängen der Epidermis nicht stattfindet, wohl aber wird über einen Abtransport von Pigment auf dem Wege der Lymphbahnen bis in die Lymphdrüsen berichtet.

Ich gehe nun zur Mitteilung der eigenen Versuche über.

1. Erzeugung von Chromatophoren in der behaarten Meerschweinchenhaut durch Belichtung.

Da die Versuche im Winter begonnen wurden, so bediente ich mich, statt die Tiere der Sonne auszusetzen, der Kromayerschen Quarzlampe. Es wurde dabei ein runder, etwa talergroßer Fleck auf der Rückenhaut ausrasiert und monatelang derart bestrahlt, daß im allgemeinen stärkere Reaktionen nicht auftraten. Die übrige Haut wurde dabei sorgfältig mit einer Maske geschützt. Die Haut zeigte bei dieser Bestrahlung eine zunehmende Dunkelung, die bei schwarzhaarigen Tieren sich bis zu einem tief grauschwarzen Farbenton steigerte.

Tier Nr. 299: Behaarung auf dem Rücken schwarzbraun. Haut blaß grau-braun mit deutlicher Follikelzeichnung. Bestrahlung täglich 2 Minuten bei 5—2 cm Distanz. Nach 6 Monaten erscheinen die bestrahlten Hautstellen dunkelgrauschwarz. Excision bestrahlter und nichtbestrahlter Haut.

1. Unbestrahlte Haut: Die Epidermis zeigt einen mittleren Pigmentgehalt. Vereinzelte Melanoblasten. Dopareaktion schwach positiv.

Cutis: In der Cutis finden sich keine Chromatophoren. Vereinzelte regellos zerstreute Körner machen den Eindruck von Kunstprodukten durch mechanische Verschleppung beim Schneiden. In den unfixierten Gefrierschnitten sind aus begreiflichen Gründen solche Erscheinungen zahlreicher als in Paraffinschnitten. Ich habe darum außer für die Dopareaktion zur Untersuchung ausschließlich Paraffinschnitte verwendet.

2. Bestrahlte Haut: Der Pigmentgehalt in der Epidermis ist gegenüber der unbestrahlten Haut stark vermehrt, auch die höheren Zellagen und das Stratum corneum sind dicht mit Pigmentkörnern durchsetzt. Die Melanoblasten treten in der gleichmäßig pigmentierten Basalschicht zurück. In der Cutis fällt sofort ein neues Element auf, das sind Pigmentzellen, welche nach Form und Lagerung durchaus an die menschlichen Chromatophoren erinnern. Die Zellen sind bald länglich spindelförmig, bald mehr klumpig, meist aber ganz polymorph, zuweilen mit einigen unregelmäßigen Fortsätzen versehen. Ihr Kern ist relativ klein, chromatinarm, nicht selten durch das Pigment verdeckt. Ihr morphologisches Aussehen läßt keinen Zweifel zu, daß sie den übrigen, nicht pigmentierten Elementen der Cutis gleichzustellen sind, von denen sie sich, abgesehen von ihrem Pigmentgehalt, in nichts unterscheiden und nicht etwa Leukocyten darstellen. Die Pigmentzellen sind am reichlichsten in der obersten, der Epidermis benachbarten Lage des bindegeweblichen Reticulums. Besonders häufig liegen sie in der Umgebung von Abgangsstellen der Haarfollikel. In abnehmender Menge trifft man sie auch in etwas tieferen Schichten an, nicht selten in der Nähe kleinerer Gefäße. Die Endothelien selbst führen nie Pigment. In Lymphräumen oder Lymphgefäßen liegendes Pigment konnte ich mit Sicherheit nicht feststellen. Jedenfalls handelt es sich nur um vereinzelte Körnchen, die ich häufig in den Gewebsspalten beobachten konnte, nie aber um vollständige Pigmentausgüsse, wie sie beispielsweise Meyer in seinen Abbildungen wiedergibt. Das Pigment ist morphologisch mit dem Epidermispigment vollständig identisch. Es besteht wie jenes aus kleinen distinkten, rundlichen oder kurz stäbchenförmigen Granula. Ihre Farbe ist um eine Nuance heller, mehr braun anstatt schwarzbraun, als ob eine leichte Auslaugung stattgefunden hätte. Durch Argent. nitric. wird epitheliales und cutanes Pigment intensiv geschwärzt.

Dopareaktion: Die Reaktion ist in der Basalschicht der Epidermis und in den Haarbulbi kräftig positiv. In den Pigmentzellen der Cutis ist die Reaktion völlig negativ, so daß diese Zellen gerade im Reaktionsbilde als besondere Elemente deutlich hervortreten.

Bestrahlte Haut 4 Wochen nach der Bestrahlung. Die Haare sind bereits nachgewachsen. Die Haut ist grau pigmentiert. Pigmentgehalt in der Epidermis schon stark zurückgegangen, sogar unter denjenigen der nicht bestrahlten Haut. In der Cutis liegen noch eine Anzahl typischer Chromatophoren. Manche Zellen enthalten nur noch ganz vereinzelte Körner, ein stärkerer Pigmentgehalt ist seltener.

Tier Nr. 105, schwarz behaart, Haut hellgrau, Bestrahlung $2\frac{1}{2}$ Monate lang mit der Quarzlampe. Die bestrahlte Haut beim Abschluß der Behandlung schiefergrau.

1. Unbestrahlte Haut: Epidermis relativ kräftig pigmentiert, in der Cutis keine Chromatophoren, Dopareaktion schwach positiv.

2. Bestrahlte Haut: Epidermis sehr kräftig bis in die Hornschicht hinein pigmentiert. Cutis: In der Nähe der Epidermis liegt eine wechselnde, im ganzen spärliche Zahl von Chromatophoren. Es handelt sich wiederum ganz zweifellos um zellige Elemente, die sich deutlich als solche in den gefärbten Schnitten darstellen, Bilder, welche als Pigmentausgüsse angesprochen werden könnten, werden vollständig vermißt. Die Verhältnisse sind im übrigen vollständig gleich wie bei Tier 299.

Dopareaktion in der Basalschicht der Epidermis kräftig positiv, fast ausschließlich in den Melanoblasten. In den Pigmentzellen der Cutis negativ.

Tier Nr. 48. Behaarung hellbraun, Haut hellgraubraun, Bestrahlung durch 8 Monate hindurch mit der Quarzlampe in 1—2tägigen Intervallen. Die rasierte Haut ist durch die Bestrahlung dunkel graubraun geworden. Ihr Pigmentgehalt ist etwas unregelmäßig, fast fleckförmig. Die nicht bestrahlte Haut ist blaß hellbräunlich.

Unbestrahlte Haut: In der Epidermis sehr spärliches Pigment fast ausschließlich mit prächtigen spinnenförmigen Melanoblasten. In der Cutis keine Spur von Pigment.

Bestrahlte Haut: Der Pigmentgehalt ist gegenüber der unbestrahlten Haut ein enormer. Sämtliche Zellen der Epidermis bis hinauf in die Hornschicht sind pigmentiert. Die Melanoblasten treten vollständig zurück. In der Cutis finden sich eine Anzahl typischer Chromatophoren, etwas spärlicher als beim Tier Nr. 299. Lage und Ausbildung entsprechen vollkommen den oben gemachten Angaben. Die Form der Pigmentkörner gleicht wiederum völlig dem epidermalen Pigment. Die Farbe ist etwas heller.

Bestrahlte Haut 4 Wochen nach Abschluß der Bestrahlung. Die Pigmentierung der Epidermis zeigt wiederum dieselben Verhältnisse wie vor der Bestrahlung. Vereinzelte Melanoblasten mit schön ausgebreiteten Ausläufern. In den übrigen Zellen nur spärliche Granula. Die Cutis enthält nur noch ganz vereinzelte Chromatophoren in nächster Nähe der Epidermis. Der Pigmentgehalt ist zumeist ein spärlicher, Form und Farbe des Pigmentes wie oben.

Zusammenfassung.

Durch lange Zeit fortgesetzte Quarzlichtbestrahlung der rasierten Meerschweinchenhaut gelingt es, ein Auftreten von Pigmentzellen in der Cutis zu veranlassen, auch dort, wo vor der Bestrahlung keine einzige Pigmentzelle vorhanden war. Sowohl die starke Vermehrung des epithelialen Pigmentes als auch die Verstärkung der Dopareaktion deuten auf eine außerordentliche Steigerung des Pigmentbildungsvorganges im Epithel hin.

Die Chromatophoren gleichen morphologisch den übrigen Zellen des Papillarkörpers und entsprechen vollkommen den analogen Zellen in der haararmen bzw. haarlosen Haut der Augenlider, der Ohren, des Scrotums und der Lippen. Sie decken sich ihrem Wesen nach auch mit den Chromatophoren der menschlichen Haut. Sie unterscheiden sich von diesen durch die Form der Pigmentkörner, welche nicht globoid schollig sind, sondern scharf distinkte Konturen haben und dem Epidermispigment gleichen. Sie verhalten sich somit ähnlich wie die



Abb. 4. Meerschweinchenhaut nach mehrmonatiger Quarzlichtbestrahlung: Dopareaktion. In der Cutis zahlreiche, im Anschluß an die Bestrahlungen aufgetretene Chromatophoren, die negativ reagieren.

normalerweise vorkommenden Chromatophoren beim Meerschweinchen, deren Pigment sich ebenfalls morphologisch mit dem epithelialen deckt. Die Chromatophoren haben nur einen relativ kurzen Bestand. Schon 4 Wochen nach der Bestrahlung, d. h. nach der Sistierung der Pigmentbildung in der Epidermis ist ihre Zahl bedeutend verringert, der Pigmentgehalt spärlicher, die Farbe des Pigmentes blasser. Das spricht dafür, daß in den Chromatophoren ein ziemlich intensiver Pigmentabbau stattfindet.

Freies Pigment wurde in wechselnder Menge in der Cutis angetroffen, nicht aber die von Meyer beschriebenen Ausgüsse von Lymphspalten.

Erzeugung von Chromatophoren mit Röntgenbestrahlung.

Gegenüber den Lichtstrahlen haben die Röntgenstrahlen nicht nur den Vorteil einer sehr intensiven und langdauernden Pigmentreizung, sondern auch die den aktiven kurzwelligen Lichtstrahlen abgehende Tiefenwirkung. Dadurch hat man ein Mittel in der Hand, nicht nur auf oberflächliche, sondern auch auf in der Tiefe gelegene Pigmentorgane (Haarbulbi, Auge) einzuwirken und diese in ihrem Verhalten mit der Haut zu vergleichen. Es besteht kein Zweifel, daß nicht nur im Auge, sondern auch in den Haarbulbi ein anderer Regulationsmechanismus für die Pigmentbildung und eine andere Einstellung inneren und äußeren Einwirkungen gegenüber bestehen muß als in der Haut, wo der Faktor Licht über alle andern dominiert. Ein Haar Kleid ändert im allgemeinen seine Farbe nicht, wenn die äußeren Lichtverhältnisse variieren, und wo ein Farbenwechsel sich geltend macht, z. B. der Farbenwechsel winterweißer Tiere, da sind zweifellos ganz andere und wohl auch kompliziertere Faktoren im Spiele (Beeinflussung von zentraler Stelle aus durch einen regulatorischen Mechanismus).

Unsere Beobachtungen haben gezeigt, daß es wohl gelingt, die Pigmentbildung in den Haarbulbi zu vernichten, nicht aber eine wesentliche Verstärkung in denselben anzuregen. Dasselbe betrifft auch das Auge, dessen Pigmentfunktion sich den Röntgenbestrahlungen gegenüber (die diesbezüglichen Versuche sind noch nicht abgeschlossen) vollständig indifferent verhält.

Bei den Röntgenbestrahlungen von Meerschweinchen ist zu beachten, daß die Strahlenempfindlichkeit der Haut dieser Tiere eine bedeutend geringere ist als beim Menschen, und daß zur Erzeugung kräftiger Reaktionen massive Dosen notwendig sind. Meine Betrachtungen waren anfangs in erster Linie darauf gerichtet, die Strahlenempfindlichkeit der Augen zu prüfen, um festzustellen, ob durch die Bestrahlung eine Aktivierung der Pigmentbildung möglich ist. Erst in der Folge bestrahlte ich auch Hautfelder auf dem Rücken und zwar in der Regel mit sehr großen Dosen (60–80 x durch 1–2 mm Aluminium filtriert). Als Resultat trat bei den meisten Tieren oft ohne deutliche Zeichen einer Entzündung ein Haarausfall auf, der in der Regel nur partiell, seltener total war. Die Haut reagierte nach Abklingen allfälliger Entzündungserscheinungen (leichte Rötung und lange dauernde Schuppung) stets mit einer außerordentlich intensiven Pigmentierung, zuweilen verbunden mit fleckweiser Depigmentierung, so daß dadurch das Bild eines Leukomelanoderma hervorgerufen wurde. Die nicht ausgefallenen bzw. nicht definitiv zerstörten Haare wuchsen in der Regel nicht in der ursprünglichen Farbe, sondern weiß nach,

d. h. sie hätten temporär oder dauernd die Pigmentbildung eingestellt (Verlust der Oxydase).

Tier Nr. 457. Ganzer Körper schwarz behaart. Bestrahlung eines Rückenfeldes 80 x durch 1 mm Al. Nach 5 Wochen besteht fast vollständige Epilation. Hautoberfläche intakt, diffus schuppig. Nach 3 Monaten ist die Haut im Zentrum vollständig epiliert, am Rande ist eine ringförmige Zone weißer Haare nachgewachsen. Die Haut ist intensiv schwarz pigmentiert, untermischt mit vereinzelten weißen Flecken. Excision in der Weise, daß normale und bestrahlte Haut gleichzeitig entfernt wurde.

Histologischer Befund: Das histologische Bild ist ein außerordentlich buntes, denn es zeigt nicht nur die Epidermis in allen Graden der Pigmentierung, sondern auch in der Cutis einen Pigmentreichtum, der geradezu verblüffend ist. Man kann praktisch 4 Zonen unterscheiden:

1. Annähernd normale Grenzzone mit normalen Follikeln.
2. Intensiv hyperpigmentierte Zone, Follikel z. T. zerfallen, z. T. noch vorhanden, pigmentlos.
3. Pigmentlose Zone ohne Follikel und
4. Hyperpigmentierte Zone ohne Follikel.

1. Zone: Epidermis normal, in der Cutis reichlich Haarfollikel mit kräftig pigmentierten Haaren. Chromatophoren fehlen.

2. Zone: Epidermis sehr kräftig pigmentiert und deutlich verbreitert. Das Pigment liegt in ziemlich reichlicher Menge auch in der Hornschicht. Die Pigmentierung einzelner Epidermiszellen läßt auffallend große Unterschiede erkennen.

In der Cutis finden sich subepithelial zahlreiche pigmenthaltige Zellen, z. T. spindelig unregelmäßig polymorph gestaltet, also zweifellos Chromatophoren. Stellenweise ist ihre Zahl enorm, Dimension und Pigmentgehalt ungewöhnlich groß. Morphologisch gleichen sie vollständig den Zellbildern, welche man bis starker Chromatophorenpigmentierung in menschlicher Haut zu sehen bekommt.

Das Aussehen des Pigmentes bietet ein von den bisherigen Beobachtungen etwas abweichendes Bild. Man findet wiederum reichlich kleine, distinkte Granula, welche morphologisch sich verhalten wie das Epidermispigment und nur heller, gelblicher, zuweilen auffallend lichtbrechend erscheinen. Daneben sieht man aber auch sehr zahlreich größere, schollige Pigmentformen, von ebenfalls gelblich-brauner Tönung. Diese Schollen stellen sich bei genauer Betrachtung teilweise heraus als Agglomerationen kleinerer Körnchen, teilweise hat man aber den Eindruck, daß einheitliche globoide Elemente vorliegen, welche mit den Pigment-schollen der menschlichen Chromatophoren eine große Ähnlichkeit haben. Auch diese Schollen besitzen häufig eine außerordentlich starke Lichtbrechbarkeit.

Die Follikel weisen fast durchwegs die Zeichen einer tiefgreifenden Schädigung auf. Die meisten sind atrophisch und enthalten keine Haare. In anderen findet man noch Haare, die nur ganz vereinzelte Pigmentkörner führen.

Außer den oben beschriebenen Pigmentzellen findet sich auch in den tieferen Schichten der Cutis reichlich Pigment. Dasselbe liegt, sofern sich das überhaupt beurteilen läßt, ausschließlich intracellulär, von vereinzelten zerstreuten Pigmentkörnern abgesehen. Bei exzessiv großen Pigmentschollen ist die Frage, ob freies oder intracelluläres Pigment vorliegt, nicht immer leicht zu entscheiden. Manchmal kann man aber doch Kerne auffinden. Beim genauen Studium der Lokalisation dieser in der Tiefe liegenden Pigmentmassen kann man feststellen, daß sie in unmittelbarer Beziehung zu den Haarfollikeln stehen. Die Verhältnisse sind teilweise etwas unklar, so daß eine detaillierte Darstellung notwendig erscheint. Im allge-

meinen erscheint der Grad der Follikelschädigung von Einfluß auf die Ausdehnung der Pigmentierung. Wir verfolgen darum die einzelnen Stadien gesondert und erhalten dadurch ein Bild von der Entwicklung des einen aus dem anderen.

1. Wurzelscheide teilweise pigmentiert, pigmentloser Bulbus. Haarschaft enthält nur spärliche Pigmentkörner.

Im bindegeweblichen Teil der Haarfollikel liegen diffus zerstreut oft zahlreiche spindelförmige Pigmentzellen. Auch in der Haarpapille und in der Umgebung ihrer Basis sieht man oft zahlreiche Pigmentzellen. In der Übergangszone zum normalen Gewebe trifft man gelegentlich auch scheinbar normale Follikel mit Haaren, deren Papille pigmenthaltig ist.

2. Haarfollikel atrophisch, stellen nur noch leere Epithelschläuche dar, deren Zellen vollständig pigmentfrei sind.

In der bindegeweblichen Wurzelscheide liegen massenhaft intensiv pigmentierte Zellen von durchaus bindegeweblichem Charakter. Große Haufen scholliger, maximal pigmentierter Zellen finden sich in der Umgebung der Haarwurzel, deren pigmentlose Epithelzellen vollständig zurücktreten. Zahlreiche Pigmentzellen liegen auch in der ganzen weiteren Umgebung des atrophischen Haares.

1. Epithelialer Haarfollikel vollständig untergegangen, nur noch die bindegeweblichen Zellen als strangförmiges Gebilde zurückgeblieben.

Die Bindegewebshülle stellt einen maximal pigmentierten Strang dar, der sich aus einem dichten Gefüge angeschwollener, spindelförmiger, mit Pigment beladener Zellen zusammensetzt. Die Pigmentzellen liegen auch in der näheren Umgebung dieses Stranges.

3. Zone: Epidermis stark verbreitert, Zellen hypertrophisch, im übrigen normal. Enthält noch spärliches Pigment in einigen der Basalzellen. Vereinzelte Zellen fallen durch stark vermehrten Pigmentgehalt auf (Zeichen einer ungleichen Schädigung). In der Cutis reichlich Chromatophoren, sowohl direkt unterhalb der Epidermis, als auch mehr herdweise in den tieferen Schichten der Cutis. Hier zeigt die Lage der bindegeweblichen Pigmentzellhaufen aufs deutlichste den Sitz untergegangener Haarfollikel an. Die Haarfollikel selbst sind vollständig verschwunden.

4. Zone: Entspricht vollständig Zone 3. Die Epidermis ist aber im Gegensatz dazu intensiv pigmentiert, so daß selbst die Hornschicht ganz dunkel erscheint. Die Zahl der subepithelialen Chromatophoren ist reichlich.

Die Dopareaktion veranschaulicht in schönster Weise die Pigmentverhältnisse nach ihrem Charakter als aktive oder passive Vorgänge. Sie ist schwach positiv in der normalen Grenzzone, kräftig positiv in der hyperpigmentierten Epidermis, sehr kräftig positiv in der Matrix pigmentierter Haare und in den pigmentierten Zellen der Haarwurzelscheide. In selten schöner Ausbildung und im Stadium stärkster reaktiver Schwärzung stellen sich die korb- und spinnenförmigen Melanoblasten in den äußeren Wurzelscheiden der Haarfollikel und in der Epidermis dar. Man findet zuweilen pigmentlose Haare, umgeben von einem

schwarzen Geflecht kräftig reagierender Melanoblasten. Die pigmentlosen Epithelzellen in den atrophischen Haarbälgen reagieren nicht. Ausnahmslos und unzweideutig negativ ist der Ausfall der Dopareaktion in sämtlichen pigmentführenden Zellen des Bindegewebes. Eine Reaktion findet sich bloß in verzweigten Leukocyten (Polyphenolasereaktion).

Tier Nr. 362. Schwarzes Tier mit schwarz behaarter Rückenhaul. Bestrahlung eines Rückenfeldes mit 80 x durch 1 mm Al. Nach 3 Wochen tritt unter den Erscheinungen einer desquamierenden Dermatitis partieller Haarausfall auf. Nach 3 Monaten ist die Haut an der bestrahlten Stelle haarlos und tief braunschwarz gefärbt. In der Peripherie sind einzelne Haare weiß nachgewachsen. Excision aus der Mitte bis ins Gesunde. Die Verhältnisse entsprechen bis in die Einzelheiten genau den oben geschilderten, so daß auf eine Wiederholung des schon Gesagten verzichtet werden kann. Charakteristischerweise fand sich nicht nur eine starke Häufung von Chromatophoren in der oberflächlichen Cutislage, sondern auch in der Umgebung untergegangener oder atrophischer Follikel.

Es wurde noch eine größere Anzahl von Tieren in ähnlicher Weise, auch mit schwächeren und stärkeren Dosen bestrahlt. Ich darf auf die Wiedergabe der Protokollauszüge verzichten, da dieselben nichts Neues bringen würden, sondern bloß die Bestätigung des oben in extenso mitgeteilten Befundes.

Zusammenfassung: Nach intensiver Röntgenbestrahlung behaarter Meerschweinchenhaut tritt nach Ablauf einer bestimmten Latenzzeit häufig im Anschluß an eine desquamierende Dermatitis, aber auch ohne eine solche, eine intensive Pigmentierung der Epidermis auf, welche außerordentlich lange andauert und zu einer dunkelschwarzbraunen Färbung der Haut führt. Bei noch stärkerer Dosierung verliert die Haut ihr Pigmentbildungsvermögen und wird weiß. Mit Eintritt der Reaktion fallen in der Regel auch die Haare aus, doch ist die Epilation häufig eine unvollständige und nie so prompt wie beim Menschen. Die Haare wachsen nach einiger Zeit wieder nach, ein Teil in der ursprünglichen Farbe, andere, stärker geschädigte, enthalten kein oder nur wenig Pigment und sind grau oder weiß. Bei höherer Dosierung geht der Follikel vollständig zugrunde.

In der Cutis, welche vor der Bestrahlung nicht eine einzige bindegewebliche Pigmentzelle enthalten hat, treten nach der Bestrahlung je nach der Intensität der Reaktion wenige bis äußerst zahlreiche Pigmentzellen auf. Die Pigmentzellen liegen sowohl in der subepithelialen Zone, als auch in den Haarpapillen und in der nächsten Umgebung der Haarbälge. Am zahlreichsten findet man sie dort, wo der epitheliale Anteil des Haarbalges vollständig untergegangen ist. Man erkennt dann die frühere Gegenwart des Haarbalges allein noch an den Haufen und Zügen cutaner Pigmentzellen. Die Pigmentzellen entsprechen morphologisch den übrigen Elementen der Cutis; sie sind z. T. spindelig, z. T. ganz unregelmäßig polymorph oder in plumper Weise verzweigt. Ihr Aussehen entspricht vollständig demjenigen der an gewissen Stellen normal

vorkommenden Chromatophoren, sowie auch den Chromatophoren der menschlichen Haut.

Das Pigment tritt in den Zellen in Form kleiner Körnchen auf, welche häufig zu größeren Schollen zusammengefügt erscheinen. Es gleicht darin vollständig dem in den Epidermiszellen enthaltenen Pigment, unterscheidet sich von diesem dagegen durch die blässere Farbe. Neben diesen distinkten Pigmentkörnchen finden sich aber auch, zuweilen in beträchtlicher Menge homogene, globoide Pigment-schollen, ähnlich wie in den Chromatophoren des Menschen. Auch dort oder gerade dort, wo die Epidermis oder die Haarbulbi ihr Pigment ganz oder bis auf kleine Reste verloren haben, findet sich zuweilen in der Cutis bzw. in der Haarpapille noch reichlich Pigment. Die Dopareaktion ist allein in den epithelialen Pigmentzellen positiv und zwar dort, wo noch aktive Pigmentbildung stattfindet. Am stärksten reagieren stets die dendritischen Melanoblasten. In den cutanen Pigmentzellen war die Reaktion immer negativ, Zweifel darüber tauchten niemals auf.

Ich möchte an dieser Stelle noch kurz das Ergebnis einer größeren Serie von Augenbestrahlungen erwähnen, welche die Anregung der Pigmentbildung in Pigmentzellen des Auges zum Zwecke hatte. Die durch die Bestrahlung erzielten Reaktionen beschränkten sich ausschließlich auf die Augenlider und die Conjunctiva. Zuweilen, aber erst spät kam es zu einer Katarakt der Linse, nie aber konnte durch Dosen, welche nicht vollständige Zerstörung des Bulbus zur Folge hatten, eine nachweisbare Reaktion des Augeninnern erzielt werden. Die Veränderungen in der Haut der Augenlider boten das Bild der Pigmentverschleppung dar und zwar in einer Weise, welche jede Erwartung überstieg. Häufig fanden sich die Augenlider in ihrer ganzen Tiefe vollständig durchsetzt mit pigmentierten Bindegewebszellen.

Eine nachweisbare Veränderung im Pigmentgehalt des retinalen Pigmentblattes oder der Pigmentzellen der Chorioidea wurde nie festgestellt und auch die Dopareaktion, welche sich zur Zeit der embryonalen Pigmententstehung im Auge positiv fand, blieb vollständig negativ.

Schlußfolgerungen: Die Tierversuche haben ergeben, daß es sowohl durch anhaltende Quarzbestrahlung als auch durch Röntgenbestrahlung gelingt, in der vorher pigmentfreien Meerschweinchenhaut das Auftreten von Chromatophoren in der Cutis zu veranlassen. Das Pigment dieser Chromatophoren ist nicht autochthon in diesen Zellen entstanden; diese Annahme wäre eine gezwungene, es entstammt der Epidermis bzw. den epithelialen pigmentierten Gebilden der Haut. Daß dies tatsächlich der Fall ist, illustriert am deutlichsten der Vorgang beim Unter-

gang pigmentierter Haarbälge. In einer ganzen Reihe von Fällen finden wir die Haarbälge vollständig zerstört; die Epithelzellen der Haarmatrix sind verschwunden, das Pigment aber ist zurückgeblieben. Es hat aber seinen Ort gewechselt und liegt nicht mehr in den Epithelzellen, aber auch nicht frei im Gewebe, sondern in den Zellen des umgebenden Bindegewebes, von welchen es aufgenommen, phagocytiert worden ist. In diesem Vorgang sehen wir in schönster Weise die natürliche Wiederholung unserer Experimente mit künstlichem Melanin veranschaulicht. Statt des eingespritzten Melanins kommt jetzt das natürliche, aus den zerfallenden Haarbalgzellen freiwerdende zur Aufnahme. Die Bilder entsprechen einander vollkommen und finden auch eine Analogie in unserem oben mitgeteilten Fall von Röntgenatrophie beim Menschen.

Wir dürfen in bezug auf die Verhältnisse des Haarbalges jetzt sagen: Die Chromatophoren treten in der Meerschweinchenhaut darum auf, weil die normalen pigmentführenden Haarbalgzellen untergegangen sind und ihr Pigment freigeworden ist, und weil es eine grundlegende Eigenschaft aller Bindegewebszellen ist, freies Pigment wie einen Fremdkörper zu phagocytieren. Diese Annahme gilt sicher nicht nur für den Haarbalg allein, sondern wir dürfen mit Sicherheit annehmen, daß auch die im Papillarkörper liegenden Pigmentzellen ihr Pigment dem Untergang oder der Schädigung von pigmentierten Epidermiszellen verdanken.

Es bleibt uns jetzt noch die Beantwortung der Frage, warum normalerweise in der Meerschweinchenhaut kein Pigment aus der Epidermis in die Cutis austritt. Der Grund dafür scheint mir eine doppelte zu sein. 1. Bedeutet das dicke und weiche Haarkleid einen äußerst wirksamen Schutz gegen äußere Schädlichkeiten irgendwelcher Art, so daß in der Epidermis weder stärkere Lichtreaktionen noch überhaupt entzündliche Reaktionen vorkommen. Der zweite Grund ist die besondere Form, in welcher das Pigment in den epithelialen Zellen liegt. Ich habe dieses Moment bereits eingehend bei Besprechung der Pigmentverhältnisse in der menschlichen Haarpapille erörtert. Ich sprach dort die Ansicht aus, daß ein Austritt geformter Pigmente, als welche ich das stäbchenförmige Pigment der Haare bezeichne, und dem auch das Pigment in Haut und Haaren des Meerschweinchens zugerechnet werden muß, nur durch schwere Schädigung oder Zertrümmerung der Zelle möglich wäre. In den Haaren tritt nur beim Vorgang der Loslösung des Haarbulbus von der Papille Pigment in diese über. Diese Loslösung stellt ein eingreifendes mechanisches Trauma dar, als dessen Folge wir ungezwungen den Untergang einer Anzahl pigmenthaltiger Matrixzellen annehmen dürfen.

Ähnlich müssen die Verhältnisse in der Meerschweinchenhaut sein. Auch hier braucht es eine direkte Zerstörung der Zellen zur Befreiung des in ihnen enthaltenen Pigmentes. Diese Zerstörung erscheint im Verlauf einer intensiven Röntgenreaktion, welche eine lange dauernde, große Labilität der Zellen zur Folge hat, nicht als etwas Ungewöhnliches.

Aber auch bei der Lichtreaktion kann es zum Untergang von Zellen kommen, nur erfolgt dieses viel seltener. Im Verlaufe der Quarzbestrahlungen zeigten die Tiere hin und wieder doch leichtere, mit Desquamation verbundene Entzündungserscheinungen der Haut. Die relativ geringe Zahl von Chromatophoren nach Belichtung, im Vergleich zur Röntgenbestrahlung, spricht auch dafür, daß der Pigmentabfluß nur gering ist. Die Zahl der normalerweise an den haararmen Hautstellen (Ohr, Lippe, Scrotum) vorkommenden Chromatophoren ist gleichfalls eine sehr spärliche und nur in der Nähe der Lidränder reichlich, vielleicht infolge einer besonderen Häufung von Traumen aller Art an diesem ungeschützten Ort.

Wir konnten nun aber auch noch eine zweite Pigmentform in den Chromatophoren röntgenbestrahlter Meerschweinchenhaut antreffen, das sind kleinere und größere, mehr oder weniger homogene Schollen, welche eine Ähnlichkeit haben mit den Pigmentkörnern in den menschlichen Chromatophoren. Die Beobachtung spricht dafür, daß in diesen Fällen wie in der menschlichen Haut gelöstes Pigment aufgetreten und aufgenommen worden ist, eine Erscheinung, welche nach den übrigen Befunden in der Meerschweinchenhaut ganz ungewöhnlich erscheint. Als die Ursache davon muß die tiefgreifende Alteration der Epidermiszellen durch die Wirkung der Röntgenstrahlen angesehen werden, welche ähnlich wie die Altersatrophie der Matrixzellen im ergrauenden Menschenhaar das Auftreten und den Austritt gelösten Melanins bedingt oder ermöglicht. Unter der Strahlenwirkung nähert sich die Pigmentzelle des Meerschweinchens in ihren Pigmenteigenschaften der menschlichen Epidermiszelle, während sie sich normalerweise wesentlich anders verhält wie diese.

Warum die oben erwähnten Autoren bei ihren Bestrahlungen keine nennenswerte Vermehrung der Chromatophoren erzielt haben, erklärt sich z. T. aus der zu kurzen Dauer ihrer Versuche und wohl auch aus der Tatsache, daß sie mit Sonnenlicht arbeiteten. Einzig Grund hat Röntgenstrahlen angewendet und damit auch tatsächlich Pigmentzellen in der Cutis erzeugt. Der Autor geht jedoch über diesen Befund hinweg, da ihm seine Deutung Schwierigkeiten bereitet. Völlig rätselhaft erscheinen mir die Befunde von Meiroswky und Meyer, die nur in Lymphspalten Pigment beobachtet haben wollen. Meine Versuche beziehen sich allerdings auf das Meerschweinchen, allein ich kann

nicht glauben, daß dies allein den Grund für die Divergenz der Befunde bilden soll.

Wennschon weniger zur Sache gehörend, möchte ich nur kurz auf die große Divergenz in der Strahlenempfindlichkeit der einzelnen Pigmentorte hinweisen, welche bei den Versuchen hervorgetreten ist. Besonders bei den Bestrahlungsversuchen am Auge konnte man am selben Schnitt in schönster Weise die drei Reaktionsmöglichkeiten auf die Strahlenwirkung beobachten:

1. Völlige Indifferenz: Pigmentzellen des Auges;
2. Verstärkung der Funktion (Reizung): Epidermiszellen;
3. Vernichtung der Funktion (Lähmung): Pigmentzellen der Haarmatrix.

Auch zwischen der menschlichen und der tierischen Epidermis bestehen starke Unterschiede in der Empfindlichkeit. Wir sahen, daß beim Tier erstaunlich hohe Dosen zuweilen fast reizlos vertragen wurden, während dieselben Dosen beim Menschen eine vollständige Zerstörung der Epidermis und selbst tieferer Gewebsteile zur Folge haben würden.

Die Erklärung für das verschiedene Verhalten muß in folgendem zu suchen sein: Die menschliche Haut stellt ein Organ dar, dessen Leistungsfähigkeit durch die direkte Berührung mit der Außenwelt in höchster Weise und dauernd in Anspruch genommen wird. Dies hat nicht nur eine starke Abnützung, sondern dementsprechend auch eine intensive Regeneration zur Folge, welche auch an die Pigmentbildung quantitativ erhöhte Anforderungen stellt. Die Tierhaut steht in dieser Beziehung vermöge ihres Haarschutzes bedeutend günstiger da und ihre Abnützung und Regeneration ist dementsprechend eine relativ geringe. Erinnern wir uns an die bekannten Gesetze von Tribondeau und Bergonié, wonach die Strahlenempfindlichkeit einer Zelle ein direktes Maß für biologische Aktivität ist, so erscheint uns der Reaktionsunterschied zwischen menschlicher und tierischer Haut nunmehr verständlich.

Die Analyse der Pigmentvorgänge beim Meerschweinchen hat einen didaktischen Wert, denn sie zeigt, daß es bei eingehender Prüfung der Verhältnisse trotz anfänglicher Widersprüche doch möglich ist, auch von der Norm abweichende Erscheinungen auf eine einheitliche Basis zurückzuführen. Zweifellos haben wir in der Meerschweinchenhaut einen Pigmentierungstypus vor uns, wie er vielleicht bei der Mehrzahl der behaarten Säugetiere angetroffen wird. Es wäre aber ein Fehler, daraus auf die grundsätzliche Identität bei sämtlichen Tieren zu schließen, sondern wir müssen uns von Fall zu Fall auf das Auftreten von Abweichungen gefaßt machen, die einer gesonderten Erforschung und Deutung bedürfen.

Als eine solche Abweichung ist eine besondere Form der cutanen Pigmentzellen zu betrachten, welche schon durch ihre Gestalt und Anordnung einen hohen Grad von Selbständigkeit verraten.

Die Kenntnis dieser Pigmentzellen verdanken wir vor allem Adachi. Adachi konnte feststellen, daß in der Cutis vieler Affen zweierlei Formen von Pigmentzellen auftreten. Einmal „kleine, unscheinbare pigmentierte Gebilde“, die nur in höheren Lagen des Coriums vorkommen und die er als kleine, pigmentierte Bindegewebszellen auffaßt. Daneben eine morphologisch viel einheitlichere Form von Pigmentzellen, welche in den unteren zwei Drittel der Cutis gelegen sind. Die Zellen beschreibt Adachi als spindelförmig oder sternförmig, tief gefärbt und sehr groß. Die spindelförmigen messen zwischen 80 und 150 μ . Ihre Dicke beträgt gewöhnlich 5–10 μ . Der Kern der meisten Zellen ist von Pigmentkörnern ganz verdeckt. Die Pigmentkörner sind deutlich gröber und tiefer gefärbt, als die des Epithelpigmentes. Die Anordnung der Pigmentzellen ist im allgemeinen horizontal; die Zellen haften häufig an den Gefäßwänden. Die sternförmigen Zellen umspinnen die Gefäßwand netzförmig, zuweilen liegen sie unregelmäßig zerstreut, während sie in der Tiefe mehr horizontal angeordnet sind.

Aus den Untersuchungen von Adachi geht hervor, daß diese zweite Form von Pigmentzellen in hohem Grade unabhängig ist von der Verteilung der epithelialen Pigmentierung, so daß sowohl die eine als auch die andere Pigmentart gesondert angetroffen werden. Als Beispiel für das alleinige Vorkommen der großen cutanen Pigmentzellen führt Adachi *Macacus resus* und *cynomolgus*, *Cercopithecus callitrichus* und *Cercopithecus mona* an, bei welchen in der Cutis des Unterarmes reichlich Pigmentzellen liegen, obwohl die Epidermis zeit lebens pigmentfrei ist. Ich selbst konnte am Unterarm von *Cercopithecus cynomolgus* aus der Sammlung des hiesigen anatomischen Institutes diesen Befund bestätigen.

Adachi legt Gewicht darauf, diese großen, verzweigten Pigmentzellen von den höher gelegenen kleinen scharf abzugrenzen. Er vergleicht sie, und darin liegt ein besonderes Verdienst, mit den Pigmentzellen der menschlichen Mongolenflecke, jenen in der Sakralhaut von Kindern mongolischer Rasse nach Blochs Untersuchungen auch beim Weißen mit Regelmäßigkeit auftretenden Pigmentierungen.

Adachi sagt über diese Zellen folgendes: Die Pigmentzellen finden sich hauptsächlich in der unteren Hälfte oder in den unteren zwei Dritteln der Coriumschicht und kommen nie so hoch, sich der Epidermis zu nähern. Die Form der Zellen ist spindelig, die sternförmigen sind etwas seltener. Die Spindel mißt ihrer Länge nach bis zu 130 μ , gewöhnlich aber nur 40–80 μ , ihre Dicke beträgt 4–10 μ . Die Farbe der Zellen ist gelblich-braun. Das Pigment, dessen Körnchen sehr

fein sind, ist in den Zellen im allgemeinen gleichmäßig verteilt und so findet man die meisten Zellen bis in ihre Ausläufer pigmentiert. Der Zellkern ist fast in allen Zellen als mehr oder weniger heller Fleck sichtbar.

Diese großen und schönen Pigmentzellen sind sehr verschieden von den gewöhnlichen, auf das Stratum papillare beschränkten, undeutlichen kleinen. Adachi weist auf den mikroskopischen Befund von Grimm hin und betont, wie wichtig es ihm sei, daß dieser Autor die tiefliegenden großen Pigmentzellen der Kreuzhaut von den gewöhnlichen im Corium gefundenen, höherliegenden kleinen Pigmentzellen unterscheidet.

Adachi findet, daß zwischen den Zellen der Mongolenflecke und den großen Pigmentzellen der Affenhaut sowohl der Lage als auch der Form nach die weitgehendste Übereinstimmung besteht, so daß zwischen ihnen eine Verwandtschaft angenommen werden darf. Adachi betrachtet demnach den Mongolenfleck als den rudimentären Überrest einer in Rückbildung begriffenen Charaktereigentümlichkeit, welche in der Affenhaut noch in voller Ausbildung sich befindet.

Hat schon Adachi auf die Sonderstellung der großen Pigmentzellen im Bindegewebe hingewiesen, so fand dieselbe erst ihre volle Begründung durch die Ergebnisse der Dopareaktion. Bahrawi, ein Schüler Blochs, hat nämlich in den Pigmentzellen beim Mongolenfleck eine positive Dopareaktion gefunden.

Das Resultat der Dopareaktion ist für die Beurteilung dieser Zellgruppe von allergrößter Bedeutung, denn es besagt, daß die Pigmentbildung in ihnen eine autochthone ist und durch die Tätigkeit desselben oxydierenden Fermentes wie in der Epidermis erfolgt. Damit wird ein scharfer Trennungsstrich zwischen den Zellen des Mongolenflecks und den gewöhnlichen cutanen Chromatophoren gezogen. Erstere sind selbständige Pigmentbildner, Melanoblasten, letztere banale sekundär pigmentierte Bindegewebszellen, Chromatophoren.

In Analogie mit dem Befund an Mongolenflecken hat Sato unter Leitung Blochs in den Pigmentzellen eines blauen Naevus positive Dopareaktion erhalten. Die blauen Naevi, die seinerzeit von Tièche ausführlicher beschrieben worden sind, bieten morphologisch ein den Mongolenflecken sehr ähnliches Bild dar, nur ist der Reichtum der pigmentierten Zellen bei ihnen ein noch viel größerer. Ihre Stellung, die bis heute noch völlig rätselhaft war, erfährt durch diesen Befund ebenfalls eine gewisse Aufklärung.

Das Verhalten der Mongolenzellen bei der Dopareaktion läßt es wahrscheinlich erscheinen, daß auch die morphologisch gleichen Pigmentzellen der Affen die Dopaoxydase enthalten. Bisher ist uns mangels

lebenden Materials die Untersuchung mit der Dopareaktion nicht möglich gewesen. Dagegen konnte ich in der Schnauze der grauen Hausmaus Pigmentverhältnisse antreffen, welche mit den von Adachi in der Affenhaut beschriebenen eine gewisse Ähnlichkeit haben.

Im Gebiet der Schnurrhaare der Schnauze weist die Cutis dieser Tiere ein mehr oder weniger stark ausgebildetes Netz verzweigter Pigmentzellen auf. Die Pigmentzellen liegen sowohl in den obersten Schichten der Cutis und hier zuweilen ziemlich dicht, als auch begleiten sie Haarbälge und Gefäße, in ihrem Verlaufe nach der Tiefe. In den tieferen Cutisschichten ist ihre Anzahl bedeutend spärlicher. Am reichlichsten finden sich diese Zellen in der Nähe der Follikelöffnung der Tast- und Schnurrhaare. Hier bilden sie ein kragenförmig den Follikel umschließendes, dichtes Geflecht. Die Zellen sind zum größten Teil sehr langgestreckt, fast fadenförmig. Ihre Fortsätze verlaufen unregelmäßig, so daß sich die Zellen, besonders in Paraffinschnitten, nur ganz unübersichtlich darstellen. Zuweilen sind die Zellen verzweigt oder sternförmig. In der Regel findet man einen etwas kugelförmig erweiterten, zentralen Protoplasmaleib, welcher den Kern enthält.

Die Epidermis sowie auch die äußeren Wurzelscheiden der Haarbälge sind vollständig pigmentfrei und fallen durch ihre außerordentliche Schmächtigkeit auf. Nicht selten ist die Epidermis kaum zwei Zellagen breit.

Die Haarfollikel enthalten z. T. pigmentierte und nichtpigmentierte Haare. Die Pigmentierung der Haare betrifft in erster Linie das Haarmark und in schwächerem Grade die Haarrinde. Besonders interessant ist die Verteilung des Pigmentes im ersteren. Es folgen sich nämlich kurze pigmentierte Zonen in kleineren Abständen, zwischen welchen gleichbreite, vollständig farblose Segmente liegen, während die Pigmentierung der Rinde kontinuierlich ist. Dadurch erhält das Haar ein regelmäßig gebändertes Aussehen, etwa wie die Zahnstange eines Getriebes. Zahlreiche Haare sind nicht über ihre ganze Länge pigmentiert, sondern fast regelmäßig ist bald das obere, bald das untere Ende des Haares pigmentfrei, ja man findet sogar Haare, in welchen die Wurzel und die Haarspitze pigmentiert sind und zwischen beiden eine lange pigmentfreie Zone liegt. Das spricht dafür, daß die Pigmentierung der Haare einem außerordentlich großen Wechsel unterworfen ist. Klinisch gibt sich das durch die eigentümliche Melierung des Haarkleides aus schwarzen und farblosen Elementen kund, wodurch die graue Farbe entsteht. Dopareaktion: Die Dopareaktion ist negativ in der Epidermis, stark positiv in den Haarbulbi pigmentierter Haare, während diejenigen nicht pigmentierter negativ reagieren. In den Pigmentzellen der Cutis ist die Reaktion z. T. vollständig negativ. Es finden sich aber stellenweise vereinzelte Elemente, welche eine schwach positive Reaktion aufweisen. Sie besteht in der Regel in der Dunkelung der mittleren, perinucleären Zone der Zelle, während die Ausläufer sich negativ verhalten. Die reagierende Zone erscheint dunkelgrau, zuweilen nur blaßgrau. Oft hat man den Eindruck, als ob nur die Granula geschwärzt seien, doch kann dieser Eindruck auch auf Täuschung beruhen. Im Gegensatz zu diesen schwach reagierenden Zellen finden sich um die Follikel, nahe unterhalb ihrer Ausmündungsstelle, neben weniger oder nicht reagierenden Zellen solche, die eine kräftige Reaktion aufweisen. Diese stellen sich dar als schwarze fleckförmige Gebilde mit einer Anzahl plumper und feinerer Fortsätze und einem charakteristischen Auslaugungshof.

Die positive Reaktion in den cutanen Pigmentzellen der Mause Schnauze beweist ihren selbständigen Charakter. Es handelt sich demnach wie bei den Mongolenzellen um autochthone Pigmentbildner,

Melanoblasten, und nicht um phagocytierende Elemente. Dies letztere ist schon darum unwahrscheinlich, weil die Epidermis frei von Pigment ist.

Ehrmann hat die cutanen Pigmentzellen bei der Maus in Beziehung gebracht zum Haarwechsel, indem er beobachtete, daß nach Abstoßung des Kolbenhaares in den Zwischenraum zwischen den nach der Tiefe wachsenden neuen Epithelzapfen und die junge Papille einzelne Zellen des Chromatophorennetzes einwandern und beim Abwärts-wachsen der Matrix mitgenommen werden. Solche Haare werden nach Ansicht von Ehrmann zu pigmentierten Haaren, während jene, bei denen dies nicht geschieht, pigmentlos bleiben. Es erübrigt sich, wegen dieser Befunde in eine morphologische Streitfrage einzutreten, da die Verhältnisse der Dopareaktion aufs deutlichste beweisen, daß die Pigmentbildung in den Epithelzellen der Haarbulbi stattfindet. Sie ist allerdings keine gleichmäßige, sondern eine gleichsam pulsierende, eine Erscheinung, die physiologisch außerordentlich interessant ist, und deren Mechanismus noch der Aufklärung bedarf. Die Annahme einer Wanderung von Melanoblasten ist nicht notwendig, ich konnte mich in meinen Schnitten auch in keiner Weise davon überzeugen.

Durch den Nachweis, daß auch in mesodermalen bzw. im mesodermalen Gewebe liegenden Zellen (Pigmentzellen der Chorioidea, Mongolenzellen, Pigmentzellen der Maus) normalerweise eine selbständige Pigmentbildung stattfindet, ist allerdings der Satz von der Ektodermspezifität der Pigmentgenese, der sich bei den ersten Erfahrungen über die Lokalisation der Dopareaktion aufdrängte, gefallen oder doch sehr in Frage gestellt. Dies muß von neuem dazu anspornen, alle Pigmentorte ohne Rücksicht auf Lage und Charakter in unvoreingenommener Weise zu prüfen*).

In ganz besonderem Maße gilt das für die Pigmentverhältnisse bei

*) Anmerkung bei der Korrektur: Dabei ist es zur Vermeidung von Irrtümern unerlässlich, sich an eine einheitliche Nomenklatur zu halten. Die innerhalb der Epidermis gelegenen häufig verzweigten Pigmentzellen, welche — wie das auch die positive Dopareaktion beweist — eminente Pigmentbildner sind, verdienen und tragen seit Ehrmann den Namen Melanoblasten. Im Gegensatz dazu heißen Chromatophoren die pigmentrezeptorischen Bindegewebszellen im Papillarkörper. Zwischen beiden bestehen wohldefinierte morphologische und funktionelle Unterschiede. Trotzdem kommen immer noch Verwechslungen vor. Das beweist die im 136. Band dieses Archivs erschienene Arbeit von P. Krüger über die Pigmentierung der Haut bei *Grampus griseus*. Was dort Krüger als Chromatophoren beschreibt, sind — auch den Abbildungen nach — unzweifelhaft Melanoblasten, wie man sie an der Epidermiscutisgrenze auch beim Menschen antrifft. Mit den Chromatophoren Blochs, mit denen sie Krüger vergleicht, haben sie nichts zu tun. Echte Chromatophoren scheinen in der Haut von G. g. ganz zu fehlen. Die Schlußfolgerungen Krügers sind dementsprechend unrichtig.

niederen Tieren, die trotz aller Studien noch nicht genügend aufgeklärt sind. Bloch hat seinerzeit in der Epidermis von Triton cristatus eine positive Dopareaktion gefunden. Die in der Cutis gelegenen Pigmentzellen reagieren nicht, woraus man den Schluß ziehen konnte, daß in ihnen keine Pigmentbildung stattfindet. Weitere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Technik der Dopareaktion in der Haut niederer Tiere auf besondere Schwierigkeiten stößt, und daß zunächst negative Befunde mit der größten Vorsicht zu verwerten sind. In diesem Sinne möchte ich auch die neulich von Schmidt über den Feuersalamander mitgeteilten Befunde noch als provisorisch und der Revision bedürftig bezeichnen. Die Verfeinerung der Methodik verspricht klarere Bilder zu geben, als dies bis jetzt der Fall gewesen ist. Auch wird der Zeitpunkt, in welcher die Dopareaktion angestellt wird, nicht gleichgültig sein. Am vorteilhaftesten ist in allen solchen Fällen der Moment der ersten Pigmententstehung im embryonalen Leben, weil diese gewöhnlich mit einer größeren Intensität verläuft und darum einen reichlichen Gehalt an pigmentbildendem Ferment erwarten läßt.

Wir müssen uns immer bewußt sein, daß der Pigmentapparat niederer Tiere eine viel weitgehendere Differenzierung aufweist, entsprechend seiner größeren Bedeutung im Haushalt des ganzen Organismus. Durch die bedeutenden Studien von Fuchs, Ballowitz, Fischel und vielen anderen Autoren wissen wir, daß weitgehende Beziehungen bestehen zwischen Sinnesempfindungen und Pigmentverteilung. Wir wissen, daß vermutlich auf dem Wege der Nervenbahnen Impulse den Pigmentzellen übermittelt werden, welche nicht nur zu Lokomotionserscheinungen an den Zellen Anlaß geben, sondern wahrscheinlich auch auf den Vorgang der Pigmentbildung einwirken. Diese funktionellen Eigentümlichkeiten haben vielleicht weitgehende Unterschiede oder Besonderheiten auch in der Art der Pigmententstehung zur Folge, deren Wesen erst erschlossen werden muß. Betrachtet man die mesodermalen Pigmentzellen vom morphologischen Standpunkte aus, so möchte man sie viel eher den Pigmentzellen der Chorioidea zur Seite stellen als den Chromatophoren der menschlichen Haut. Jene aber bilden, wie ich das nachweisen konnte, ihr Pigment selbst (positive Dopareaktion).

Zu den Hauptbefunden der folgenden Arbeit gehört der Nachweis der Pigmentphagocytose durch die Zellen des Bindegewebes. Wir haben weiter oben die Forderung aufgestellt, daß phagocytiertes Pigment bzw. pigmentierte Bindegewebszellen überall dort angetroffen werden müssen, wo freies Pigment im Gewebe auftritt. Diese Forderung bezieht sich nicht nur auf die Cutis allein, es liegt vielmehr nahe, auch in der Nähe anderer Pigmentorte nach sekundär abgelagertem Pigment zu forschen. Dies dürfte mancherorts auf größere Schwierigkeiten

stoßen, besonders dort, wo die pigmentbildenden Zellen, wie beispielsweise Mongolenzellen oder Pigmentzellen in der Chorioidea, frei im Gewebe liegen und nicht durch eine scharfe Grenzlinie, wie die Epidermiszellen, vom Bindegewebe abgesondert sind. Auch die Dopareaktion gibt in diesen Fällen nicht immer ein klares Bild, und zwar im Hinblick darauf, daß sie sehr häufig nur in einem Teil der echten Pigmentzellen positiv ist, in andern wieder nicht. Auch die morphologischen Kriterien können im Stiche lassen, da es nicht leicht ist, z. B. eine Spindelzelle allein durch ihre Größe von einer anderen Spindelzelle zu unterscheiden.

Der sicherste Weg wird der funktionelle sein, d. i. der Versuch, durch Steigerung der pigmentbildenden Tätigkeit in den autochthonen primären Pigmentzellen das Auftreten bzw. die Vermehrung von phagocytierenden sekundären Pigmentzellen zu bewirken. Meine diesbezüglichen Versuche am Auge sind bisher negativ ausgefallen, und zwar darum, weil es mir nicht gelungen ist, diese Funktionssteigerung zu provozieren.

Es gibt nun aber doch zwei Beispiele auf dem Gebiete der menschlichen Pathologie, bei welchen zweifellos neben der primären Pigmentbildung eine sekundäre Phagocytose im Bindegewebe stattfindet, das sind einerseits die Naevi und andererseits die malignen Melanome. Schon Wieting und Hamdi haben auf das Nebeneinander von runden pigmentierten Naevuszellen und pigmentierten Bindegewebszellen aufmerksam gemacht. Durch die Dopareaktion wurde die Unterscheidung noch wesentlich erleichtert, indem, wie Bloch nachgewiesen hat, die Naevuszellen positiv reagieren. Auf schönste Weise läßt sich gerade in den Naevi die Pigmentbildung durch Röntgenbestrahlung steigern; man erzielt dadurch häufig nicht nur eine wesentliche Vermehrung des Pigments in den Naevuszellen, sondern auch eine zuweilen enorme Vermehrung des in der ganzen Cutis im Umkreis ausgestreuten phagocytierten Pigmentes. Ich verweise in bezug auf diese Verhältnisse auf eine Mitteilung, die demnächst erscheinen soll.

Dieselben Verhältnisse wie in den Naevi findet man auch in den malignen Melanomen. Auch dort sieht man neben den pigmentierten und morphologisch gut charakterisierten Tumorzellen das Auftreten von oft maximal pigmentierten Bindegewebszellen, welche in Zügen angeordnet im Stroma des Tumorgewebes liegen und nicht selten ganze Pigmentstraßen aus dem Tumor in das übrige Gewebe bilden. Ich habe in einer früheren Arbeit diese Verhältnisse bereits ausführlicher geschildert und mit Nachdruck darauf hingewiesen, daß bei der Deutung der histologischen Bilder streng auf die Sonderung zwischen primären pigmentierten Tumorzellen und sekundär pigmentierten Bindegewebszellen geachtet werden muß.

Sowohl in den Naevus als auch in den Melanomen wird das phagocytierte Pigment in scholliger Form angetroffen, was auf die Aufnahme gelösten Farbstoffes hindeutet. Bezeichnenderweise entspricht das primäre Pigment in den Geschwulstzellen morphologisch vollkommen demjenigen der Epidermis, d. h. es ist staubförmig und nur bei starker Überproduktion von Pigment schollig, klumpig.

Wir haben in der Meerschweinchenhaut ein Beispiel dafür, daß selbst reichliche Pigmentbildung in der Epidermis noch keineswegs zur sekundären Pigmentbildung, also zur Pigmentverschleppung führen muß, und wir haben die Gründe für dieses Verhalten einerseits in dem mechanischen Schutz durch das Haarkleid und anderseits in dem besonderen Charakter der Pigmentierung (distinkte, stäbchenförmige Gebilde) angenommen. Auch diese Tatsache muß bei der Forschung nach sekundärer Pigmentierung in Rücksicht gezogen werden.

Außer den Befunden sekundärer Pigmentablagerung am Orte der primären Pigmentzellen existieren auch eine Reihe von Beobachtungen über Pigmentverschleppung in entferntere Teile des Körpers. Dahin gehören die Beobachtungen über Pigmentablagerungen in Lymphdrüsen von Riehl, Jadassohn, Schmorl, Adachi, Meirowsky, Meyer sowie jene hochinteressanten Beobachtungen über diffuse Pigmentierung ganzer Organe, ja selbst des ganzen Organismus bei ausgedehnter Melanosarkomatose. Ich erwähne besonders die Fälle von M. B. Schmidt und den neulich publizierten Fall von Takuma Matsunaga.

Beide Autoren konnten bei ihren Fällen eine auffallende diffuse Färbung vieler Gewebe feststellen. Die diffuse Färbung beruhte darauf, daß die normalen präformierten Gewebe, und zwar ihre Zellen, Pigment enthielten, und zwar:

1. die spindeligen Bindegewebszellen in verschiedenen Organen;
2. die Endothelien der Blutgefäße, besonders der Capillaren, und die Kupferschen Sternzellen der Leber;
3. die Reticulumzellen der Lymphdrüsen und
4. die Epithelzellen.

Schmidt fand die gewundenen Harnkanälchen, die Alveolarepithelien der Lunge und die Epithelien der Schilddrüse pigmentiert. Auch in der Leberzelle fiel eine starke braune Körnelung auf, die er nicht als Siderose auffaßte. Auch Matsunaga fand die Epithelien der Niere pigmentiert, dagegen waren die Epithelien vieler anderer Organe und auch der Mundschleimhaut sowie auch die Endothelien in diesen Organen pigmentfrei. Auch die Epidermis wies bloß ihren natürlichen Pigmentgehalt auf. Ich erwähne dieses Detail im Hinblick darauf, daß mir eine Pigmentierung der Epithelien bei meinen Injektionsversuchen mit Melanin nie gelungen ist und auch die Endothelien,

wenigstens in späteren Phasen der Pigmentablagerung, kein Pigment enthielten.

Beide Autoren beobachteten das Pigment in Form feiner oder etwas gröberer Körnchen, deren Form nach Schmidt im allgemeinen nach der Natur des Organs variiert. Interessanterweise stellt sich das Pigment in den Kupferschen Sternzellen in Form ganz kurzer, mit der Längsachse verlaufender Stäbchen dar.

Nach der Annahme von Schmidt entstammt das Pigment den Tumorzellen. Den Transport stellt er sich folgendermaßen dar: Der Farbstoff der Tumoren wird gelöst und durch Reduktion entfärbt, in diesem Zustand dem Gewebe zugeführt und in einigen von ihnen unter Oxydation wieder hergestellt. Schmidt stützt sich dabei auf die Erscheinung der Melanurie, welche in seinem Fall auch bestanden hatte und die in der Ausscheidung eines, durch Oxydation an der Luft in ein Melanin übergehenden, farblosen Chromogens besteht.

Eine ganz andere Auffassung wie Schmidt vertritt Matsunaga. Dieser Autor konnte nicht nur in den Tumorzellen, sondern auch in allen pigmentierten Zellen des ganzen Körpers eine positive Dopareaktion erzielen. In der Arbeit fehlen Illustrationen. Aber bei der Beschreibung seiner Befunde drängt sich die Frage auf, ob Matsunaga in der Deutung der Reaktionsbilder nicht zu weit gegangen ist. Die immer wiederkehrende Bemerkung, daß eine deutliche Dunkelung der vorhandenen Pigmentkörnchen erzielt worden sei, ist auffallend. Ich habe früher schon darauf hingewiesen, daß ich die Dunkelung der Pigmentgranula nicht für Dopareaktion spezifisch halte und eigentlich gar nicht zum Reaktionsbild gehörig betrachte. Dieses besteht vielmehr ausschließlich in einer kräftigen, elektiven Schwärzung des Zellprotoplasmas.

Eigene Versuche an drüsigen Organen haben mir gezeigt, daß gerade dort, wegen der außerordentlich leichten unspezifischen Dunkelung der Gewebe, die richtige Beurteilung der Dopareaktion auf große Schwierigkeiten stößt und nicht nur einwandfreie Technik, sondern auch ein gewisser durch die Erfahrung geschulter Blick notwendig ist, um spezifische von nichtspezifischer Reaktion auseinanderzuhalten.

Ich möchte darum den Fall von Matsunaga noch als nicht völlig abgeklärt ansehen und weitere Bestätigungen dieser sehr interessanten Beobachtung abwarten.

Was den Vorgang des Pigmenttransportes anbetrifft, so möchte ich mich vollkommen der Ansicht Schmidts anschließen, daß nicht corpusculäre Teilchen, sondern der Farbstoff in gelöster Form im Körper verteilt wird und erst an Ort und Stelle in der Zelle wieder in granulärer Form auftritt. Nicht ganz kann ich dem Autor folgen in seiner Auffassung, daß der Farbstoff in reduziertem Zustande kreist

und erst in der Zelle durch eine erneute Oxydation zu Melanin sich umwandelt. Der Hinweis auf die Melanurie gibt keine genügende Stütze für diese Auffassung; wenn schon die Melanurie der Ausdruck für das gehäufte Auftreten pigmentbildender Substanzen im Körper ist, so darf doch nicht ohne weiteres auf einen Zusammenhang mit dem Melanin geschlossen werden, da vorerst chemische Anhaltspunkte für eine Identifikation fehlen. Ich glaube, daß der Annahme eines im Serum gelösten Melanins nach unseren experimentellen Erfahrungen nichts mehr im Wege steht, und daß die Vorstellung von einer intermediären Reduktion und Oxydation nicht notwendig ist.

Ganz beiläufig möchte ich bemerken, daß ich durch intrakardiale Injektion von Dopamelanin bei Meerschweinchen nicht imstande gewesen bin, eine Melanurie zu erzeugen, wohl aber die Ausscheidung von Melanin in mehreren Organen (Milz, Lunge, Leber) beobachten konnte.

Zusammenfassung.

I. Zu den charakteristischen Merkmalen der Bindegewebszellen gehört die Fähigkeit, in den Gewebsspalten und Gewebssäften auftretende corpusculäre oder auch gelöste Substanzen in sich aufzunehmen und unter Umständen sehr lange Zeit hindurch zu speichern. Dies betrifft sowohl chemisch indifferente Körper, wie Kohleteilchen (Tusche) und Zinnober, als auch andere Substanzen, wie Blutfarbstoff und vor allem Melanin.

Melanin ist ein in alkalischen Lösungsmitteln und darum auch in der Gewebslymphe und im Blutserum löslicher Körper. Wird natürliches Melanin (durch chemische Extraktion aus Haaren oder pigmenthaltigen Geweben gewonnen) oder künstliches Melanin (Dopamelanin) ungelöst in die Haut eingespritzt, so wird ein Teil desselben von den Bindegewebszellen wie Fremdkörper phagocytiert; der größte Teil geht in den Gewebssäften in Lösung und wird erst in gelöstem Zustand durch die Gewebelemente aufgenommen.

Die Aufnahme gelösten Pigmentes durch Bindegewebszellen erfolgt in der Weise, daß zunächst das ganze Protoplasma der Zelle diffus von dem Pigment durchtränkt wird. Die Pigmentierung kann derart geringgradig sein, daß sie der Beobachtung sich vollständig entzieht. Die diffuse Färbung geht nach kürzerer Zeit zurück und beschränkt sich auf vereinzelte Teile des Zellinhaltes, welche als größere und kleinere schollige Gebilde imponieren. Diese nehmen an Größe immer mehr ab, und es resultieren schließlich etwas unregelmäßige schollige, globoide Granula, ungefähr von der Größe der eosinophilen Granula in Leukocyten, welche als gleichmäßige Granulation im Zellplasma liegen und in dieser Gestalt jahrelang in der Zelle verweilen können.

Diese Form der Granulabildung ist für die Aufnahme gelösten

Melanins in hohem Grade charakteristisch. Die Granula gleichen morphologisch vollkommen den Granula in den natürlichen Chromatophoren der menschlichen Haut.

In dem Zustand der diffusen Pigmentinfiltration der Gewebe mit gelöstem Melanin findet man auch in den kollagenen Fasern und in den Endothelien Pigment. In späteren Stadien werden diese Elemente dagegen stets pigmentfrei angetroffen. Das Pigment geht mit der Zeit völlig in die Bindegewebszellen über, für welche es eine besondere Affinität besitzt.

Die Leukocyten nehmen auch Pigment auf; sie spielen jedoch bei der Pigmentresorption nur eine untergeordnete, zufällige und jedenfalls keine aktive Rolle.

II. Wenn die Eigenschaft der Phagocytose ein Attribut der Bindegewebszellen darstellt, dann ist umgekehrt der Mangel dieser Eigenschaft ein Attribut der epithelialen Elemente. Sowohl die Epidermis als auch die epithelialen Anteile der Haarbälge und Schweißdrüsen verhalten sich gegenüber Tusche, Zinnober, Blutpigment und Melanin vollständig indifferent. Die Infiltration der Gewebe mit diesen Substanzen schließt stets mit scharfer Grenze am Epithel ab.

Eine diffuse Aufnahme von gelöstem Melanin wird nur ausnahmsweise dann beobachtet, wenn eine nachweisliche Schädigung der Zellen vorliegt, oder in der allerersten Phase intensiver Pigmentimbibition. Das in solchen Fällen diffus aufgenommene Pigment wird aber nicht granulär ausgeschieden wie in den Bindegewebszellen, sondern verschwindet nach wenigen Tagen spurlos, vielleicht als der Ausdruck dafür, daß die Epidermiszellen für Pigment ein viel stärkeres Abbauvermögen besitzen als die Bindegewebszellen.

III. Die im Papillarkörper gelegenen cutanen Pigmentzellen der menschlichen Haut stellen vom morphologischen und funktionellen Standpunkt aus keine einheitliche Zellart dar. Sie besitzen dasselbe phagocytäre Vermögen für Tusche, Zinnober, Blutpigment und Melanin wie die übrigen Bindegewebszellen. Ihre Gestalt gleicht vollkommen derjenigen der benachbarten Bindegewebszellen. Sie ist im Papillarkörper polymorph (sternförmig, dreieckig, schollig, klumpig usw.), in den tieferen Schichten mehr spindelförmig. Die Chromatophoren unterscheiden sich von ihren Nachbarzellen allein durch ihren Pigmentgehalt.

Es ist durch Injektion von Melanin möglich, an jedem Ort künstliche Chromatophoren in beliebiger Menge zu erzeugen, welche sich von den natürlichen weder durch ihre Gestalt noch durch das Aussehen und den Chemismus des Pigmentes unterscheiden. Bei reichlicher Pigmentinjektion werden sämtliche Bindegewebszellen in Chromatophoren verwandelt.

Die Chromatophoren enthalten die Dopaoxydase, auf deren Tätigkeit die Pigmentbildung in den Basalzellen der Epidermis und in den Matrixzellen der Haarbulbi beruht, nicht. Die Dopareaktion ist in ihnen ausnahmslos und in jedem Zeitpunkt ihrer Entwicklung negativ.

Aus diesen Tatsachen dürfen wir folgern:

Die Chromatophoren der menschlichen Haut stellen gewöhnliche Bindegewebszellen dar, die Pigment phagocytiert haben. Jede Bindegewebszelle kann zur Chromatophore werden.

Die morphologisch vollkommene Übereinstimmung zwischen den Pigmentgranula der künstlichen und der natürlichen Chromatophoren spricht dafür, daß der Vorgang der Pigmentaufnahme in beiden derselbe ist, d. h. daß die Pigmentierung der Chromatophoren auf der Aufnahme gelösten Pigmentes beruht.

Wo geformtes Pigment phagocytiert wird (wie in der Haarpapille und in der Haut des Meerschweinchens), da behält dieses seine ursprüngliche (stäbchenförmige, körnchenförmige usw.) Gestalt bei.

IV. Das Pigment der menschlichen Chromatophoren stammt aus der Epidermis. Dies geht aus folgenden Tatsachen hervor:

1. Im Papillarkörper der menschlichen Haut finden sich nur dort Chromatophoren, wo in der Epidermis Pigment vorhanden ist oder vorhanden war.

2. Bei Pigmentierungsvorgängen ist die Pigmentierung der Epidermis stets das Primäre, die Pigmentierung der Cutis folgt ihr in einem Zeitintervall von wechselnder Dauer nach; sie ist nicht obligatorisch und an gewisse Bedingungen geknüpft.

3. Bei Depigmentierungsvorgängen schwindet zuerst das Pigment in der Epidermis und erst später, oft viel später (Monate oder Jahre) das Pigment in der Cutis. Man stößt darum nicht selten bei Depigmentierungsvorgängen (Narben, Vitiligo usw.) auf Bilder, welche nur in der Cutis Pigment zeigen.

Der Zusammenhang zwischen beiden Pigmenten ist demnach ein unbestreitbares und ebenso unbestreitbar ist die Tatsache, daß die Chromatophorenpigmentierung die untergeordnete Erscheinung darstellt und selbständig nie auftritt.

Die Chromatophorenpigmentierung ist von dem Zustand der pigmentbildenden Epidermiszellen abhängig. Entzündungszustände (Lichen ruber, Psoriasis usw.), schädigende Momente anderer Art (Strahlenwirkung) haben eine oft enorme Vermehrung der Chromatophoren zur Folge.

Eine der wichtigsten Ursachen, vielleicht die einzige Ursache des Pigmentaustritts aus den Epidermiszellen

ist demnach die Schädigung oder eine degenerative Alteration dieser Zellen. Durch diese Schädigung wird eine Insuffizienz für Pigmentretention erzeugt. Ob das Pigment in gelöster Form oder als Pigmentkorn die Zelle verläßt, ist noch unentschieden.

Ein gewisser Grad von Insuffizienz oder eine latente Neigung dazu scheint schon der normalen menschlichen Epidermiszelle eigentümlich zu sein, allerdings in einem individuell und örtlich sehr verschiedenen Grad. Es gibt aber auch Integumente, in welchen trotz stärkerer Pigmentierung der Epidermis die Chromatophoren fast oder ganz fehlen.

In allen Fällen von Chromatophorenpigmentierung in scheinbar normaler Haut (Achselfalten, Nacken, Präputium usw.) ist in erster Linie an schädigende Momente (Druck, Reibung, Zerrung, Licht, Wärme usw.) zu denken.

Hieraus ergeben sich folgende zum Teil als Arbeitshypothesen geltende Sätze:

Die Chromatophoren der menschlichen Haut sind die Folge einer Pigmentinsuffizienz der Epidermiszellen.

Die Pigmentinsuffizienz ist die Äußerung einer Zellschädigung oder einer Degeneration.

Die Chromatophoren sind demnach kein integrierender Bestandteil im normalen Pigmentstoffwechsel.

Die Epidermiszelle ist imstande, ihr Pigment selbständig abzubauen.

Die Pigmentabgabe an die Cutis ist ein pathologischer Vorgang und stellt keinen normalen in teleologischem Sinne etwa regulatorisch wirkenden Mechanismus dar.

Das von den Chromatophoren aufgenommene Pigment kann Monate und selbst Jahre lang in der Zelle verbleiben. Es unterliegt dabei einem mehr oder weniger intensiven Abbau, der beim Menschen sehr langsam, beim Tier (Meerschweinchen) rascher verläuft.

Der Umstand, daß im Papillarkörper neben pigmentführenden auch pigmentfreie Bindegewebszellen liegen, ist kein Beweis dafür, daß zwischen beiden ein prinzipieller Unterschied besteht. Die experimentellen Erfahrungen sprechen dafür, daß in der Pigmentaffinität gewisse Schwankungen bestehen und daß immer einzelne Zellen eine besondere phagocytäre Kraft zu besitzen scheinen. Dies erklärt sich vielleicht einfach dadurch, daß die betreffenden Zellen in der Nachbarschaft von Gewebsspalten liegen, welche von den Gewebssäften bei ihrer Strömung bevorzugt werden.

V. In der behaarten Haut von Säugetieren (Meerschweinchen) Kaninchen) fehlen die Chromatophoren ganz oder fast ganz. Man findet sie mit Regelmäßigkeit nur an den haarlosen (Augenlider) oder haararmen Stellen (Scrotum, Lippe, Ohren). Das Pigment der Chromato-

phoren gleicht bei diesen Tieren morphologisch vollkommen dem Epidermispigment. Es handelt sich darum wahrscheinlich um die Aufnahme geformter Pigmentkörner und nicht um gelöstes Pigment wie beim Menschen. Spritzt man den Tieren gelöstes Pigment in die Haut ein, dann erscheint das phagocytierte Pigment schollig wie beim Menschen.

Der Grund für die Abwesenheit von Chromatophoren in der tierischen Haut ist in erster Linie in dem Schutz des Haarkleides gegen Licht und Traumen zu erblicken. Vielleicht spielt auch die Struktur der epithelialen Pigmentkörner, die größer und distinkter sind wie beim Menschen, eine Rolle.

Durch Rasur der Haare und lange fortgesetzte Belichtungen mit der Quarzlampe gelingt es, mit Regelmäßigkeit an jeder Stelle Chromatophoren zu erzeugen, auch dort, wo vorher keine einzige Pigmentzelle in der Cutis gelegen hatte.

Am stärksten ist die Chromatophorenbildung nach Röntgenbestrahlung. Ihre Vermehrung ist oft eine enorme. Die Bedeutung der Zellschädigung und des Zellunterganges für die Chromatophorenbildung tritt am deutlichsten zutage beim Untergang der Haarfollikel. Hier ist der Übergang des epithelialen Pigmentes aus den zerfallenden Bulbuszellen in das umgebende Bindegewebe evident.

Die durch die Strahlenwirkung bedingte Zellalteration in der Epidermis geht so weit, daß es im Gegensatz zur Norm auch zum Austritt vermutlich gelösten Melanins wie beim Menschen kommt, denn neben geformten epithelialen Pigmentkörnern treten in den Chromatophoren auch schollige, globöse Elemente auf.

VI. Die menschliche und auch die tierische Haarpapille ist in der Norm frei oder fast frei von Pigment. Für ihre Pigmentierung kommen in erster Linie zwei Ursachen in Betracht:

1. Der Vorgang des Haarwechsels.
2. Die senile Degeneration der Matrixzellen beim Ergrauen der Haare.

Beim Haarwechsel werden durch die Ablösung des Kolbenhaares von der Papille eine Anzahl von Matrixzellen zerstört und das aus ihnen freiwerdende Pigment wird von Bindegewebszellen der Papille aufgenommen. Im Zeitpunkt lebhaften Haarwechsels beim Menschen kurz nach der Geburt findet man darum am regelmäßigsten und häufigsten pigmentierte Haarpapillen. Das Pigment in den Haarpapillen gleicht morphologisch vollkommen dem epithelialen (Stäbchenform); es handelt sich demnach, wie in der tierischen Haut, um die Aufnahme geformter Pigmentkörner.

Beim Ergrauen der Haare tritt als ein Zeichen der Altersdegeneration häufig, aber nicht regelmäßig eine Pigmentinsuffizienz der Matrixzellen ein, welche der Insuffizienz geschädigter Epidermiszellen vollständig analog ist. Die Folge davon ist ein stärkerer Abfluß von wahrscheinlich gelöstem Pigment in die Haarpapillen und in das Bindegewebe ihrer Umgebung. Dort wird es zumeist in der charakteristischen schollig-globösen Form angetroffen, wie in den Chromatophoren des menschlichen Papillarkörpers.

VII. Neben den im Papillarkörper und in den Haarpapillen gelegenen Chromatophoren gibt es noch eine zweite Art von cutanen Pigmentzellen, welche nicht nur morphologisch sich von den anderen durch ihre viel größere und charakteristischere bandförmige Gestalt und durch ihren tiefen Sitz unterscheiden, sondern auch in ihrer Beziehung zum epithelialen Pigment eine vollkommene Unabhängigkeit verraten. Es sind das die von Adachi in der Affenhaut beschriebenen und in ihrer Eigenheit richtig erkannten Pigmentzellen. Ihr Analogon in der menschlichen Haut sind die Pigmentzellen der Mongolenflecke (Adachi). Nach den Untersuchungen Bahrawys, eines Schülers von Bloch, ergeben die Pigmentzellen der Mongolenflecke eine positive Dopareaktion. Sie enthalten somit die Dopaoxydase und sind darum als eine selbständige pigmentbildende Zellgruppe anzusehen, welche den Pigmentzellen der Epidermis gleichgestellt werden muß und mit den banalen Chromatophoren der Cutis nichts gemein hat.

Ähnliche Pigmentzellen finden sich in der Schnauze der grauen Hausmaus, deren Epidermis vollkommen pigmentlos ist. Auch hier gelingt es mit der Dopareaktion den Nachweis der Dopaoxydase zu erbringen.

Die Tatsache, daß in der Cutis zweierlei Arten von Pigmentzellen (autochthone und receptorische) angetroffen werden, macht aprioristische Verallgemeinerungen der erhobenen Befunde auf die Pigmentverhältnisse bei anderen Tieren (z. B. Amphibien) illusorisch und verlangt eine sorgfältige Aufklärung der Pigmentvorgänge von Fall zu Fall.

VIII. Das Pigmentkorn der Chromatophoren besteht in Analogie mit den übrigen, auch den epithelialen Pigmentgranula aus einer Grundsubstanz, an welche das Melanin fest gebunden oder adsorbiert ist. Durch alkalische Lösungsmittel, in welchen sich Melanin selbst leicht löst, gelingt es nicht, das Pigmentkorn zu lösen.

Die Grundsubstanz unterscheidet sich in ihren Eigenschaften nicht wesentlich vom übrigen Protoplasma der Zelle und ist darum färberisch mit den gewöhnlichen Methoden nicht darstellbar. Es handelt sich vermutlich um einen eiweißartigen, halbfesten oder zähflüssigen

Protoplasmabestandteil, welcher das Pigment in elektiver Weise aufnimmt und festhält.

Die gute Färbbarkeit des Pigmentkornes, auch des unvollständig gebleichten, für manche Farbstoffe (Safranin: rot, Pyronin: rot bis rotbraun, Methylenblau: grün usw.) beruht auf der Färbbarkeit des Melanins und nicht des Pigmentträgers.

Eine Beziehung zwischen Pigmentkorn und Zellkern besteht bei den Chromatophoren nicht, ebensowenig wie eine Beziehung zu Mastzellengranulationen.

IX. Ein Indicator für das Alter der Chromatophorenpigmentierung ist die Reaktion mit Silbernitrat. Bei frischen Pigmentablagerungen fällt dieselbe negativ aus, erst mit der Zeit (im Verlauf von Tagen und Wochen) wird sie positiv.

Die Silberreaktion des Pigmentkorns ist eine Bindungsreaktion und beruht auf der Entstehung von schwarzem Silbermelanin. Sie stellt demnach keinen Reduktionsvorgang dar. Eine Reduktion tritt erst in der Folge ein. Sie ist jedoch durchaus unspezifisch und entspricht einem allgemeinen Verhalten organischer Silberverbindungen bei Einwirkung bestimmter Faktoren (Licht, Luft usw.).

X. Die vollkommene Übereinstimmung, welche zwischen Dopamelanin und dem natürlichen Melanin der Chromatophoren in morphologischer, tinktorieller und chemischer Beziehung besteht, rechtfertigt nicht nur die experimentelle Anwendung von Dopamelanin, sondern ist auch ein weiterer Beweis dafür, daß Dopa und Dopamelanin den natürlichen Pigmentsubstanzen sehr nahe stehen müssen.

Literatur.

(Ausführliche Literaturangaben bei Adachi, Meirowsky, v. Szily, Bloch u. a.).

Adachi, B., Zeitschr. f. Morphol. u. Anthropol. **6**. 1903. — Bergonié, Nouveau traité de pathologie générale 1912. — Bizzozzero, Giornale della R. Accademia Med. Torino **59**. — Bloch, Br., Arch. f. Dermat. u. Syphil. **124**. 1917; **135**. 1921. — Bloch, Zeitschr. f. phys. Chem. **93**. 1917. — Bloch und Ryhiner, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **5**. 1917. — Bloch und Löffler, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **121**. 1917. — Brahn und Schmidtman, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **227**. 1920. — Breul, Inaug.-Diss. Jena, Gust. Fischer 1896. — Cone, C., Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **1**. 1907. — Ehrmann, S., Bibl. medica **2**, Heft 6. 1896. — Gortner, A. R., Journ. of Biol. Chem. **10**. 1911. — Grimm, Dermatol. Zeitschr. **2**. 1895. — Grund, Zieglers Beitr. z. pathol. Anat., Suppl. **7**. 1905. — Halpern, Arch. f. Dermat. u. Syph. **23**. 1891. — Hellmich, Monatsh. f. prakt. Dermatol. **45**. 1907. — Heudorfer, Arch. f. Dermatol. u. Syph. **134**. 1921. — Jadassohn, Arch. f. Dermatol. u. Syph. **24**. 1892. — Jakobi, Inaug.-Diss. Königsberg 1912. — Jarisch, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **23**. 1891 und **24**. 1892. — Karg, Arch. f. Anat. u. Physiol., anat. Abt. 1888. — Kölliker,

Anat. Anz. 1887 und Zeitschr. f. wiss. Zool. **2**. 1850 und **45**. 1887. — Masson, Bullet. d. l. réunion dermatol. et syphil. du Straßbourg, 20. März 1921. Anhang zum Bull. d. l. soc. franc. d. dermat. et syph. März 1921. — Matsunaga, T., Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **22**. 1919. — Meirowsky, Monatsh. f. prakt. Dermat. **42**, 1906; **43**. 1906; **44**. 1907. — Meirowsky, Über den Ursprung des melanotischen Pigmentes der Haut und des Auges, Leipzig 1908, Verlag von Werner Klinkhardt. — Meyer, H., Dermat. Zeitschr. **32**. 1921. — Mertsching, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **116**. 1889. — Miescher, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **30**. 1919. — Miescher, Die Pigmentgenese im Auge nebst Bemerkungen über die Natur des Pigmentkorns. Arch. f. mikr. Anat. 1921 bis 1922. — Reinke, Arch. f. mikr. Anat. **43**. 1894. — Riehl, Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syphilis 11. Jahrg. 1884. — Salkowsky, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **227**. 1920. — Sato, Derm. Wochenschr. **73**. 1921. — Schmidt, M. B., Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **163**. 1901; und Bericht d. l. intern. pathol. Kongr. in Turin 1912. — Schmorl, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **4**. 1893. — Wieting u. Hamdi, Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. **42**. 1907.
