

Aus der dermatologischen Klinik in Basel.
(Vorsteher: Prof. Dr. Bloch.)

Zur Pathogenese der Vitiligo.

Von Br. Bloch.

(Hiezu Taf. XI.)

Verschiebungen im Pigmenthaushalt der Haut nehmen bekanntlich in der Dermatologie einen großen und wichtigen Platz ein. In der Deutung dieser von der Norm mehr oder minder weit abweichenden Zustände waren wir bisher im wesentlichen auf Untersuchungen und Kriterien rein morphologischer Natur angewiesen, da die bekannten Daten nicht ausreichten, um eine zusammenhängende Physiologie des Pigmentbildungsprozesses aufzustellen. Es ist aber klar, daß hier wie anderswo in der Biologie die rein morphologische Betrachtungsweise nicht genügt, um das Werden eines physiologischen resp. pathologischen Prozesses aufzuklären, sondern daß notgedrungen Lücken und Unsicherheiten sich einstellen, sobald versucht wird, die morphologischen Bilder genetisch auseinander zu entwickeln. Wie stets in der Medizin werden auch hier die Lücken durch Hypothesen notdürftig verkleistert, damit wenigstens anscheinend ein Gesamtbild zustande kommt, das unser Kausalitätsbedürfnis befriedigt.

Mit der Entdeckung und Darstellbarkeit des spezifisch pigmentbildenden Fermentes, der Dopaoxydase, scheint nun endlich die Bahn geöffnet, für die große Zahl der Pigmentanomalien eine pathogenetische Erklärung zu suchen und zu finden, die auf der Basis einer gesicherten physiologischen Erkenntnis der Pigmentbildung sich aufbaut. Zugleich ist zu erwarten, daß die Untersuchung und Deutung dieser Einzelfälle auf die neue allgemeine Theorie der Pigmentbildung befruchtend und stützend zurückwirken wird.

Als erstes Beispiel einer solchen Untersuchung einer Dermatoze, in welcher die Pigmentalteration eine große, wenn nicht die einzige Rolle spielt, habe ich die Vitiligo gewählt.

In den gebräuchlichen Lehr- und Handbüchern wird die Vitiligo meist sehr kurz abgetan. Die ätiologischen Faktoren, die etwa angeführt werden (Häufigkeit von Abdominaltumoren und Darmstörungen und davon ausgehend Einfluß toxischer Substanzen auf dem Blutwege bei Ehrmann (1) und — offenbar dieser entnommen — bei Tomaszewsky, nervöse Zustände und vorausgegangene Syphilis besonders bei französischen Autoren etc.), sind wohl mehr als zweifelhafter Natur. Tatsächlich befällt die echte, genuine Vitiligo in den weitaus meisten Fällen Individuen, an welchen sich auch mit der größten Sorgfalt nicht die geringsten Zeichen einer sonstigen inneren oder äußerlichen Krankheit feststellen lassen. In der pathogenetischen Erklärung der Anomalie spiegelt sich jeweilen einfach die Ansicht wieder, die sich der Autor von der Entstehung und dem Schwund des normalen Pigmentes gebildet hat. Das ist z. B. sehr deutlich bei Ehrmann, der die Vitiligo mit der Zerstörung der „Melanoblasten“, den hyperpigmentierten Randsaum mit einer Vermehrung und Vergrößerung dieser Gebilde erklärt. Die mikroskopische Untersuchung exzidiierter Haut hat bis jetzt die eigentliche Erkenntnis der Krankheit sehr wenig gefördert, indem sie im wesentlichen nur das bestätigt, was die klinische Beobachtung als selbstverständlich voraussetzen mußte, nämlich den Schwund des Pigmentes in den normalerweise pigmenthaltigen Zellen, soweit sich die vitiliginösen Flecke erstrecken, so daß z. B. Darier nach Besprechung der pathologischen Anatomie zu dem bündigen und bezeichnenden Schluß kommt: „über die Pathogenese gibt sie uns keine Auskunft.“

Auch die experimentellen Untersuchungen Kreibichs (2) und Hanawas (3) über die herabgesetzte Empfindlichkeit vitiliginöser Haut geben uns zunächst, so interessant sie an sich sind, keinen direkten Aufschluß über

das Wesen der Vitiligo, sie komplizieren vielmehr das Problem, indem sie zeigen, daß die Anomalie mit dem einfachen Begriff Pigmentschwund nicht abzutun ist, sondern daß sie tiefer in das Zelleben eingreift als man sich bisher vorgestellt hat. Auf die Versuche Buschkes (4) und Steins (5) innerhalb vitiliginöser Flecken experimentell Pigment zu erzeugen, werde ich am Schlusse dieses Aufsatzes zu sprechen kommen.

Ich gehe zunächst über zu der Darstellung der beiden von mir untersuchten Fällen von Vitiligo und der in ihrer Haut mit der Dioxyphenylalaninmethode erzielten Ergebnisse.

Bezüglich der Technik der Untersuchung hielt ich mich eng an die in der Arbeit von Bloch und Ryhiner (6) publizierte Vorschrift und verweise daher an dieser Stelle nur darauf.

Fall I. Jakob H., 13. Jahre alt. Vitiligo.

Anamnese. Eltern gesund, 1 Schwester gesund, keine früheren Krankheiten.

Jetzige Krankheit. Vor ca. 2 Monaten bemerkte Pat. weiße Flecke am Hals ohne andere Symptome. Nach und nach traten auch an Brust, Rücken und Extremitäten weiße Flecken auf (ohne bestimmte Reihenfolge). Allgemeinstatus o. B.

Hautstatus. An der Vorder- und Rückseite des Stammes zerstreut eine große Zahl von rundlichen ovalen oder auch ganz unregelmäßig gestalteten Herden der verschiedensten Ausdehnung, von Linsen- bis über 5 Frankstück-Größe, vielfach mit einander konfluierend. Innerhalb dieser Herde ist die Haut im Gegensatz zu der normalen, ziemlich stark gebräunten Haut des Patienten vollkommen weiß und pigmentlos. Das Fehlen des Pigmentes ist die einzige Veränderung, welche diese Herde aufweisen, im übrigen unterscheiden sich die hellen Stellen in der Struktur nicht im geringsten von der normalen Haut. Die Umgebung der Flecke ist nicht hyperpigmentiert, sondern stimmt in der Farbe mit der übrigen Haut vollkommen überein; besonders zahlreich sind die Flecken über den Nates, ferner zwischen den Schultern, aber auch sonst am Stamm reichlich vorhanden. An den Extremitäten finden sich nur vereinzelte Flecken. Von den Mammillae ist die linke vollständig depigmentiert, an der rechten beginnt die Depigmentation eben.

Untersuchung der Haut mit der Dopamethode.

Exzision eines vitiliginösen Herdes samt einem Stück der angrenzenden normalen Haut. Einbettung in Agar (cf.

Bloch-Ryhiner), Anfertigung von Gefrierschnitten. Die Gefrierschnitte werden teils ungefärbt, teils gefärbt (Hämalaun-Eosin, Unna-Pappenheim etc.) untersucht, oder vorher während 24 Std. bei 37° und bei Zimmertemperatur in einer 1‰ wässrigen Lösung von o. a. Dioxyphenylalanin vorbehandelt (Dopaschnitte).

a) Nativschnitte (ungefärbt). In etwa $\frac{1}{3}$ — $\frac{2}{3}$ des Schnittes fehlt das Pigment vollkommen. Deutlich sichtbar ist hier nur die stärker lichtbrechende Hornschicht. Die Epidermis selber ist vollkommen durchsichtig und nur bei sehr starker Abblendung überhaupt sichtbar. In etwa $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ des Schnittes ist die Epidermis deutlicher zu sehen, weil sie hier noch Pigment enthält. Das Pigment ist hauptsächlich in der Basalzellschicht enthalten meist feinkörnig z. T. auch diffus, an einigen Stellen enthalten auch die höher gelegenen Schichten noch Pigment teils diffus, teils feinkörnig. Die Farbe des Pigments ist hellbräunlich, oft mit einem leichten Stich ins gelbliche. Die Menge des Pigmentes wechselt, an einzelnen Punkten liegt es gehäuft den Basalzellen und z. T. auch den darüber liegenden Zellen auf, an anderen Stellen ist es sehr spärlich. Auch im Stratum subpapillare finden sich pigmentbeladene Zellen, besonders an der Grenze der nicht pigmentierten zur pigmentierten Haut, im ganzen aber nicht sehr reichlich.

b) Nativschnitte (gefärbt). Die Epidermis zeigt außer dem wechselnden Pigmentgehalt keine pathologischen Veränderungen. Wir haben 3 Zonen zu unterscheiden, die allmählich ineinander übergehen.

1. Zone fast absoluter Pigmentfreiheit. Hier fehlt das Pigment in der Basalschicht fast vollkommen. Nur hie und da finden sich noch Grüppchen von 2—6—8 Basalzellen, deren Protoplasma oft kappenförmig dem Kern aufsitzende Häufchen von rein braunem, äußerst feinkörnigem splitterartigen, manchmal anscheinend kristalloidem Pigment enthält.

In manchen Zellen ist das Pigment äußerst fein staubartig, nur mit Immersion sichtbar. Relativ reichlich ist in dieser Zone der Pigmentgehalt der Kutis, indem sich hier,

stets in der Nähe der Epidermis, Grüppchen von spindelligen und unregelmäßig sternförmigen Zellen finden, deren Protoplasma von vielen grobkörnigeren Pigmentkugeln erfüllt ist.

2. Zone mit wechselndem Pigmentgehalt. Die Zone ist schmal und unterscheidet sich von der ersten dadurch, daß die Grüppchen von pigmenthaltigen Basalzellen größer, der Pigmentreichtum der einzelnen Zellen ebenfalls erheblicher ist. In der Kutis sind hier die Pigmentzellen reichlicher, nicht nur in der obersten Schicht, sondern, in geringerer Anzahl, auch in den tieferen Lagen.

3. Pigmentierte Zone. Auch hier ist der Pigmentgehalt kein kontinuierlicher, sondern er erstreckt sich nur auf größere Partien als in der 2. Zone. Immerhin zeigt die Mehrzahl der Basalzellen und meist auch noch die nächst höher gelegenen Schichten bedeutend mehr und ziemlich feinkörniges Pigment im Protoplasma. An einigen Stellen ist sogar der Pigmentgehalt ziemlich reichlich zu nennen und findet sich nicht nur in den durch ihn direkt braun gefärbten Basalzellen, sondern auch höher hinauf, stellenweise bis an das Stratum granulosum hinanreichend. Das Pigment ist hier etwas grobkörniger und zweifellos auch dunkler. Die Zahl der Pigmentzellen der Kutis ist hier entschieden am stärksten. Sie nimmt von Zone 1 bis Zone 3 zu und ist im allgemeinen um so größer und besser ausgebildet, je mehr Pigment sich in der darüber liegenden Epidermis befindet. Pigmentkörnchen auch hie und da frei in den Lymphspalten der Kutis. Eine auffallende Erscheinung in den Präparaten sind die entzündlichen Vorgänge, die sich fast ausschließlich in den obersten Schichten der Kutis, im Papillarkörper und in der subpapillaren Schicht abspielen. Sie dokumentieren sich durch eine mäßige Erweiterung der Gefäße, vor allem aber durch eine Vermehrung der Zellen, besonders in der nächsten Umgebung der subpapillaren Gefäße z. T. auch in den Papillarkörpern selber, mit den die Follikel und Drüsen begleitenden Gefäßchen in die tieferen Lagen sich ziehend. Es sind lediglich Lympho-

zyten und fixe Bindegewebszellen, welche die Grundlage dieser Infiltrate bilden. Polynukleäre Leukozyten finden sich sozusagen nicht darunter.

c) Dopaschnitte (ungefärbt, Zimmertemperatur). Das Bindegewebe ist nur schwer sichtbar, es zeigt nur einen leichten grauen Schimmer, ist im übrigen fast vollständig durchsichtig. Die Bindegewebsbündel sind daher nur bei stärkerer Abblendung einigermaßen sichtbar. Leukozyten finden sich nur ganz vereinzelt.

Epidermis. Zone 1. Es fehlt die Dopareaktion fast vollständig. Die Epidermis hat deshalb das genau gleiche, kaum bemerkbare Weißgrau der Kutis, so daß hier Epidermis und Kutis überhaupt nicht von einander unterschieden werden können. Stellenweise läßt sich auch bei starker Vergrößerung und enger Blende hier die Grenze zwischen Epidermis und Kutis überhaupt nicht feststellen. Erst das Stratum corneum fällt durch seine Schichtung wieder auf und deutet so die Lage der Epidermis an. Von Zeit zu Zeit finden sich in dieser Schicht Grüppchen von Basalzellen besser markiert. Dieses Deutlicherwerden rührt davon her, daß im Protoplasma dieser Basalzellen äußerst feine graubräunliche bis dunkelbräunliche Splitterchen und Körnchen vorhanden sind. Sie scheinen besonders in der Nähe der Kernmembran gehäuft zu sein, sind aber auch im übrigen Protoplasma zerstreut zu finden. Die Farbe dieser mehr grauen, oder — wenn sie dichter gehäuft sind — dunkelbraunen Körnchen unterscheiden sich von der rost- bis gelblichbraunen Farbe des normalen Pigments, wie bes. der Vergleich mit den zunächst gelegenen, mit Pigment beladenen, nicht reagierenden Zellen mesodormaler Abkunft der Kutis ergibt; es handelt sich hier zweifellos um eine ganz schwache Dopareaktion. Sie ist manchmal so gering, daß in der Basalzelle nur einige Stäubchen erscheinen. Andere Basalzellen enthalten reichlich Körnchen, so daß sie aus dem sonst absolut blassen, ungefärbten Präparat sehr deutlich hervortreten. Streckenweise ist, wie schon bemerkt, diese Reaktion ganz gering oder sogar vollkommen fehlend. Von

Zeit zu Zeit unterbrechen aber immer wieder Gruppen der beschriebenen reagierenden Basalzellen das blasse Epidermisband. Manchmal nehmen sämtliche Zellen eines Retezapfens an der Reaktion teil.

Im ganzen ergibt der Vergleich mit Nativschnitten, daß die Reaktion ungefähr parallel geht mit dem Pigmentgehalt, d. h. dort wo die Basalzellen noch etwas Pigment im Nativschnitt enthalten, reagieren die Zellen auch bei Dopabehandlung, u. zw. entspricht die Stärke der Reaktion dem Pigmentgehalt. Dabei muß besonders betont werden, daß auch die Zellen, die nur ganz wenige Stäubchen von Pigment enthalten, noch eine Reaktion geben. Die Pigmentzellen der Kutis, die in diesen Schnitten sehr reichlich sind, zeigen nirgends auch nur die geringste Spur von Reaktion. Ihr Protoplasma, samt den darin enthaltenen Pigmentschollen zeigt genau dieselbe Farbe wie im Nativpräparat.

Die 2. Zone zeigt genau dasselbe Bild wie die erste, nur sind viel mehr reagierende Basalzellen vorhanden, die glashellen, nicht reagierenden Partien entsprechend viel weniger ausgedehnt. Der Reaktionsfarbstoff (Dopamelanin) in diesen Zellen ist viel reichlicher, dunkler braun und von etwas gröberem Korn, die ganze Basalzellreihe deshalb viel besser markiert. Außerdem zeigen auch die Zellen des Stratum spinosum einen leichten grauen Schimmer, hie und da auch distinkte feinste Körnchen.

Noch ganz bedeutend stärker ist die Reaktion in der 3. Zone. Hier finden sich, und zwar in ziemlich regelmäßigen Abständen, Basalzellen mit normaler Reaktion, d. h. das Protoplasma dieser Zellen ist angefüllt mit intensiv schwarzen Körnchen, so daß sich diese Zellen schon bei schwacher Vergrößerung durch ihre dunkle Färbung außerordentlich scharf aus dem sonst so blassen Präparat hervorheben. Die Reaktion ist, soweit sich im ungefärbten Präparat beurteilen läßt, ausschließlich im Protoplasma gelegen; nur wo sie besonders stark ist, wird eine Reaktion des Kernes vorgetäuscht. Neben der granulären ist deutlich eine diffuse Grauschwarzfärbung des Protoplasma zu sehen.

Die Form der reagierenden Zellen ist zylindrisch, oval oder dendritisch. Einige senden lange, verzweigte Ausläufer zwischen die Interstitien der benachbarten Epithelzellen hinein.

Alle zwischen diesen dunkeln Basalzellen liegenden Zellen der Basalschicht reagieren ebenfalls, wenn auch bedeutend schwächer, so daß die Epidermis hier nirgends mehr so blaß wie in Zone 2 oder gar 1 ist. Immerhin ist die Reaktion auch in den schwächer reagierenden Zellen der Zone 3 bedeutend stärker als in Zone 1 und 2. Dies zeigt sich eben darin, daß die Körnchen im Protoplasma viel zahlreicher, dunkler und auch größer sind als in den entsprechenden Zellen der anderen 2 Zonen. Außerdem ist die Reaktion hier nicht nur auf die Basalzellen beschränkt, sondern, genau entsprechend der Pigmentverteilung in den Nativschnitten, auch und zwar in abnehmendem Grade in den höheren Schichten der Epidermis.

d) Dopaschnitte (ungefärbt bei 37°). Bindegewebe der Kutis stärker gefärbt, zeigt einen graubraunen Ton. In der Epidermis sind die Verhältnisse genau dieselben, wie bei Dopa-Zimmertemperatur, und zwar in allen 3 Zonen, so daß der Befund bei Zimmertemperatur offenbar schon als maximale Leistung der Oxydase zu deuten ist.

e) Dopaschnitte Zimmertemperatur. Nachfärbung nach Unna-Pappenheim. Die Präparate bieten im wesentlichen denselben Befund dar wie die ungefärbten. Wir haben ebenfalls 3 Zonen mit denselben Unterschieden. Sehr schön läßt sich hier überall konstatieren, daß die Reaktion nur im Protoplasma vor sich geht. Der blaugrün gefärbte Kern liegt frei zutage oder ist höchstens von einzelnen aufgelagerten Körnchen bedeckt. Die Lage des Dopapigmentes im Protoplasma wechselt, es kann das ganze Protoplasma davon erfüllt oder nur ein Teil, besonders oft in der Nähe der Kernmembran, und da häufig unipolar oder bipolar kappenartig aufsitzend.

Auch in Zone 3 geben lange nicht alle Basalzellen eine deutlich schwarze Dopareaktion, sondern nur ein Teil der Basalzellen, in ziemlich regelmäßigen Abständen.

Die Zahl der so reagierenden Zellen nimmt gegen das normale Ende des Schnittes zu, bildet aber nirgends eine kontinuierliche Reihe; viele dieser Zellen senden Ausläufer aus, auch die Basalzellen eines in Zone 3 sich befindenden Follikels geben z. T. deutlich schwarze Reaktion im Protoplasma und in den spinnenförmigen Ausläufern. Die übrigen Basalzellen der Zone 3 (weitaus die Mehrzahl) sowie die höher gelegenen noch Pigment enthaltenden Stellen zeigen die Reaktion in viel geringerem Grade, weshalb im Protoplasma nicht mehr schwarze, sondern nur mehr oder minder graubraun gefärbte Körnchen sich finden. Ebenso verhält es sich mit Zone 2, nur ist die Zahl der reagierenden Zellen eher noch geringer. Die Reaktion selber, d. h. der Gehalt der einzelnen Zelle an Körnchen ist schwächer, die Körnchen selber sind in der Farbe kaum mehr von den Pigmentkörnchen im ungefärbten Nativschnitt zu unterscheiden (etwas dunkler). Entsprechend noch schwächer ist die Reaktion in Zone 1. Sie ist hier selbst in den noch etwas pigmenthaltigen Basalzellen kaum mehr angedeutet.

Fall II. Franz W., 44jähr. Fabrikarbeiter.

Vitiligo, Alopecia areata.

Anamnese: Eltern gesund, 9 Geschwister gesund, keine Angaben über Bestehen von Vit. in der Familie. Frühere Leiden: Als Kind einmal krank (?), vor 3 Jahren Pleuritis, 6 Wochen im Bett, seither gesund. Seit mehreren Jahren besteht regelmäßig im Sommer diffuser Juckreiz am Stamm.

Jetziges Leiden; Beginn der Vit. vor 7—8 Jahren. Am Halse, an den Armen, später auch am Rumpf und schließlich am ganzen Körper Auftreten heller Flecken, die sich vergrößerten und allmählich konfluerten. Affektion nicht weiter beachtet. Seit 1 Jahr etwa bemerkte Patient auf dem Kopf das Auftreten weißer Haare, nicht in Form von Flecken, sondern diffus unter die normalen (braunblonden) eingestreut. Bei Beginn des Winters trat plötzlich ohne subjektive Beschwerden profuser Haarausfall ein, an Kopf, Augenbrauen und Bartgegend. Patient konnte die Haare büschelweise abbürsten. Im Verlaufe von 14 Tagen war der jetzige Zustand erreicht. Ein typisches Fortschreiten der Alopecia in Form von rasch sich vergrößernden Flecken wurde vom Pat. nicht beobachtet. Pat. fühlt sich gesund. Stuhl regelmäßig, Appetit gut. Potus: 1—2 L Most täglich, kein Schnaps. Pat. hat seine Alopecia mit allen möglichen Mitteln (Franzbranntwein, Brennesselextrakt etc.) behandelt.

Allgemeinstatus. Mittelgroß, kräftiger Pannikulus. Aussehen

etwas kretinoid, Nase breit mit stark eingezogener Wurzel, Sprache etwas schwerfällig. Intellekt mäßig entwickelt.

Kopf: o. B. Hals: Pflaumengroßer fibröser Strumaknoten in der Medianlinie. Thorax: o. B. Abdom. o. B. Extremitäten und Reflexe o. B.

Hautstatus: Das gesamte Integument zeigt ausgedehnte Pigmentveränderungen. Die Ausbreitung ist eine vollständig regellose vom Kopf bis zu den Füßen. Es finden sich alle Übergänge von normal pigmenthaltiger Haut über Stellen, die noch einen geringen Pigmentgehalt besitzen, zu solchen, an welchen das Pigment vollständig fehlt. Die Übergänge sind teilweise sehr scharf, zuweilen durch eine mehr oder weniger starke Hyperpigmentierung an der Grenze auffallend abrupt. Noch häufiger aber ist ein allmählicher Übergang von gesunder in depigmentierte Haut, so daß die Grenzen der vitiliginösen Veränderungen nicht mit Sicherheit lokalisiert werden können.

Fast ebenso mannigfaltig wie der Grad der Depig. ist die Art der Ausbreitung. Neben Stellen mit kleinfleckiger, ganz unscharfer verwaschener Anordnung der pigmentlosen Stellen, wodurch die Haut ein fein makulöses Aussehen gewinnt, finden sich größere, mehr oder weniger runde oder polyzyklische helle Flecken, bis zu großen und größten, vollständig pigmentlosen Flächen. Die normale Haut ist hellbraun, gelblich gefärbt, entsprechend einer normalen Pigmentierung mittleren Grades. Die vitil. Flecken sind blaßrot mit einem Stich ins gelbliche.

An den Stellen, die einen scharfen Übergang zwischen pigment. und depig. Haut zeigen (Hals) fällt eine deutliche Hyperämie der pigmentlosen Grenzzone auf in Form einer lebhaft blaßroten, wenige mm bis 1 cm breiten Saumes. Diese hyperämische Zone findet sich nicht regelmäßig. Sie ist nur am Halse deutlich ausgesprochen.

Die Affektion zeigt in bezug auf die Lokalisation noch folgende Besonderheiten:

Kopf: Auf dem behaarten Kopf, an den Augenbrauen und in der Bartgegend besteht eine hochgradige Alopie.

Die vollkommen weiße, depigmentierte Kopfhaut trägt nur einen ganz spärlichen Belag von dünnen, zarten, vollständig weißen Haaren untermischt mit ganz wenigen kräftigen, welche eine blondbraune Farbe besitzen. Die Haare sitzen bald in Gruppen, bald regellos zerstreut und lassen große kahle oder einzelne weiße Flaumhaare tragende Flächen zwischen sich. Auf Zug lassen sich die weißen Haare nicht leicht entfernen. Die dunkeln brechen zuweilen widerstandslos ab. An manchen Stellen finden sich ganz kurze Haarstümpfe. Viel weniger weit fortgeschritten ist die Alop. an den Augenbrauen und Bartgegend. Die Haare stehen hier noch dichter. Die gefärbten sind in der Mehrzahl. Sie zeigen jedoch ebenfalls eine vermehrte Brüchigkeit. Auch hier keine bestimmte Lokalisation des Haarausfalles. Zilien normal.

Hals: Haut fast intakt, kräftig pigmentiert, sie geht nach unten längs einer unregelmäßigen, teilweise deutlich polyzyklischen, rings um den Hals ziehende Linie, mit scharfer Grenze in die fast völlig depig-

mentierte Haut der Schultern über, wobei der Kontrast durch eine mehr oder weniger stark ausgesprochene, unregelmäßig fleckweise oder bogenförmige Hyperpigmentierung an der Übergangsstelle noch erhöht wird. Die angrenzende depigmentierte Haut zeigt, wie schon erwähnt, einen deutlichen hyperämischen Saum.

Stamm: Depig. schon weit fortgeschritten. Im Kreuz, über dem rechten Schulterblatt, über der rechten Brust und auf der l. Schulter finden sich erbsen- bis bohngroße prominente weiche Pigmentnävi, welche interessanterweise eine Beteiligung an den Depig.-Vorgängen zeigen, indem die Peripherie des Nävus, dort wo er an die depigmentierte Haut grenzt, bereits pigmentlos ist, während das Zentrum noch braun gefleckt ist.

Genitalien: Penischaft und Skrotum sind vollständig pigmentfrei. Das äußere Präputialblatt ist im Gegensatz dazu intensiv und in toto braun pigmentiert. Der Übergang ist ein scharfer, entspricht in der Lage einer mit der Sulcus coronarius zusammenfallenden Linie. Auf der Unterseite des Penischaftes finden sich auf der pigmentfreien Fläche 2 kleine, ca. 3 mm Durchmesser haltende braune Lentigines. Inneres Präputialblatt, Urethralschleimhaut o. B. Analschleimhaut auffallend blaß. Pubes sehr spärlich von normaler Dicke, teilweise braun, zum größten Teile weiß.

Extremitäten: Hände und Unterarme sind noch frei. Die Nägel zeigen eine Veränderung, indem sie z. T. seitlich etwas stark gekrümmt sind. Achselhaare spärlich hellbraun mit Trichomycosis palmellina behaftet.

Untersuchung der Haut mittels der Dopamethode.

Es wurde ein größeres Stück Haut am Halse exziiert, welches einen inneren, vollständig pigmentlosen Anteil, einen intermediären hyperpigmentierten Grenzsaum und eine äußere, anscheinend normale Hautpartie enthielt. Einbettung und Untersuchung wie oben angegeben.

a) Native (nicht mit Dopa behandelte), teils ungefärbte, teils (mit Hämalaun-Eosin oder nach Unna-Pappenheim) gefärbte Schnitte:

Es sind im Schnitt 3 Zonen zu unterscheiden:

1. Zone: normal pigmentierte Haut,
2. „ hyperpigmentierte Haut,
3. „ pigmentierte Haut.

1. Zone: Es finden sich in wechselnder, im ganzen aber in mäßiger Menge Pigment, besonders in der Basalzellschicht, z. T. auch in den nächst höher gelegenen Zell-

reihen. Das Pigment hat die normale braune bis rostbraune Farbe. Zum größten Teil ist es feinkörnig, teilweise auch etwas diffus.

2. Zone: Das Pigment ist hier sehr viel reichlicher. Die Basalzellen sind damit vollständig erfüllt, infolgedessen sehr intensiv braun gefärbt. Auch in den höher gelegenen Schichten bis zur Hornschicht findet sich das Pigment, stellenweise sehr reichlich, so daß die Epidermis hier in ihrer ganzen Dicke, besonders aber in den tieferen Partien intensiv braun erscheint. Die Pigmentierung ist keine ganz gleichmäßige, sondern schwillt an und ab. Stärker und etwas schwächer pigmentierte Stellen wechseln miteinander ab. In dieser Zone finden sich in sehr reicher Zahl mit Pigment beladene Zellen in der Kutis, ganz besonders in der Nähe der Epidermis, aber auch in den tieferen Partien.

3. Zone: Der Übergang von der 2. zu der 3. Zone ist ein brüsker. Das Pigment hört plötzlich fast vollständig auf. Es finden sich zwar zunächst noch ganz vereinzelt Gruppchen von Basalzellen, welche etwas ganz feinkörniges Melanin enthalten, im übrigen ist die ganze Schicht vollständig pigmentlos. Im ungefärbten Nativschnitt ist die Epidermis deswegen von der Kutis fast nicht zu unterscheiden, da beide absolut hell sind. Pigmentzellen in der Kutis finden sich nur anfangs und da nur sehr spärlich.

Bemerkenswert ist noch folgendes: In der Kutis finden sich, besonders in den obersten Partien, reichlich Entzündungsherde, wenig scharf umschriebene und hauptsächlich perivaskuläre Zellinfiltrate aus Rundzellen und fixen Bindegewebszellen bestehend. Die Gefäße selber erscheinen etwas erweitert, das Bindegewebe leicht gequollen, mit basischen Farben schwach gefärbt. Auch um die Schweißdrüsenknäuel deutliche Infiltratbildung.

Bei der Hämaalaun-Eosinfärbung sind die elastischen Fasern in den mittleren Zonen der Kutis deutlich blau gefärbt. Das Bindegewebe ist, besonders in der entzündeten Partie, deutlich gequollen, etwas ödematös, von bläulich violetter Färbung.

b) Dopaschnitte. Entsprechend dem Nativschnitt lassen sich auch hier deutlich 3 Zonen unterscheiden.

In der 1., der Normalhaut entsprechenden Zone ist die Dopareaktion eine mittelstarke. Die Basalzellen zeigen hier im Protoplasma eine diffuse grauschwarze Färbung, die stärker reagierenden außerdem noch Einlagerung eines feinkörnigen schwarzen Pigmentes. Daneben läßt sich auch noch an einzelnen Zellen das braungefärbte normale Pigment deutlich unterscheiden. Nach oben nimmt die Reaktion rasch ab, ist aber in geringem Grade auch noch in der Stachelzellenschicht zu konstatieren.

Viel stärker ist die Reaktion in der 2. Zone. Die ganze Basalzellenschicht samt den zunächst daran angrenzenden Zellreihen ist intensiv schwarz gefärbt. Das Protoplasma dieser Zellreihen ist erfüllt von einem teils diffusen teils feinkörnigen, dunkelbraunen bis tiefschwarzen Farbstoff, der in einzelnen, besonders intensiv reagierenden Zellen sogar den Kern teilweise verdeckt. Die Reaktion reicht stellenweise bis an die Körnerschicht heran. An anderen Stellen ist sie wieder etwas schwächer, und zwar sowohl in bezug auf Ausdehnung als auch Intensität. Sie bildet hier in den unteren zwei Dritteln der Epidermis ein intensiv braunschwarzes Band, das in einzelnen Punkten etwas heller wird, und dort in den Zellen durch die Reaktionsfarbe hindurch das ursprünglich vorhandene, bräunliche (native) Pigment noch erkennen läßt. Mit diesen stark reagierenden Zellen der Epidermis kontrastieren sehr deutlich die Pigmentzellen der Kutis. Sie sind in dieser Zone außerordentlich reichlich und erfüllt von hellbraunem grobkörnigem Pigment. Abgesehen von normal gefärbtem braunem Pigment sind aber diese Zellen vollständig hell und zeigen im Gegensatz zu den Zellen der Epidermis keine Spur von Reaktion. Sie unterscheiden sich nicht von den entsprechenden Zellen in den Nativschnitten.

In der 3. Zone zeigen sich im ersten Drittel noch einzelne Grüppchen von reagierenden Basalzellen. Sie entsprechen genau den Stellen, welche im unbehandelten (Nativ-)Schnitt noch etwas Pigment enthalten. Bei schwacher

Vergrößerung sind sie schon sehr deutlich zu erkennen als dunklere Inseln in der sonst vollständig hellen Epidermis.

Bei stärkerer Vergrößerung zeigt sich an diesen Stellen noch eine mehr oder minder stark ausgesprochene Reaktion in Form von teils diffusem teils feinkörnigem reinschwarzen Pigment im Protoplasma der Basalzellschicht. Von diesen Stellen abgesehen, ist aber die Reaktion in der ganzen dem Vitiligofleck entsprechenden dritten Zone vollständig negativ. Die Epidermis ist hier im ungefärbten mit Dopa behandelten Schnitt absolut farblos wie die Kutis und (in den in Kanadabalsam eingebetteten Präparaten) wegen des fast gleichen Brechungsindex nur bei stärkster Abblendung überhaupt von der Kutis zu unterscheiden. In dem nach Unna-Papenheim gefärbten Präparate tritt sie natürlich infolge der Kernfärbung deutlich hervor, zeigt aber auch hier nicht die geringste Spur von Reaktion (vgl. Abbildung).

Das wichtigste Ergebnis, zu dem unsere Untersuchungen vitiliginöser Haut vermittelt der Dopareaktion führen, läßt sich in dem Satze ausdrücken:

Die vitiliginöse Haut ist deshalb hell und pigmentlos, weil in ihr das normalerweise im Protoplasma der Basalzellen vorhandene pigmentbildende Ferment, die Dopaoxydase, fehlt.

Dieser Schluß ergibt sich ganz ungezwungen aus den Tatsachen. Wie anderwärts ausführlich begründet worden ist, ist die Oxydation des Dioxyphenylalanins und seine Umwandlung in ein dunkles unlösliches Reaktionsprodukt im Protoplasma der Basalzellen der Epidermis, des Follikels, der äußeren Haarwurzelscheide und der Haarbulbi der Anwesenheit eines spezifischen, oxydierenden Fermentes, der Dopaoxydase, zuzuschreiben. Die Bildung dieses Reaktionsproduktes (des „Dopamelanins“) bei der von mir angegebenen Versuchsanordnung, die Dopareaktion also, stellt den Indikator für das Vorhandensein des Fermentes an irgend einem Punkte der Haut dar und die Stärke der Reaktion gibt uns einen direkten Maßstab für die Wirkungsintensität des Fermentes.

Wenn wir daraufhin unsere durch die vitiliginösen Flecken und die angrenzenden normalen (resp. überpigmentierten) Hautpartien gelegten Schnitte betrachten, so finden wir folgendes:

Soweit die normale Haut reicht, unterscheidet sich die Reaktion — in den von mir untersuchten Fällen — nicht von der einer beliebigen gesunden Haut gleicher Färbung. Mit den bisher geprüften Häuten normaler Individuen verglichen, kann die Reaktion in den Fällen H. und W. weder als besonders stark noch als schwach bezeichnet werden; sie ist, entsprechend der Braunfärbung der Haut, mittelstark. Es findet sich nämlich eingelagert in das Protoplasma der Zellen der Malpighischen Schicht ein teils diffuser, teils feinkörniger Farbstoff von dunkelbrauner bis braun- resp. grünlich-schwarzer Farbe. Die solchergestalt veränderten Zellen fallen schon bei schwacher Vergrößerung außerordentlich auf und heben sich aus der übrigen ungefärbten oder nur schwach graubraun getönten Haut aufs deutlichste ab. Diese stark reagierenden Zellen haben meist die gewöhnliche, zylindrische Form der Basalzellen, seltener und besonders an Schrägschnitten sind an ihnen feine, ebenfalls mit schwarzen Körnchen erfüllte Ausläufer zu erkennen (Dendriten- resp. Melanoblastenform). Nicht alle Basalzellen reagieren in der beschriebenen kräftigen Art. Eine große Zahl zeigt nur eine rauchgraue oder graubraune Färbung, die je nach der Stärke der Reaktion einen helleren oder dunkleren Ton angenommen hat. Die Abnahme der Reaktion läßt sich besonders deutlich in der Richtung nach der Hornschicht zu konstatieren, indem bereits die Zellen der unteren Stratum spinosum nur eine schwache Färbung zeigen, die sich weiter oben ganz verliert. Aber auch im Bereich des Stratum germinativum selber ist die Reaktion eine diskontinuierliche, indem nur ein Teil der Zellen maximal dunkel gefärbt ist, während die dazwischen liegenden Zellgruppen in mehr oder minder regelmäßigem An- und Abschwellen stärker oder schwächer reagiert. Nur auf sehr kurze Strecken ist die Reaktion benachbarter Zellen so intensiv, daß sie einen zusammenhängenden dunklen Fleck bilden.

Die mittlere Zone (beginnende Depigmentation) ist in den beiden Fällen H. und W. verschieden. Bei H. wird in ihr die Reaktion parallel mit dem Pigmentgehalt des nativen Schnittes schwächer. Das drückt sich nicht nur darin aus, daß hier die maximale Dunkelfärbung nur noch in wenigen Basalzellen erreicht wird, sondern daß überhaupt viel weniger Zellen mehr reagieren. Im Stratum spinosum treffen wir noch ganz vereinzelte Zellexemplare an, deren Protoplasma eine rauchgraue Farbe zeigt und auch die ganze Keimschicht ist viel heller als in der ersten Zone, schmutzig graubraun, nur hie und da von einer kräftiger reagierenden dunklen Zelle unterbrochen.

Im Falle W. (andeutungsweise auch im Falle H) schiebt sich zwischen diese beiden Zonen ein intermediärer Streifen, der in seiner Ausdehnung genau dem schon makroskopisch-klinisch auffallenden dunkelbraunen Grenzbezirk zwischen normaler und vitiliginöser Haut entspricht. Die Reaktion ist hier sehr intensiv, viel stärker als in der angrenzenden normalen Haut. Die ganze Basalzellschicht ist intensiv und kontinuierlich dunkel, braunschwarz bis tiefschwarz gefärbt und repräsentiert sich schon bei schwacher Vergrößerung als zusammenhängendes dunkles Band. Nicht nur das ganze Protoplasma der Basalzellen ist von einem diffusen oder körnigen dunklen Farbstoff erfüllt, sondern oft auch der Kern dadurch verdeckt. Die Reaktion erstreckt sich auch viel höher hinauf, an manchen Stellen bis in das Stratum granulosum.

An manchen Stellen unvermittelt, an anderen allmählicher, folgt auf die mittlere die innerste, dem eigentlichen Vitiligofleck entsprechende Zone. Dort, wo sie an die mittlere Partie angrenzt, ist häufig noch eine ganz schwache Reaktion vorhanden. Einige Basalzellen oder ganze Grüppchen solcher unterscheiden sich von ihrer Umgebung durch eine meist blasse, graubraune Farbe ihres Protoplasmas.

Mit Vorliebe finden wir diese minimal reagierenden Zellen an der Spitze der Retezapfen, dort wo im Nativschnitt auch die letzten Überreste des Pigmentes ihren

Sitz haben. Je weiter dem Zentrum des Vitiligoherdes zu der Schnitt verschoben wird, desto kleiner, seltener und heller werden diese Stellen, bis sie schließlich ganz schwinden. Die Dopareaktion ist hier vollständig negativ, die Epidermis infolge dessen so hell, daß sie sich (im ungefärbten Präparat) von der Kutis kaum oder nur bei starker Abblendung differenzieren läßt. Es fehlt also hier das Dopaferment im Protoplasma der Basalzellen vollkommen. Die vitiliginöse Haut ist in dieser Beziehung der albinotischen (weißfarbigen) eines gefleckten Tieres gleichzusetzen.

Bezüglich der pigmenthaltigen Zellen mesodermaler Abkunft in der Kutis ist zu bemerken, daß ihre Zahl und Verteilung eine gewisse Gesetzmäßigkeit erkennen läßt, die schon Ehrmann erwähnt. Sie sind sehr spärlich, resp. fehlen völlig in der vitiliginösen Zone; wo sie hier noch vorhanden sind, da sind sie mit Vorliebe unterhalb der noch etwas pigmenthaltigen, leicht reagierenden Retezellen anzutreffen. Am reichhaltigsten, oft in dichten Haufen, liegen sie in der mittleren (in Depigmentation begriffenen) Zone, während sie unterhalb der normal pigmentierten peripheren Epidermis zwar immer noch etwas über die Norm vermehrt, aber doch viel weniger reichlich sind. Sie geben nie auch nur die geringste Andeutung einer Dopareaktion, sondern bieten in den Dopaschnitten stets genau das gleiche Aussehen wie in den einfachen, d. h. nicht vorbehandelten, Nativschnitten. Ihre Funktion als Pigmenttransport- und wohl auch Pigmentabbaustätten (vgl. hierüber Bloch) (6) ist daraus (d. h. aus der Abwesenheit des spezifischen pigmentbildenden Fermentes in ihren Protoplasma) sowie aus ihrer Verteilung klar. Ihre anfängliche Vermehrung bei einem so exquisiten Depigmentationsprozeß, wie ihn die Vitiligo darstellt, war ja auch immer nach der mesodermalen Melanoblastentheorie nur höchst gezwungen und mit Hilfe sehr gekünstelter Hypothesen zu erklären. Heute können wir in Übereinstimmung mit Kreibich mit voller Sicherheit behaupten, daß diese mesodermalen, pigment-

beherbergenden Zellgebilde innerhalb der Kutis keine Pigmentbildner — Melanoblasten nach der Auffassung von Ehrmann u. a. — sind, sondern im buchstäblichen Sinne des Wortes Melano- resp. Chromatophoren, Pigmentträger. Ihre Vermehrung bei Depigmentationsvorgängen wie die Vitiligo (sie findet sich auch beim Leukoderm und natürlich erst recht bei den Hyperpigmentationen) beweist, daß hier oft dem Schwinden der Pigmentbildungsfunktion eine — gleich noch zu erwähnende — Steigerung vorangeht, daß aber das neugebildete Pigment von den Epithelzellen weniger festgehalten wird, als in der Norm.

Die Pathogenese der Vitiligo beruht also, wie schon oben erwähnt worden ist, darin, daß in den Basalzellen der Epidermis, und wie wir gleich hinzufügen wollen, auch in den basalen Zellen der Haarmatrix das Ferment, das in der normalen Haut die spezifische Funktion der Pigmentbildung besorgt, die Dopaoxydase schwindet. Damit ist vollständig erklärt, weshalb die vitiliginöse Haut pigmentlos, hell ist.

Die Dopaoxydase schwindet in der vitiliginösen Haut nicht plötzlich, sondern sie nimmt allmählich — manchmal allerdings ziemlich rasch — an Intensität ab, was sich in dem Schwächerwerden der Reaktion äußert, und verliert sich dann nach und nach immer mehr. Zunächst bleibt sie, in verminderter Aktionskraft, an einigen Stellen (Spitzen der Reteleisten) noch erhalten; das sind dieselben Partien, die im Nativschnitt noch etwas Pigment enthalten und im Dopaschnitt nur eine mäßige Graufärbung besitzen; schließlich läßt sich mit der Dopareaktion keine Spur vom Ferment mehr nachweisen: das ist das Endstadium der Vitiligo.

Von Buschke ist bekanntlich beobachtet worden, daß sich mit den Strahlen der Kromayerschen Quarzlampe innerhalb vitiliginöser Herde Pigmentierungen hervorrufen lassen, die allerdings nicht dauernder Natur sind.¹⁾

1) Auch Ehrmann (8) berichtet über das Auftreten ephelidenartiger Flecke nach Bestrahlung von Vitiligoflecken.

In einer Arbeit aus der Jadassohnschen Klinik hat Stein dies bestätigt und dabei ferner festgestellt, daß der Gefrierung mit CO₂-Schnee die gleiche Wirkung wie den ultravioletten Strahlen zukommt, und daß das neugebildete Pigment sich morphologisch und chemisch vom echten Hautmelanin nicht unterscheiden läßt.

Auch diese Beobachtungen lassen sich nur zwanglos in unsere Pigmentbildungslehre einordnen und finden durch sie ihre Deutung. Wie aus Untersuchungen meiner Klinik (Lutz) (7) hervorgeht, gehören die ultravioletten Lichtstrahlen (mit Thorium X) zu den kräftigsten, die Aktion der Dopaoxydase steigernden Agentien. Die ganze, schon seit so langer Zeit bekannte Braunfärbung der Haut nach Belichtung läßt sich im wesentlichen zurückführen auf die Stimulation des Dopafermentes durch die leuchtende Energie. Das Wiederauftreten von Pigment innerhalb von Vitiligoflecken nach Bestrahlung etc. ist nichts anderes als die Folge der Steigerung der Fermentaktion an den oben erwähnten noch die Dopareaktionen gebenden, also oxydasehaltigen Zellen durch die Einwirkung der ultravioletten Strahlen, des CO₂-Schnees (Kälteeinwirkung) und gewiß auch noch zahlreicher anderer Reize (ich habe z. B. mehrmals mit Erfolg zum gleichen Zweck die Applikation von Thorium-X-Salben versucht). Diese Pigmentbildung kann natürlich nur vorübergehender Natur sein, denn sie ist die Folge der Reizung einer Funktion, die an sich dem Untergang verfallen ist und gewissermaßen schon in den letzten Zügen liegt. Das erklärt, weshalb Ehrmann, der an sehr alten Vitiligoflecken operierte, im Gegensatz zu Buschke und Stein eine (vorübergehende) Wiederpigmentierung nur schwer und unvollkommen gelang. Mit dieser Ansicht steht im Einklang, daß, wenigstens nach meiner Erfahrung, oft eine schnellere Ausbreitung der Vitiligo erzielt wird, wenn man die Ränder der Affektion und die umgebende Haut mit der Quarzlampe bestrahlt oder mit Thorium-X behandelt. Offenbar befindet sich hier die Fermentfunktion der Basalzellen bereits in einem latent labilen Zustande, der

durch die Überanstrengung rascher ins manifest Pathologische, Zugrundegehen des Fermentes, umschlägt.

Das führt uns direkt auf die Erklärung einer weiteren Erscheinung, des hyperpigmentierten Randsaumes, der besonders in unserem Falle W. sehr deutlich ausgeprägt war. Wie sich aus der Beschreibung ergibt, ist die Ursache dieser abnormen Braunfärbung in der Steigerung der Fermenttätigkeit (verstärkte Dopareaktion) in den Basal- und z. T. auch noch den Stachelzellen des intermediären Streifens zu suchen. Diese Steigerung einer an sich labilen Funktion vor ihrem Erlöschen ist biologisch interessant, aber durchaus nicht einzelstehend. Sehr viele Reize, welche in starker Konzentration die Lebensäußerungen der Zelle zerstören, bilden, verdünnt angewandt, Reizmittel für dieselbe Zelle. Das gilt z. B. auch für die Beziehungen von pigmentbildendem Ferment und Lichtstrahlen, wie Lutz zeigt. Sehr geringe Strahlenmengen reizen die Funktion der Dopaoxydase an (primäre Hyperpigmentierung), stärkere vernichten sie; erst durch die der Vernichtung folgende Regeneration kommt die bleibende aktinische Braunfärbung zustande.

Die Tatsache, daß bei der Vitiligo in engstem Anschluß an das Schwinden des Pigments und offenbar als Ursache für diese Erscheinung die Dopaoxydase nicht mehr nachweisbar ist, ist für die Pigmentlehre von großer Wichtigkeit, weil sie einen der besten Beweise dafür darstellt, daß die normale physiologische Funktion des Dopatermentes die Bildung des Hautmelanins ist. Sie besitzt aber darüber hinaus noch ein allgemeineres biologisches Interesse. Wir haben durch sie in der Vitiligo zum erstenmal eine Krankheit kennen gelernt, deren Pathogenese sich in exakter Weise auf das Schwinden eines genau lokalisierten, in seiner Funktion völlig aufgeklärten Fermentes zurückführen läßt. Es dürfte kaum eine andere endogene Krankheit geben, bei der sich alle pathologischen Erscheinungen auf eine so einfache und exakte Formel zurückführen lassen. Ähnliche Verhältnisse mögen vielleicht bei

manchen angeborenen Stoffwechselanomalien (z. B. der Alkaptonurie) vorliegen, wo vermutlich ebenfalls der Defekt eines Fermentes des intermediären Stoffwechselermentes — auch die Dopaoxydase ist im Grunde genommen nichts anderes — die eigentliche Krankheitsursache darstellt.

Mit dieser Feststellung ist allerdings die eigentliche Ätiologie der Vitiligo noch keineswegs erledigt. Die Frage, weshalb denn nun bei gewissen Individuen in bestimmten Hautbezirken die Dopaoxydase verschwindet, drängt sich natürlich sofort auf. Auf diese Frage läßt sich einstweilen eine exakte Antwort nicht geben. In Analogie zu anderen Depigmentationsprozessen kann man an hämatogene toxische Einflüsse (exogene und infektiöse Faktoren kommen wohl viel weniger in Betracht) der mannigfachsten Art denken. Die ganze Skala der bei allen Dermatosen unbekannten Ursprungs geläufigen Schlagwörter — innere Sekretion, Darmtoxine, Angioneurosen und andere Nervenreize — stellt sich natürlich auch hier als automatischer Reflexvorgang ein und führt, mangels tatsächlicher Unterlagen, ebenso zu nichts wie auf so vielen anderen Gebieten der Dermatologie.

Demgegenüber scheint es mir berechtigt, auf eine andere, allerdings ebenfalls hypothetische Möglichkeit der Entstehung der Vitiligo hinzuweisen. Die Annahme, daß der Anstoß, der zum Verlust des intrazellulären Dopaoxydfermentes führt, bei der Vitiligo — wie das beim Leukoderma sicher der Fall ist — von außen, d. h. extrazellulär erfolgt, ist nämlich keine absolut notwendige. Es wäre denkbar, daß der Vorgang von Anbeginn an ein rein endozellulärer ist, und eine Art von Erschöpfungsatrophie einer primär schwach veranlagten Zellfunktion vorstellt. Die Pigmentproduktion, d. h. die Anwesenheit und Funktionstüchtigkeit der Dopaoxydase ist ja sicher kein für das Leben der Epidermiszelle unbedingt erforderlicher Faktor; das wird am besten durch die Existenz von partiell oder total albinotischen Individuen, bei Menschen und Tieren, und schließlich durch jede depigmentierte Hautstelle bewiesen. Damit hängt anderseits

die Tatsache zusammen, daß sie — vor allem beim Menschen, aber auch beim Tier, wenigstens beim domestizierten — eine außerordentlich leicht, unter den verschiedensten Einflüssen variable Zellfunktion ist (nebenbei bemerkt einer der zahlreichen wichtigen Unterschiede zwischen der Pigmentation der Haut und des Auges). Die Leichtigkeit, mit der es beim Lebenden gelingt, durch alle möglichen Eingriffe, aktinischer, thermischer und chemischer Natur, eine Alteration des Pigmentstoffwechsels hervorzurufen, findet z. T. ihre Erklärung in den Ergebnissen einer Arbeit von Bloch, in welcher gezeigt wird, wie labil und wenig resistent das Dopaferment sich bei der Untersuchung überlebender Haut gegenüber den mannigfachsten Reagentien und physikalischen Einflüssen zeigt. Diese Labilität des Dopafermentes ließe es auch verständlich erscheinen, daß bei gewissen Individuen seine Funktion, ohne daß es eines äußeren Anstoßes bedarf, sich mit der Zeit erschöpft, geradeso wie bei anderen Individuen (albino-tische und gescheckte Tiere) das Ferment von vornherein, d. h. schon in der Anlage, sei es in sämtlichen Epidermiszellen, sei es nur partiell, fehlen kann. Es läge hier also in gewissem Sinne eine *Aufbrauchdermatose* vor.

Ich bin mir wohl bewußt, daß die Anschauung, die hier entwickelt wird, einstweilen schon ihrem Wesen nach, nur eine rein hypothetische sein kann. Sie gibt mir Veranlassung, mich noch zu einer Erscheinung, die bei der Besprechung der Pathogenese der Vitiligo nicht übergangen werden kann, zu äußern. Ich meine damit die erhöhte Resistenz pigmentloser Hautstellen gegenüber den mannigfachsten Reizen und Schädigungen. Diese „Unterempfindlichkeit“ depigmentierter Hautstellen (Leukoderm und Vitiligo) ist bekanntlich von Kreibich zuerst gezeigt, von Hanawa bestätigt und auf die weißen Hautpartien gescheckter Tiere ausgedehnt worden. Nun ist der einzige Umstand, den wir den drei Fällen (Vitiligo, Leukoderma, weißhaarige Stelle beim Tier) gemeinsam zuerkennen können und der sich auch durch unsere Untersuchungsmethode als tatsächlich zu Recht bestehend erweisen läßt, die — temporäre

(Leukoderm), dauernd erworben (Vitiligo), oder schon in der Anlage bedingte (albinotische Tierhaut) — Abwesenheit des Dopafermentes im Protoplasma der pigmentbildenden Basal- und Haarmatrixzellen. Wir ersehen hieraus, daß der Verlust dieses intrazellulären Fermentes, so wenig es an sich lebenswichtig ist, doch einhergeht (über die kausalen Beziehungen gehe ich absichtlich hinweg) mit einer tiefen Alteration des Zellebens, resp., was auf gleiche herauskommt, der Reizbarkeit und Resistenz des lebenden Protoplasmas. In gleichem Zusammenhang, als Ausdruck derselben Erscheinung ist der — bisher pathogenetisch vielleicht zu wenig beachtete — im Gefolge vom Vitiligo und der ihr entsprechenden Poliosis auftretende Haarausfall zu betrachten, der in unserem Falle W. so große Dimensionen angenommen hatte, daß er den Patienten veranlaßte, ärztliche Hilfe aufzusuchen. An sich wäre ja nicht zu verstehen, weshalb das Schwinden des Dopafermentes in den Keimzellen der Haarmatrix zugleich die Proliferationsfähigkeit dieser Zellen, also das Haarwachstum unterbinden sollte; die Tatsache, daß dem, wenigstens in gewissen Fällen, dennoch so ist, bildet einen weiteren Beweis für den intimen Zusammenhang des Dopafermentes mit der Lebens-(Reiz- und Proliferations-) Fähigkeit der Zelle. Umgekehrt existieren auch zweifellos ebenso enge Beziehungen zwischen Fermentreichtum und Steigerung der Proliferationsfähigkeit. Ich verweise diesbezüglich nur auf die Eigenschaften melanotischer Tumoren.

Es tut sich hier ein ganzer Komplex von Fragen auf, die uns vielleicht einen tieferen Einblick in das Innere der lebenden Zelle gewähren, deren Erörterung aber einer späteren Gelegenheit vorbehalten sein mag.

Literatur.

1. Ehrmann. Pigmentanomalien in Mraček Hdbch. der Hautkrankheiten. Bd. II. 750. — 2. Kreibich. Archiv für Dermat. u. Syph. Bd. XCIII. 103, 108. — 3. Hanawa. Über die Beziehungen der Reizbarkeit der menschlichen und tierischen Haut zu ihrem Pigmentgehalt. Dermat. Ztschr. Bd. XX. 1913. — 4. Buschke. Notiz z. Behandlung der Vitiligo mit Licht. Med. Klinik. 1907. Ferner Berl. klin. Wochenschrift. 1907. — 5. Stein, R. O. Über experimentell erzeugtes Pigment in Vitiligo. Archiv f. Derm. u. Syphil. Bd. XCVII. 1909. — 6. Bloch, Br. und Ryhiner, P. Histochemische Studien in überlebendem Gewebe über fermentative Oxydation u. Pigmentbildung. Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin. 1917. — Derselbe. Das Problem der Pigmentbildung in der Haut. Arch. für Derm. u. Syph. Bd. CXXIV. 1917. — 7. Lutz, W. Zur Kenntnis der biologischen Wirkung der Strahlen auf die Haut. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. CXXIV. 1917. — 8. Ehrmann. Über physiologische und therapeutische Lichtwirkung. Verhdlg. der Deutschen dermat. Ges. 10. 215. 1908.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XI.

Fall W. Schnitt durch Vitiligo, hyperpigmentierten Randsaum und angrenzende normale Haut. 24 Std. in 1%₀₀ Lösung von opt. akt. Dioxypheylalanin bei Zimmertemperatur. Nachfärbung Unna-Pappenheim. Zeiß. Ok. 2. Obj. A. Den makroskopischen Zonen entsprechen im histologischen Präparat folgende Bilder:

1. vollkommen negative Dopareaktion (rechter Rand) und leicht angedeutete Reaktion in einigen Retezapfen (restierende Inseln) = Vitiligo.

2. An Intensität und Ausdehnung (nach oben) verstärkte Dopareaktion = hyperpigmentierter Saum.

3. Weniger starke Reaktion als 2' = normale Haut. Die Reaktion nimmt dann noch weiterhin (nach links) etwas ab (im Bilde nicht aufgenommen.)

