

IX.

Aus der Medizinischen Klinik zu Breslau.

(Prof. Dr. Minkowski.)

Zur Frage der Pigmentbildung bei der Addisonschen Krankheit.

Von

Prof. A. Bittorf.

Oberarzt.

Bei Untersuchungen über die physiologische und pathologische Pigmentbildung in der Haut muß man folgende Fragen getrennt zu beantworten suchen: Wo wird das Pigment gebildet, in den Epithelzellen der Haut oder wird es diesen durch Wanderzellen zugetragen? Woher stammt es?

Beikrankhaftgesteigerter Pigmentbildung, besonders bei Addison'scher Krankheit, ist ferner die Ursache dieser Steigerung und die Art des Zusammenhangs mit der Nebennierenerkrankung festzustellen, d. h. ist die Hyperpigmentation direktes Symptom der Nebennierenerkrankung, oder ist sie indirekt — nur durch Mitbeteiligung des Sympathicus — bedingt?

Schon in meiner ersten Arbeit über die Pathologie der Nebennieren (1) wies ich darauf hin, daß die anatomischen Befunde an der pigmentierten Haut Addisonkranker jedenfalls sehr wohl im Sinne einer gesteigerten Neubildung von Pigment im Epithel zu deuten seien. Besonders schien mir die Pigmentverteilung in den verschiedenen Schichten des Epithels — am stärksten in den Basalzellen — für diese Annahme zu sprechen. Auch die Beobachtung Ehrmanns (2) über das Auftreten von Plasmazellen in der Haut schien mir für diese Deutung zu sprechen. Immerhin waren diese Befunde nicht genügend, um mich mit Sicherheit für die ältere Annahme F. A. Hoffmann's (3) — einer autochthonen Pigmentbildung im Epithel als Ausdruck einer spezifischen Stoffwechsel-

störung — zu entscheiden, im Gegensatz zu der damals wohl allgemein beim Morbus Addisonii angenommenen Lehre von der stärkeren Pigmentierung infolge vermehrten Transports durch Wanderzellen in das Epithel.

In einer späteren Arbeit (4) konnte ich aber weitere anatomische Beobachtungen beim Morbus Addisonii beibringen, die entschieden für die Entstehung des Pigmentes im Epithel sprachen. Ich fand bei der Untersuchung von Pigmentflecken der Lippenschleimhaut, daß an den Stellen beginnender Pigmentierung der basalen Epithelien die pigmenthaltigen Wanderzellen völlig fehlten, während sie an den älteren Stellen — mit stärkerem Pigmentgehalt der oberen, und geringerem der unteren Epithelien — reichlich subepithelial vorhanden waren. Nirgends sah ich Bilder, die für Ablagerung von Pigment aus Wanderzellen in die Epithelien sprachen. Ich gewann vielmehr »durchaus den Eindruck des Wegtransports aus dem Epithel« durch diese Wanderzellen, wie ihn auch Schmorl gelegentlich unter anderen Bedingungen beobachtet hatte.

Meine früheren anatomischen Beobachtungen habe ich inzwischen durch weitere Untersuchungen an zwei Fällen von Addisonscher Krankheit bestätigen und erweitern können. Am geeignetsten für solche Untersuchungen scheinen mir wenig oder mäßig pigmentierte Hautstellen. Weniger geeignet erwies sich in einem Falle ein Pigmentfleck von der Zungenschleimhaut, die hier schwarzbraune, unregelmäßige Pigmentierungen in ihren seitlichen Partien zeigte.

Es zeigte sich an der Haut wieder die charakteristische perinukleäre Anordnung des Pigments als feinsten gelbbrauner Körnchen in den untersten Schichten des Epithels. Mitunter, aber durchaus nicht immer, ist die Anhäufung der Körnchen an der dem Lichte zugekehrten Seite stärker als auf der anderen Seite der Zelle. An den Stellen, wo sich allein die untersten Zellen pigmenthaltig erwiesen, also den jüngeren Stadien, fanden sich gar keine oder nur äußerst spärliche Wanderzellen in subepithelialen Bindegewebe. An älteren Stellen, in denen auch die oberen Schichten — aber dann mehr diffus — pigmenthaltig waren, traten die Wanderzellen reichlicher auf, lagen aber meist vom Epithel entfernt. Auch jetzt fand ich, wie früher, Stellen, bei denen bei dunkel diffus pigmentierten oberen Epithelschichten die unteren pigmentärmer waren, und gerade hier lagen stets relativ sehr reichlich pigmentbeladene Wanderzellen subepithelial, deren Pigmentgehalt aber abnahm, je weiter sie vom Epithel entfernt lagen (s. u.).

An dieser Pigmentierung können übrigens ganz gleichartig auch die Epithelzellen der Haarpapillen teilnehmen. Dadurch erklärt sich auch die Beobachtung, daß im Verlaufe der Krankheit auch die Haare dunkler werden können.

Wenn diese Befunde an der Haut sehr zugunsten der Pigmentbildung im Epithel sprechen, waren die an der Zungenschleimhaut zunächst viel weniger leicht zu deuten. Hier fanden sich an den Stellen der Pigmentierung sehr reichlich pigmenthaltige Wanderzellen, die aber nicht nur im subepithelialen Gewebe, sondern auch noch in den unteren Schichten des Epithels selbst nachweisbar sind. Aber auch hier lagen sie wieder am reichlichsten an Stellen, wo auch die oberen und obersten Epithelien Pigment enthielten. Dabei war die Anordnung der Farbstoffkörnchen in den Epithelien ebenfalls in jüngeren Stellen deutlich perinukleär. Die Körnchen selbst waren aber viel feiner als in der Haut. In älteren Stadien rückt das Pigment mehr an die Peripherie des Zelleibes. Es scheint dann aus ihm in die Saftlücken zwischen den Epithelien auszutreten; denn findet es sich zartmaschig, spinnwebartig zwischen den oberen, zum Teil nun pigmentfreien oder pigmentarmen Epithelien. Es rückt dann in tiefere Schichten und wird nun von spinnenartigen Wanderzellen, die zum Teil dem Epithel anliegen, zum Teil auch in die unteren Schichten eindringen, aufgenommen. Diese Zellen treten nun vom Epithel zurück. Sie finden sich dann als dicke, rundliche oder ovale große, stark mit etwas größeren Pigmentkörnchen beladene Zellen hauptsächlich in den Spitzen der Papillen des submukösen Gewebes. Dann wandern sie — wohl in den Lymphspalten des fibrillären Gewebes — meist als mehr spindelförmige, mitunter auch spinnenförmige Zellen in die Tiefe. Bei dieser Wanderung wird ihr Pigmentgehalt geringer, das Pigment heller, und in den tieferen Schichten sind sie fast pigmentlos (s. ob.).

Aus diesen anatomischen Befunden ist, wie ich glaube, auch beim *M. Addisonii* die Pigmentbildung im Epithel erwiesen, wenn auch noch neuerdings Neusser-Wiesel(5) und Eiselt(6) die Frage als ungeklärt betrachten und mehr geneigt sind, eine Pigmentablagerung im Epithel anzunehmen.

Es würde demnach hier anatomisch der Vorgang der abnormen Pigmentbildung dem der physiologischen gleichzusetzen sein; denn die embryologischen Untersuchungen Hertwigs(7) (vgl. Oberndorfer) und die Arbeiten von Rößle(8) Grund(9) und Meirowski(10) über die physiologische und experimentell erzeugte Pigmentation haben wohl mit Sicherheit ergeben, daß das normale Pigment Epithelprodukt — Derivat der Nukleolen(?) — ist. Auch Wieting und Hamdi(12) haben dies durch eingehende Untersuchungen an Tieren und Menschen verschiedener Rasse bestätigt und bereits in zwei Fällen von *M. Addisonii* die Analogie in den Befunden betont. An der Negerhaut und bei Addisonkranken beobachteten sie ebenfalls bereits, daß die pigmenthaltigen Wanderzellen — Chromatophoren — um so pigmentärmer sind, je weiter sie vom Epithel sich entfernen. Sie haben diesen Befund, den auch ich oben erhob, im Sinne eines Wegtransportes des Pigments gedeutet. Das Schwinden dürfte auf Reduktion des Farbstoffes beruhen (s. u.).

So ist rein anatomisch-morphologisch der epitheliale Ursprung dieses Pigments wahrscheinlich. Eine weitere wesentliche Stütze dieser Annahme ergeben Untersuchungen Meirowskys (13) an überlebender Haut. Er konnte zeigen, daß die Pigmentbildung auch noch an isolierten Hautstücken im Wärmeschrank bis 36 Stunden nach dem Tode erfolgen kann — und zwar bis zur Temperatur von 100°. — Sie steigt im allgemeinen mit steigender Temperatur und ist weiter abhängig von der lokalen Disposition des betreffenden Hautstückes zur Pigmentbildung überhaupt und von der allgemeinen Disposition des betreffenden Individuums zur Pigmentation. Es dunkeln also von brünetten Individuen stammende Hautstellen mehr als solche von blonden Individuen nach. Die gesteigerte Fähigkeit der Pigmentbildung konnte er in einem Falle von Addison noch 5 Tage post mortem nachweisen.

Ebenso konnte Königstein (14) an Hautstücken, die von Tieren 8—10 Stunden nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation entnommen waren, gesteigerte Pigmentbildung in 5 von 9 Fällen beobachten. Er brachte nach der Methode Meirowskys die Hautstückchen in den Wärmeschrank und beobachtete, daß die Haut bis braunschwarz wurde, während die Kontrollhaut von normalen Tieren nur wenig dunkelte. Auch vorheriges kurzes Kochen der Haut störte die Pigmentbildung nicht. Die Fehlschläge führte er auf Versuchsfehler zurück. In zwei Fällen konnte er ferner durch 2 Stunden lang fortgesetzte, intravenöse Adrenalininfusion nach Nebennierenexstirpation die Neigung der Haut zur Hyperpigmentation beseitigen¹⁾. Diese Angaben wurden von Biedl und Hoffstätter (15) bestätigt.

Die Pigmentbildung im Epithel ist auch durch diese Versuche sehr wahrscheinlich gemacht, wie sie auch die Steigerung dieser Tätigkeit des Epithels beim Morbus Addisonii und nach Nebennierenexstirpation bestätigen.

Woher stammt aber nun das Pigment, und was ist die Ursache der gesteigerten Bildung beim Addisonkranken?

Es handelt sich in diesen Fällen um ein eisenfreies Pigment, das den Melaninen zuzurechnen ist, die nach den Untersuchungen Schmiedebergs (16) aus den aromatischen Gruppen des Eiweißmoleküls bei der Einwirkung eines oxydierenden Fermentes entstehen.

1) Versuche bei einem Addisonkranken, durch subepitheliale Adrenalin-einspritzung die Pigmentation lokal zu beeinflussen, die ich bereits vor Kenntnis der Königstein'schen Arbeit vornahm, blieben anscheinend resultatlos. (vielleicht erfolgte eine geringe Aufhellung) da sie wohl zu bald abgebrochen werden mußten.

Solche Oxydasen, Phenolasen und Tyrosinasen sind in vielen pflanzlichen und tierischen Geweben nachgewiesen (vgl. Oppenheimer (17). Auch beim Menschen werden sie in melanotischen Geschwülsten (Gessard, Neuberg) gefunden. Neuberg (18) fand in einer Geschwulst der Nebennieren ein Ferment, das Tyrosin nicht, wohl aber Adrenalin u. p.-Oxyphenyläthylamin angriff. Jäger (19) konnte dieses Ferment aus Pigmenttumoren von Pferden isolieren, und Abderhalden und Guggenheim (20) prüften die Wirksamkeit solcher tierischen Tyrosinasen auf die verschiedenen dem Tyrosin nahestehenden Stoffe.

Schließlich zeigte Meirowsky (21), daß auch der Extrakt aus verriebener menschlicher Haut des Präputiums die Fähigkeit hat, Adrenalinlösung fermentativ zu färben. Das Hautpigment entsteht demnach durch Einwirkung einer im Epithel vorhandenen Oxydase (Tyrosinase) auf gewisse aromatische Körper. Wie weit hierbei Veränderungen an den Zellkernen, die bei der Pigmentbildung (Hertwig, Oberndorfer) beobachtet wurden, mit den angeblich oxydativen Eigenschaften des Kernes (Unna zit. nach Oppenheimer) zusammenhängen, ist zunächst von untergeordneter Bedeutung¹⁾.

So wurde zwar auch die Pigmentbildung beim Morbus Addisonii verständlicher. Die Ursache der vermehrten Pigmentation blieb aber ungeklärt, da immer noch recht verschiedene Erklärungsmöglichkeiten bestehen blieben, auf die ich bereits früher (l. c. 4.) hinwies.

Zur Lösung gerade dieser Frage habe ich nun an den seither beobachteten und durch Sektion bestätigten zwei typischen Fällen von Morbus Addisonii infolge völliger Verkäsung beider Nebennieren folgende Versuche angestellt.

Möglichst ganz vom subkutanen Gewebe befreite, blutfrei gewaschene, wenig pigmentierte Hautstücken dieser Addisonkranken wurden — etwa 24 Stunden post mortem — in Adrenalinlösung (1:1000, 1:50000, 1:100000) gelegt und im Wärmeschränk bei 37° bebrütet. Zur Kontrolle wurde von einem etwa gleich lang verstorbenen, möglichst gleichartig pigmentierten Menschen Haut von der entsprechenden Stelle entnommen und in derselben Weise behandelt. Außerdem wurde von der Haut sowohl des Addisonkranken, wie von der Kontrollhaut, je ein Stückchen in physiologische Kochsalzlösung gebracht und zum Vergleich bewahrt. Im zweiten Falle prüfte ich noch das Verhalten der Haut gegen Lösungen von

1) Diese Beobachtungen können vielleicht später zur Erklärung der Pigmentbildung beim Addison herangezogen werden (Hungerzustand des Kernes und vermehrte Pigmentbildung u. a.).

Tyrosin, Resorcin, Naphthol. Das Tyrosin wurde in 2—5%iger Soda-lösung untersucht (versuchsweise auch in physiologischer Kochsalzlösung).

Fall 1 Morb. Addisonii H, mäßig pigmentierte Bauchhaut. Schon nach 2 1/2 Stunden begann ein deutliches Dunklerwerden der Haut in Adrenalin, in Lösung 1:1000 > 1 50000, während in 1:100000 die Dunkelung noch undeutlich war. Nach 18 Stunden war die Haut in Lösung 1:1000 bereits tief dunkelbraun und nach 34 Stunden fast schwarz, und die Verfärbung nahm noch bis zu 48 (64) Stunden zu. Der Epithelsaum erschien fast schwarz. Auch in der Lösung 1:50000 dunkelte die Haut sehr stark und erreichte schließlich (48 bis 64 Stunden) ungefähr die Intensität wie nach 18—24 Stunden in Lösung 1:1000. In Lösung 1:100000 war deutliche Dunkelung nach 18 Stunden aufgetreten, die nach 48 Stunden noch etwas zugenommen hatte. Auch die Flüssigkeit war in allen Verdünnungen schon nach 18 Stunden rot, bzw. (in den dünneren Lösungen) rötlich gefärbt und wurde in Lösung 1:1000 tief rot, bzw. bräunlichrot. Die Addisonhaut in physiologischer Kochsalzlösung blieb unverändert.

Die Kontrollhaut (Bauchhaut) war nach 2 1/2 Stunden in Lösung 1:1000 und 1:50000 nur undeutlich verändert, in Lösung 1:100000 unverändert. Nach 24 Stunden war nur eine deutliche Dunkelung in Lösung 1:1000 nachweisbar, die später noch langsam zunahm, im ganzen nach 38 Stunden erst etwa die Farbe erreichte, die die Addisonhaut bereits nach 18 Stunden zeigte. Eine weitere Dunkelung erfolgte dann nicht mehr.

In Lösung 1:50000 trat erst nach 38 Stunden ein deutliches Dunklerwerden der Haut ein, in Lösung 1:100000 überhaupt nicht. Die Adrenalinlösung selbst zeigte ebenfalls nur in 1:1000 und 1:50000 geringere Rot-, bzw. Rosafärbung.

Fall 2 Morb. Addisonii, P. Wenig pigmentierte Brusthaut. Nach 1 1/2 Stunden war bereits in Adrenalin 1:1000 ein deutliches Dunklerwerden der Haut festzustellen, das nach 6 1/2 Stunden schon erheblich, nach 21 und 26 Stunden schon zu tief braunschwarzer und 45 Stunden zu fast schwarzer Verfärbung geführt hatte, besonders der Epithelsaum war tief schwarz. Die Lösung selbst war bereits nach 1 1/2 Stunden braunrot, nach 6 1/2 Stunden tintenartig braunschwarz gefärbt. Als sie nach 45 Stunden erneuert wurde, wurde auch die frische Lösung nochmals rötlich verfärbt.

In Lösung 1:50000 war nach 3 1/2 Stunden deutliche Dunkel-färbung eingetreten und in Lösung 1:100000 nach 21 1/2, während vorher die Veränderung undeutlich war. Ebenso wurden beide Flüssigkeiten bereits nach 3 1/2 Stunden rosa, später rot verfärbt.

In physiologischer Kochsalzlösung war vielleicht geringe Nachdunkelung der Haut der Addisonleiche zu beachten. In einer etwa 5%igen Sodalösung trat nach etwa 5 Stunden geringes Dunklerwerden auf.

In alkalischer, schwacher Tyrosinlösung war schon nach 1 1/2 Stunden ein sehr deutliches Nachdunkeln feststellbar. Dabei trat eine mehr grauschwärzliche Verfärbung auf, die nicht weiter erheblich zunahm. Einmal (unter 2 Versuchen) wurde auch die Lösung selbst gelbbraunlich.

In dünner Resorcinlösung trat nach $6\frac{1}{2}$ Stunden deutlich grau-braune Farbe der Haut auf, ganz ähnlich in Naphthol.

Die Kontrollhaut (Brusthaut) zeigte in Adrenalin 1:1000 erst nach $6\frac{1}{2}$ Stunden deutliches Dunkeln, das aber erst nach $21\frac{1}{2}$ Stunden die Intensität erreichte, die Addisonhaut bereits nach $6\frac{1}{2}$ Stunden zeigte und im ganzen überhaupt nach 45 (69) Stunden nur die von $21\frac{1}{2}$ Stunden erreichte. Die Flüssigkeit war nach $1\frac{1}{2}$ Stunden rosa und wurde nach $21\frac{1}{2}$ Stunden nur rot.

Sowohl in Lösung 1:50 000 als 1:100 000 trat überhaupt keine deutliche Nachdunkelung der Haut auf, während die Flüssigkeit nach $1\frac{1}{2}$ Stunden rosa gefärbt wurde, diesen Farbenton aber beibehielt. Weder in Kochsalz-, noch in Sodalösung trat eine deutliche Pigmentation der Haut auf.

Die in alkalischer Tyrosinlösung befindliche Haut wurde dagegen auch schon nach $1\frac{1}{2}$ Stunden etwas dunkler, aber viel weniger als die vom Addisonkranken P.

Mit Resorcin und Naphthol kam es nur zu einem fraglichen Dunkeln, vielleicht mit Naphthol etwas deutlicher als mit Resorcin.

In beiden Fällen von Addisonscher Krankheit erfolgte also ganz gleichmäßig bei allen diesen Versuchen eine viel erheblichere, schnellere Verfärbung sowohl der Haut, als der Flüssigkeit (Adrenalin), als in den Kontrollen.

Ferner wurden Hautstückchen in ihrem Verhalten zu Tyrosin in etwa 2% iger Sodalösung und physiologischer Kochsalzlösung geprüft. Auch hier trat in der alkalischen Tyrosinlösung eine schnellere, viel stärkere Dunkelung der vom Addisonkranken stammenden Haut, als der Kontrollhaut auf. In der schwach sauer reagierenden Tyrosinlösung in physiologischer Kochsalzlösung erfolgte nur eine geringe Dunkelung beim Addison — nicht aber bei der Kontrolle.

Schließlich ergab ein Versuch mit einem dunkleren Hautstück vom Addisonkranken noch nach zweitägigem Liegen auf Eis — also 3 Tage post mortem — mit Adrenalin, Tyrosin (in schwacher alkalischer Lösung) und Resorcin noch eine sehr deutliche Dunkelung der Haut und Rotfärbung der Adrenalinlösung. Bemerkenswert war in allen Versuchen, daß die dunkelnde Haut durch Adrenalin stets einen anderen mehr rotbraunen, schließlich schwarzen Farbenton bekam, als durch Tyrosin und Resorcin, wonach eine mehr grau-schwarze Färbung auftrat.

Die mikroskopische Untersuchung der mit Adrenalin behandelten Haut beider Addisonfälle ergab, daß die Dunkelung vorwiegend das Epithel betraf, während das subkutane Gewebe sich mit der dunkeln Flüssigkeit nur mäßig imbibiert hatte. Die Dunkelung im Epithel war einmal eine diffuse, aber erheblich stärkere als die der übrigen Gewebe, und am Rande der Hautstückchen erschienen die Zellen völlig schwarz. Dazu trat vor allem eine Zunahme der Pigmentkörnchen, die erheblich dunkler, wohl auch größer und zahlreicher erschienen. Auch die in die Tiefe hinabgehenden Epithelien, und besonders ihre Kerne (Schweißdrüsen usw.) zeigten eine viel stärkere

gleichmäßige Dunkelfärbung als das Bindegewebe usw. Nur die Gefäßwände und die feinsten Hautnerven (Achsenzylinder) waren ähnlich dunkel gefärbt. Dagegen waren sicher die Wanderzellen durchaus nicht zahlreicher pigmentreicher als vorher.

Schließlich habe ich noch, ausgehend von den bei experimenteller Diphtherieintoxikation beobachteten Nebennierenveränderungen, in einem Falle tödlicher Vergiftung mit Diphtherietoxin beim Meerschweinchen die Haut in ihrem Verhalten gegenüber Adrenalinlösungen geprüft. Es ergab sich hier jedoch kein nennenswerter oder deutlicher Unterschied gegenüber der Kontrolle.

Überall tritt also in der und durch die Haut von Addisonleichen schnellere und intensivere Farbstoffbildung aus gewissen aromatischen Körpern hervor, deren chemische Konstitution aber nicht ganz gleichgültig erscheint. Adrenalin, dann Tyrosin — in alkalischer Lösung — sind am geeignetsten, viel weniger Resorcin und Naphthol. Die Pigmentbildung scheint auch mikroskopisch hierbei an das Epithel gebunden. Zufällige Differenzen sind bei dem gleichartigen Ausfall aller Versuche in beiden Fällen unwahrscheinlich. Es läßt sich also bis mindestens 48 Stunden post mortem in der isolierten Haut Addisonkranker die Neigung zur gesteigerten Pigmentbildung nachweisen. Ihre Ursache kann bei der Versuchsanordnung nur in einem vermehrten Gehalt des Epithels an Oxydase, Tyrosinase gesucht werden.

Die Annahme eines vermehrten Angebots aromatischer Gruppen als Ursache der abnormen Pigmentation beim M. Addisonii hat jedenfalls keine Berechtigung, da bei obenstehenden Versuchen bei gleich überreichlichem Vorhandensein solcher Vorstufen die stärkere Pigmentbildung durch die Haut Addisonkranker nur durch deren stärkere fermentative Kraft erklärlich ist. Dagegen wäre immerhin noch denkbar, daß beim Wegfall, bzw. Störung der Nebennierenfunktion zu dieser vermehrten Oxydasebildung noch reichliche, besonders leicht oxydable Gruppen auftreten, worauf die Differenz in der Oxydierbarkeit der verschiedenen Substanzen hinweisen könnte. Dieses läßt sich aber erst entscheiden, wenn wir die Körper, bzw. Melanine genauer kennen. Jedenfalls dürften sie aus dem Adrenalin nahestehenden Gruppen hervorgehen. Darauf weisen die von mir schon früher erwähnten ganz analogen Vorgänge in den Nebennieren selbst hin. In der inneren stark oxydierenden Rindenschicht wird der in den äußeren Schichten der Rinde gebildete, bzw. aus dem Körper übernommene und gebildete Körper (p.-Oxyphenyläthylamin?) zu einem farbigen Stoffe verwandelt. In dem reduzierend wirkenden Mark wird er dann zum farblosen Adrenalin.

Verminderung der Reduktion, Fehlen einer Katalase im Sinne W. Ostwalds (zit. nach Oppenheimer) und sekundäre scheinbare Vermehrung der Oxydase im Epithel Addisonkranker ist wenig wahrscheinlich, da wir ja oben beim Wegtransport deutliche Hinweise auf die Reduktion des Farbstoffes in den Wandzellen fanden¹⁾.

Durch den Nachweis dieser vermehrten Fermentbildung haben wir jedenfalls einen erheblichen Schritt in dem bisher dunklen Gebiete vorwärts getan.

Die Beziehungen der vermehrten Pigmentbildung zum Ausfall der Nebennieren ist unbestreitbar, doch glauben Neußer und Wiesel nur an einen indirekten Zusammenhang mittels Läsionen des Sympathicus. Meine gegenteilige Ansicht von der Pigmentation als direkten Folge der Nebennierenläsion habe ich schon früher wiederholt ausführlich begründet. Hier sei nur noch darauf hingewiesen, daß gerade die oben erwähnten Versuche Königsteins für die Annahme des direkten Zusammenhanges sprechen. Weiteren Untersuchungen muß vorbehalten bleiben, die engeren Beziehungen noch zu finden. Aber auch hierfür sind durch Beobachtungen Hertwigs über vermehrte Pigmentbildung von Zellen (Kernen) im Hungerzustand und ähnliches vielleicht Wegweiser gegeben. Dies und Untersuchungen über die Konstitution der Melanine der Haut und ihrer Vorstufen werden die nächsten Aufgaben sein.

Aus den vorstehenden Untersuchungen dürfte sich also ergeben, daß

1. die Pigmentbildung beim Morbus Addisonii wohl im Epithel erfolgt, während die pigmenthaltigen Wanderzellen anscheinend nur dem Wegtransport und vielleicht der (teilweisen) Reduktion des Farbstoffes dienen,

2. die Haut der Addisonkranken (auch postmortal) eine erheblich gesteigerte Neigung zur Pigmentbildung zeigt,

3. diese Steigerung wohl Folge eines vermehrten Gehaltes der Epithelzellen an einer Oxydase (Tyrosinase) ist, die aus einem dem Adrenalin vermutlich nahestehenden aromatischen Körper ein Melanin bildet,

4. diese Erscheinung direkte Folge der Funktionsstörung, bzw. des Funktionsausfalls der Nebenniere ist.

1) Die Seltenheit und geringe Ausbreitung der Schleimhautpigmentierung hängt vielleicht gerade mit der vermehrten Reduktion infolge Vorhandensein besonders zahlreicher Transportzellen zusammen.

Literatur.

1. Bittorf, Pathologie der Nebennieren und des M. Addisonii. Jena 1908, S. 148/149 u. 104/105. — 2. Ehrmannn, Wiener klin. Wochenschr. 1903. — 3. F. A. Hoffmann, Lehrbuch d. Konstit.-Krankh. 1893. — 4. Bittorf, Arch. f. klin. Med. Bd. 100, 1910. — 5. Neußer-Wiesel, Erkrank. d. Nebennieren, 2. Aufl. Nothn. Handb. 1910. — 6. Eiselt, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 69, 1910. — 7. Hertwig, zit. nach Oberndorfer, 11. — Rößle, zit. nach Oberndorfer, 11. — 9. Grund, Ziegl. Beiträge 7. Suppl. 1905. — 10. Meirowsky, Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 42—44, 1906—1907. — 11. Oberndorfer, Ergeb. d. Pathol. Bd. 12, 1908. — 12. Wieting und Hamdi, Ziegl. Beitr. Bd. 42, 1907. — 13. Meirowsky, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 2. — 14. Königstein, Wiener klin. Wochenschr. 1910. — 15. Biedl, Innere Sekretion, 2. Aufl. 1913. — 16. Schmiedeberg, Arch. f. exp. Pathol. Bd. 31, 1897. — 17. Oppenheimer, Die Fermente, 1913, Bd. 2. — 18. Neuberg, Virch. Arch. Bd. 192, 1908. — 19. Jäger, Virch. Arch. Bd. 198, 1909. — 20. Abderhalden und Gugenheim, Z. f. phys. Chem. Bd. 54 u. 57, 1908. — 21. Meirowsky, C. f. path. Anat. 1909.
-