

M



Experimenteller Beitrag
zur
Genese des Epidermispigmentes.

Inauguraldissertation
der
hohen veterinär-medizinischen Fakultät
der
Universität Bern

vorgelegt von

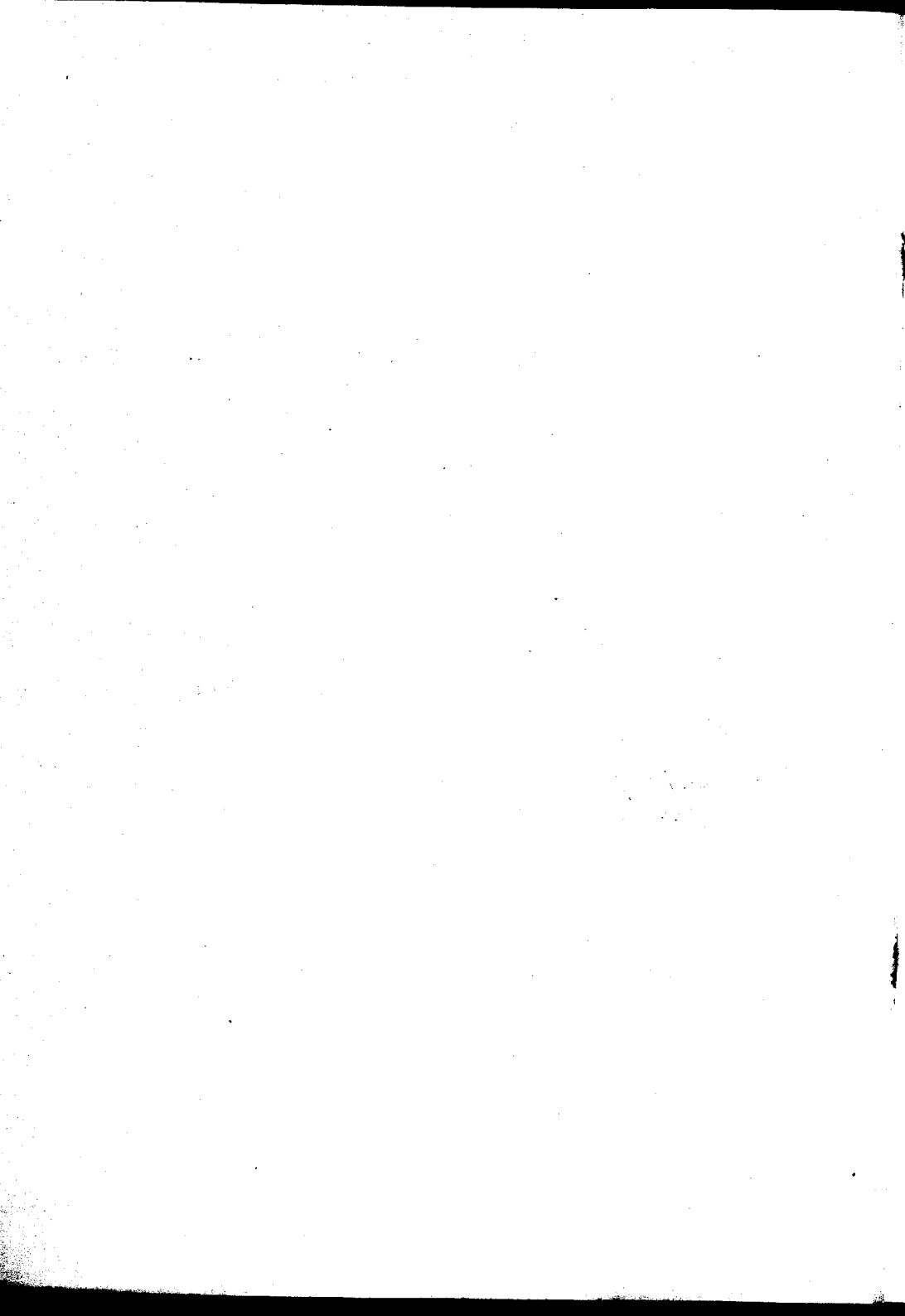
Walter Ludwig Ernst Hellmich
aus Marienwerder
Tierarzt.

Mit einer Tafel.



Hamburg und Leipzig.
Verlag von Leopold Voss.

1907.



Experimenteller Beitrag
zur
Genese des Epidermispigmentes.

Inauguraldissertation
der
hohen veterinär-medizinischen Fakultät



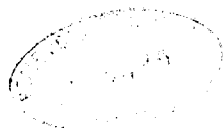
der
Universität Bern



vorgelegt von

Walter Ludwig Ernst Hellmich
aus Marienwerder
Tierarzt.

Mit einer Tafel.



Hamburg und Leipzig,
Verlag von Leopold Voss.
1907.

Von der Fakultät auf den Antrag von
Herrn Professor Dr. RÜBELI zum Drucke
genehmigt.

Bern, den 30. Mai 1907.

Der Dekan:
Professor Dr. GUILLEBAU.

Meinen lieben Eltern.



Über die Entstehung des melanotischen Pigmentes herrschten von jeher verschiedene Anschauungen. Während ältere Forscher (z. B. G. SIMON [1]) der Meinung gewesen waren, daß das Pigment der Oberhautgebilde „von dunklen Kernen der innersten Schicht der Oberhaut herführe“, stand v. KÖLLIKER (2) 1860 auf dem Standpunkt, daß das Oberhautpigment nicht in der Oberhaut selbst gebildet werde, sondern in der Cutis und daß es von dort nach der Epidermis transportiert wird.

Im Jahre 1885 nahm AEBY (3) auf Grund seiner eingehenden Untersuchungen hierüber denselben Standpunkt ein wie v. KÖLLIKER. Nach ihm sollen es Wanderzellen sein, die das Pigment aus dem Corium nach der Stachelschicht tragen und dort deponieren, während die Epidermis zur Pigmentbildung nicht fähig sein soll.

Nach dieser Publikation AEBYS beschäftigte man sich wieder mehr mit dieser Frage und eine Anzahl Forscher wurden zu neuen Untersuchungen angeregt. Zur selben Zeit hatte RIEHL (4) Untersuchungen des Pigmentes im Haar angestellt und gefunden, daß das Pigment hier in und unterhalb der Papille an verästelte Wanderzellen gebunden sei, mit denen es in und zwischen die Epithelien gelangen sollte. RIEHL beschreibt diese Wanderzellen als „unregelmäßig gestaltete Zellen mit körnigem und stark pigmentiertem Protoplasma ohne deutlichen Kern.“ Den Ursprung der pigmentführenden Wanderzellen verlegt RIEHL in die Umgebung der Gefäße; von hier aus sollen sie in die Papille und das Haar selbst einwandern.

EHRMANN (5) brachte Hunden und Meerschweinchen Quetschungen bei und bei der Untersuchung der hier exzidierten Hautpartien fand er, daß der von den Zellen aufgenommene Blutfarbstoff sich in körniges Pigment umgewandelt hatte. Die Art der Fortschaffung des Pigmentes von der Cutis in die Epidermis studierte er an Amphibienhaut, fernerhin auch an der Haut von Säugetieren und Menschen. Er fand, daß das Pigment durch eine Art Eigenbewegung in besondere sternförmige Zellen der Papillen gelangt, die sich zwischen die Epithelien hinein erstrecken, in die Oberhaut hineinströmt und dort von den Epithelzellen aufgenommen wird. Auf Seite 65 sagt er:

„Die an der Grenze zwischen Bindegewebe und Epithel liegenden verzweigten Zellen beziehen mit ihren beweglichen Ausläufern das Pigment aus den pigmentierten Zellen im Bindegewebe. Die nach aufwärts gerichteten verzweigten Fortsätze derselben übergehen in die pigmentierten Streifen, welche in der Rindenschicht der Epithelzellen verlaufen und in der Kuppe der Zellen zu einem Pigmenthäufchen zusammenfließen.“

EHRMANN nimmt also nicht eine Wanderung von pigmentierten Wanderzellen aus der Cutis in die Epidermis an. Nach EHRMANN gibt es also nicht eine Pigmentzellenwanderung, wie RIEHL und AEBY annehmen, sondern nur ein Einströmen des Pigmentes in die Oberhaut auf anatomisch vorgebildetem Wege. Dafs das gesamte Oberhautpigment in der Cutis gebildet wird, schloß EHRMANN teils aus den Beobachtungen an der Froschhaut, wo die Pigmentabgabe von den Pigmentzellen der Cutis an die Pigmentzellen der Oberhaut gut zu sehen ist, teils daraus, dafs bei massenhafter Pigmentierung der Epidermis immer auch die Cutis einzelne Pigmentzellen enthält. Den Grund der massenhaften Ansammlung des Pigmentes in der Oberhaut sieht er in der Hornschicht. Ohne die Hornschicht würde das kontinuierlich aufwärtswandernde Pigment schnell abgestoßen werden.

NOTHNAGEL (6) stellt sich betreffs der Entstehung des Oberhautpigmentes auf die Seite EHRMANNs, RIEHLs und AEBYS.

KARG (7) transplantierte die Haut eines Weissen auf einen Neger und umgekehrt. Hierbei fand er, dafs im ersten Falle die transplantierte weisse Haut bald ganz schwarz wurde, während bei der Transplantation schwarzer Haut auf weisse erstere allmählich ihr Pigment einbüßte. Aus seinen Untersuchungen folgerte er, dafs die weisse Haut dadurch schwarz wurde, dafs zunächst das intercelluläre Kanalsystem des Epithels von schwarzen Fäden durchzogen wurde, die er nach EHRMANN für Ausläufer von Zellen hielt, welche an der Grenze von Oberhaut und Cutis lagen. Erst später sammelte sich das Pigment in den Epithelzellen an. Die Pigmentzellen der Cutis hatten keine Ausläufer. Die Depigmentation der schwarzen auf einen Weissen transplantierten Haut erfolgte in der Weise, dafs, da übereinstimmend mit EHRMANNs Theorie der Nachschub von Pigment aus der Cutis ausblieb, zuerst die Stachelschicht ihr Pigment verlor, während die Hornschicht noch längere Zeit Pigment behielt.

Betreffs der Art der Pigmentübertragung ist KARG derselben Ansicht wie RIEHL und AEBY, er hält also an der Theorie der Wanderzellen fest. Einen Teil dieser „Chromatophoren“ hält er für Wanderzellen, einen andern Teil für beweglich gewordene Bindegewebszellen.

Besonders erwähnenswert sind noch die Arbeiten v. KÖLLIKERS (8) über die Pigmententstehung. Er untersuchte Haare und Epidermis des Menschen, Rindes, Hirsches, Dromedars und des Gorillas. Im Haar des

Menschen, dem Federkeim des Huhnes und der Oberhaut von Dromedar und Gorilla fand er Chromatophoren an der Grenze von Cutis und Stachel-schicht. Dagegen war es v. KÖLLIKER damals nicht möglich, solche in der menschlichen Epidermis nachzuweisen. Wie alle andern Histologen vor ihm fand er dagegen im Corium in der Nähe der Epidermis rundliche, kleine pigmentierte Bindegewebszellen.

In einer zweiten Arbeit (9) sagt dieser Autor wörtlich: „Immer und ohne Ausnahme liegen die pigmentierten Bindegewebszellen nur in den tiefsten Lagen der Keim- oder MALPIGHISCHEN Schicht, und wenn ein Epidermisgebilde in seiner ganzen Länge oder Dicke gefärbt ist, so haben die äußeren Elemente ihren Farbstoff nicht in loco, sondern zu der Zeit erhalten, wo sie noch der Lederhaut nahe lagen.“

„In physiologischer Beziehung verdient am meisten Beachtung, daß die Bildung des Pigmentes vorwiegend an Elemente des mittleren Keimblattes gebunden erscheint und nicht an Elemente der Oberhautgebilde. Ob dies infolge einer spezifischen Tätigkeit der Binde-substanzzellen geschieht oder infolge näherer Beziehung derselben zu den Blutgefäßen und ihren Transsudaten steht vorläufig dahin. Wenn man jedoch bedenkt, daß die Binde-substanzzellen der Cutis alle untereinander anastomosieren und somit auch mit denen der Adventitia der Gefäße in Verbindung stehen, so erscheint für einmal die letztere Hypothese als die wahrscheinlichere.“

Auch an pigmentierten Naevi, also pathologischen Oberhautgebilden, stellte v. KÖLLIKER dieselbe Art der Pigmentbildung fest wie an der normalen Oberhaut.

Aus einer dritten, größeren und mit zahlreichen Abbildungen versehenen Arbeit v. KÖLLIKERS (10) geht hervor, daß er an seiner bereits 1860 aufgestellten Hypothese, daß alle verästelten Pigmentzellen der Oberhautgebilde eingewanderte Bindegewebszellen seien, festhält.

Abweichend von den genannten Autoren sprach PHILIPPSON (11) auf Grund seiner Untersuchungen an der Oberhaut des Menschen und verschiedener Säugetiere sowie der Haut des Frosches die Ansicht aus, daß wahrscheinlich die EHRlich'schen Mastzellen die Träger des Pigmentes seien.

Über die Art der angeblichen Pigmentübertragung aus der Cutis in die Oberhaut sagt P. G. UNNA (12) wörtlich:

„Uneinigkeit herrscht noch zunächst über die Kräfte, welche das Pigment aufwärts befördern. Merkwürdigerweise ist die einfachste Kraft, nämlich die des Lymphstromes selbst, fast gar nicht in Anspruch genommen worden, und doch hat man eigentlich nichts weiter nötig, um alle von den Autoren gezeichneten Bilder zu verstehen. Wenn Pigmentkörner mittels des Saftstromes in das Epithel geschwemmt werden, so

müssen sie des Strombettes wegen zwischen den untersten Epithelien dunkle, den Nervenfäden dichtanliegende Pigmentfäden bilden (EHRMANN, KARG), welche oberhalb der ersten Epithelreihe sich verzweigen und reich verästelte Figuren darstellen. Die Verästelung alles dessen, was in die Epithellymphbahnen hineinkriecht (Fett, Injektionsmasse, Wanderzellen) ist seit langer Zeit bekannt, die reich verästelten Wanderzellen in der oberen Stachelschicht haben ja viele Forscher verführt, denselben eigene nervöse Funktionen zuzutrauen. Heute liegt wieder die Gefahr nahe, den Pigmentausgüssen der epithelialen Lymphwege mehr Bedeutung zuzumessen, als ihnen an und für sich zukommt. Konstatieren wir daher zunächst, daß der einfache Lymphstrom, wenn er reichlich Pigment führt, alle Bilder unserer Autoren erklären kann, selbst das Bild einer in der Cutis liegenden Zelle, welche polypenartig Äste in das Epithel hineinsenkt, denn diese Äste können zu unterst Protoplasma sein, dem sich weiter oben unorganisierte Pigmentausgüsse anschließen. Alle Berichte von Zellenarmen, die sich ungemein weit in das Epithel hinein erstrecken (EHRMANN, v. KÖLLIKER) sind aber auf diese Weise zu erklären.“

Eine von den Theorien der andern Autoren abweichende stellte aber EHRMANN (13) auf. Auf Grund seiner umfangreichen Untersuchungen an Amphibien kommt er zu dem Schluß, daß die Pigmentzellen während der Embryonalzeit aus bestimmten Stellen des Mesenchyms gebildet werden und in die Epidermis einwandern. Diese Zellen nennt er Melanoblasten. Die von JARISCH (14) und KODIS (15) dagegen aufgestellte Behauptung, daß bei Batrachiern das Pigment zuerst in der Epidermis auftrete, widerlegte er ganz richtig durch den Hinweis, daß bereits die Eier dieser Tiere mit Pigment beladen seien, ein primäres Vorhandensein von Pigment aber keine Neubildung beweise. Dagegen hat vor kurzer Zeit D. EVANT (16) bei *Aplysia* bewiesen, daß hier die Epidermis als primäre Bildungsstätte des Pigments anzusehen ist. Die Embryonen dieser Tiere sind nämlich farblos, während bei den erwachsenen Tieren nur in der Oberhaut Pigment vorkommt.

Ganz im Gegensatz zu diesen Autoren gibt es eine Reihe von Forschern, die auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Resultat gekommen sind, daß das Oberhautpigment in der Oberhaut selbst gebildet wird. RETTERER (17) untersuchte die Haut der Embryonen von Pferden und Eseln und fand hier autochthone Pigmentbildung in den Epidermiszellen und den Zellen der Haarmatrix.

GARCIA (18) wies nach, daß bei Menschenembryonen die erste Pigmentierung des Haares rein epithelial in den Zellen der Haarmatrix erfolgt.

JARISCH (19) untersuchte die Schnurr- und Körperhaare von Katzen und Mäusen. Er fand die Haarpapille stets frei von Pigment.

CASPARY (20) fand in der pigmentierten Haut der Brustwarze und des Randes der Achselhöhle das Pigment nur in den basalen Zellen.

KAPOSI (21) sprach in seinem Vortrage auf dem X. internationalen medizinischen Kongress die Ansicht aus, daß man bei vielen Pigmentierungsvorgängen die basalen Retezellen als Bildungsstätte des Pigments ansehen müsse.

SCHWALBE (22), früher ein Anhänger der Theorie von der Abstammung des Oberhautpigmentes aus Cutisgebilden, untersuchte den Haarwechsel winterweißer Tiere. Während er die Haut dieser Tiere im Winter vollständig pigmentfrei fand, sah er im Sommer bei der Neubildung der Haare in diesen das Pigment ohne irgendwelche Beteiligung der Cutis auftreten.

BLASCHKO (23) konstatiert, daß in den Sohlenballen schwarz-weißgefleckter Katzen das erste Pigment in verzweigten Zellen auftritt, die zwischen den basalen Zellen der Stachelschicht gelegen sind.

PLUSCHKOW (24) kommt auf Grund seiner Untersuchungen an der Haut und den Haaren von Säugetieren zu dem Schluss, daß die Pigmentbildung zuerst in den Epithelzellen auftritt.

MERTSCHING (25) versucht die Herkunft des Epidermispigmentes aus dem Kern zu beweisen. Er sagt (Seite 26): „Das Pigment des Haares wird im Haare selbst gebildet, es verdankt seinen direkten Ursprung weder dem Blute, noch dem Bindegewebe, aus welchem es durch Wanderzellen ins Epithel gelangen soll; es ist eben ein Produkt der Haarzellen selbst und liegt nicht intercellulär, sondern intracellulär. Es sondert sich zunächst an der Peripherie des Kernes ab, den es auf dicken Schnitten häufig verdeckt; an Schnitten aber von 1 : 200 mm, höchstens 1 : 100 mm Dicke sieht man ganz deutlich die circumnukleäre Ablagerung des Pigments.“

Wie im menschlichen Haar verhält sich auch das Pigment an der menschlichen Oberhaut, auch hier stammt es von den Kernen der Epithelzellen ab; von pigmentierten Wanderzellen ist auch hier nicht eine Spur wahrnehmbar, nicht einmal an Negerhaut, bei der das Pigment auch erst in den Kernen der Oberhautzellen sichtbar wird.“ Weiterhin behauptet MERTSCHING auf Grund seiner Untersuchungen an der Oberhaut von Fröschen: „An meinen Schnitten tritt das Epidermispigment der Froshaut zuerst im Kern der Basalzellen auf als kleine schwarze Körnchen, die sich bei einem gewissen Fokalabstande der Linse vom Objekt jedesmal in die Farbe des jeweiligen Kernfärbungsmittels aufhellen; bei dieser Einstellung wird man kaum Bedenken tragen, sie für chromatinhaltige Nukleolen auszugeben. Schon in der nächsten Zellenreihe treten dieselben in den Kernen zahlreicher auf; in der dritten bilden sie bereits jene oft beschriebene Kappenform um den Kern herum auf der vom Bindegewebe

abgewandten Hälfte, ein Umstand, der bereits als Beweis für die ektodermale Entstehung des Pigments häufig angewandt worden ist, noch angewendet wird und lebhaft an den Prozeß des Kernzerfalls erinnert, wie er bei der Keratohyalinbildung in menschlicher Oberhaut und menschlichem Haar vor sich geht. In den beiden obersten Lagen von Querschnitten-Froschepidermis ist der Kern scheinbar ganz zerfallen, gestreckt und in Pigmentkörnchen aufgelöst.“

POST (26) untersuchte die normale und pathologisch veränderte Haut von Weissen und Negern, embryonale Kopfhaut, Meerschweinchenhaut und Haare, die Haut von Katzen, Hunden und schwarzbefiederten Tauben. Auf Seite 26 finden wir folgenden Wortlaut: „Überblicken wir die Resultate unserer Untersuchungen, so dürfen wir behaupten:

I. Das Pigment der Oberhautgebilde entsteht im Protoplasma von Oberhautzellen in Form kleiner Stäbchen.

II. Verzweigte Pigmentzellen entwickeln sich in der Oberhaut aus gewöhnlichen Oberhautzellen und führen in Feder und Haar ihr Pigment in die verhornenden Zellen dieser Gebilde über.

III. Wo verzweigte Pigmentzellen in der Oberhaut auftreten, fehlen häufig pigmentierte Bindegewebszellen.

IV. Die basalen Retezellen haben die Funktion Pigment zu bilden.

V. Pigment kann aus dem Epithel in das Bindegewebe übertreten.

VI. Pigment findet sich im Bindegewebe, ohne daß das zugehörige Epithel pigmentiert ist.“

GRUND (27) rasierte die Haut von Kaninchen und setzte diese Tiere teils der Einwirkung des Sonnenlichtes, teils der der Röntgenstrahlen aus. Hierbei fand er starke Pigmentbildung in der Oberhaut, während die Cutis stets vollständig pigmentfrei blieb. Er sagt wörtlich:

„Ich komme also zu dem Schluss, daß im vorliegenden Falle eine Bildung von Pigment durch von außen in die Epidermis eingedrungene Elemente nicht stattfindet, daß somit die Pigmentbildung eine der Epidermis als solcher innewohnende Eigenschaft sein muß.“

GRUND war somit einer der ersten Forscher, die auf experimentellem Wege die Pigmentbildung in der Oberhaut selbst nachzuweisen suchten.

R. HERTWIG (28) untersuchte das Wechselverhältnis zwischen Kern und Protoplasma am Actinosphaerium Eichhorni. Nach HERTWIGS Anschauung findet normalerweise eine bestimmte Korrelation von Kern und Protoplasma statt, die er als „Kernplasmarelation“ bezeichnet. Dadurch, daß der Kern Teilchen des Protoplasmas aufnimmt, nimmt er auf Kosten desselben an Größe zu: „funktionelles Wachstum des Kerns.“ Unter abnormen Verhältnissen (Überernährung, Hunger, Encystierung, abnorme Temperatur) wird der Kern infolge allzureichlicher Aufnahme von Teilchen

des Protoplasmas hypertrophisch, worauf dann durch allmähliche Abgabe von Stoffen an das Protoplasma das normale Masseverhältnis zwischen Kern und Plasma wiederhergestellt wird. Die aus dem Kern ausgetretenen Kernbestandteile nennt HERTWIG Chromidion; diese verwandeln sich unter den obengenannten pathologischen Bedingungen in Pigment. Letzteres sammelt sich in der Peripherie des Tieres an, bisweilen kommt es sogar zu einem Austritt von Pigment und benachbarter Protoplasmateilchen.

Besonders beachtenswert und für die Lösung der Pigmentfrage von hohem Werte sind die Untersuchungen RÖSSLES (29), welcher auf Veranlassung HERTWIGS die Pigmentierung im Melanosarkom untersuchte. Er fand hier für die Pigmententstehung die gleichen Verhältnisse vorliegend wie bei normalen Objekten. Diese Melanosarkomzellen, deren Größe die Untersuchung erleichterte, zeigten ein ganz eigentümliches Verhalten. Während nämlich die pigmentfreien Rundzellen fast ausschließlich nur ein oder höchstens zwei kleine Kernkörperchen besaßen, wiesen die in der Pigmentbildung begriffenen Spindel- und Rundzellen eine deutlich sichtbare Überproduktion von Nukleolarsubstanz auf. Über diese Veränderung der Kernkörperchensubstanz sagt der Autor wörtlich:

„Dafs eine sehr lebhaftige Umbildung und Verarbeitung von Zellensubstanzen im Gange war, bewiesen die zahlreichen Veränderungen der übergroßen Nukleoli, Veränderungen, wie sie jüngst RONDE wieder beschrieben und wie sie ALBRECHT experimentell erzeugt hat: Abschnürungen von Tröpfchen, Bildungen von Ketten- und Flaschenformen und von vakuolenartigen Aufhellungen an den Kernkörperchen. Das Bemerkenswerteste bleibt aber der Austritt von Nukleolarsubstanz aus dem Kern und die Umbildung derselben im Protoplasma zum Pigment.“

RÖSSLE hat damit den Ursprung des Pigments aus der Substanz der Kernkörperchen bewiesen, ein Befund, den STAFFEL (30) bei seinen Untersuchungen an normaler und pathologisch veränderter Haut (junge Chanchitos und Tritonen, Schwanz der Froschlarve, Naevi, Acanthosis nigrans, Xeroderma pigmentosum usw.) vollkommen bestätigt fand.

Unabhängig von den beiden letztgenannten Autoren ist MEIROWSKY (31) auf experimentellem Wege zu demselben Resultat gekommen. Während GRUND auf dem Rücken rasierte Kaninchen dem Sonnenlicht aussetzte und dadurch eine intensive Pigmentierung der Epidermis hervorrief, benutzte dieser Autor hierzu das konzentrierte elektrische Licht der Finsenlampe, das er auf die normale Haut eines brünetten Menschen einwirken ließ. Durch Benutzung dieses an chemischen Strahlen reichen Lichtes wurde die weit schwächere natürliche Lichtquelle umgangen und der Vorgang der Pigmentbildung auf den kurzen Zeitraum von ein bis zwei Stunden reduziert. Um den Beweis zu liefern, dafs der Blutfarbstoff an

der Pigmentbildung nach Lichteinwirkung unbeteiligt ist, wandte MEIROWSKY das Druckglas an, einen Apparat, mit welchem FINSEN die bestrahlte Haut zur Verhinderung der Absorption der wirksamen chemischen Strahlen durch das Blut anämisch machte. Über seinen Befund sagt er folgendes:

„Die blasse Hautstelle war unmittelbar nach der Bestrahlung bei ein-stündiger Dauer derselben leicht gebräunt, bei zweistündiger Dauer dunkel-braun geworden. Diese Tatsache läßt den bestimmten Schluß zu, daß hier eine Pigmentneubildung ohne eine Mitwirkung des Blutfarbstoffes stattgefunden hatte.“

In einer zweiten Arbeit (32) kommt dieser Autor zu folgendem Er-gebnis:

„1. Durch den Reiz, den das Licht auf die Epithelzellen ausübt, vermehrt sich die Substanz der Kernkörperchen; diese treten in das Proto-plasma aus und verwandeln sich hier in Pigmentkörper, die in feine Pigmentkörnchen zerfallen und entweder an den Rand der Zelle wandern oder sich um den dem Licht zugekehrten Pol des Kerns ansammeln.

2. Durch die Wirkung des Lichtes verwandelt sich ein Kernkörperchen schon im Kern selbst in eine braune Pigmentkugel, die als solche aus dem Kerne austritt und im Protoplasma in Pigmentkörnchen zerfällt.

3. Es findet eine Höhlenbildung im Kern statt, an deren Wandung Pigmentkörnchen auftreten. Durch Platzen der Wandung einer solchen Höhle entsteht eine kraterförmige Öffnung, aus der das Pigment in das Protoplasma ausströmt.

Nach vollendeter Pigmentbildung findet man im Kern nur ein oder zwei kleine Kernkörperchen.“

In einer dritten Arbeit (33) kommt MEIROWSKY zu demselben Resultat wie in den beiden erstgenannten. Auf die bei länger dauernder Finsenbestrahlung eintretende Nekrose der Epidermis folgt alsbald eine Regeneration derselben, wobei die nekrotisierte Epidermis abgedrängt wird. Die neugebildete Epidermis ist zunächst pigmentfrei. Da sie außerdem zu einer bestimmten Zeit hyperkeratotisch ist, die Zellen groß sind und weit auseinander stehen, lassen sich Studien über den Aufbau des Pigmentes hier leichter als an anderen Objekten machen. In den ersten Stadien der Epidermisneubildung beobachtete Verfasser sowohl in der Cutis als in der Epidermis das Auftreten von pigmentierten Spindelzellen und pigmentierten Leukocyten. Hierüber berichtet er wörtlich:

„Sie liegen hier hauptsächlich in den Lymphspalten und passen diesen ihre Form an; in ihnen verzweigen sich immer nur ihre zarten Ausläufer. Ich habe jedoch keinen Anhaltspunkt dafür gefunden, daß diese Zellen ihr Pigment mit Hilfe ihrer Fortsätze an die Epithelzellen abgeben. Ihre Tätigkeit scheint mit ihrem Eindringen in die Epidermis abgeschlossen zu sein. Ihre Zahl ist nicht groß; jedoch findet man sie ungefähr in der

Hälfte aller Präparate. In meinem vierten Beitrag zur Pigmentfrage (34) glaube ich bewiesen zu haben, daß diese Spindelzellen nicht selbständig ihr Pigment bilden, sondern daß sie als Ablagerungsdepots für das innerhalb der kleinsten Gefäße und der Lymphspalten aus Blutfarbstoff gebildete Cutispigment aufzufassen sind. Wir haben es hier also mit Gebilden zu tun, die wir gemäß ihrer physiologischen Bedeutung als Chromatophoren bezeichnen müßten. Außer diesen Spindelzellen dringen, wenn auch in spärlicher Anzahl, Leukocyten in die neugebildete Epidermis ein. Es ist sehr wahrscheinlich, daß sie Pigment aus der Epidermis aufnehmen, denn hier und da schienen einige verzweigte, pigmentführende Gebilde in den höheren Zelllagen nicht Spindelzellen, sondern Leukocyten zu sein. Wir beobachteten also zunächst das Eindringen von pigmentierten Spindelzellen in die neugebildete Epidermis, bevor diese eine Pigmentierung aus ihren eigenen Gebilden erkennen läßt.“

Erst in späteren Stadien der Regeneration sah Verfasser die Entwicklung von mit Fortsätzen versehenen Pigmentzellen aus basalen Zellen der Stachelschicht sowie die Pigmentierung der oberen Lagen derselben. Wie bei direkter Belichtung normaler Haut war auch hier überall die Pigmentbildung auf Umwandlung der Nukleolarsubstanz zurückzuführen. Hierbei beobachtete der Autor noch folgende Eigenschaft derselben: „Kernkörperchenmassen treten nämlich nicht nur aus dem Kern, sondern auch aus der Zelle aus und liegen einzeln oder zu mehreren in den Lymphräumen zwischen den Epithelzellen. Mitunter zeigten diese Massen eine zentrale Vakuole und zerfielen in zwei Hälften, von denen sich jede in ein feines Netz feinsten Pigmentkörnchen auflöste. Solche Gebilde schienen mit anderen Kernkörperchenmassen, die dieselbe Umwandlung durchgemacht hatten, in Verbindung zu treten und bildeten schließlichschließlich perschnurartige Knoten, die als einheitliche Figuren den Lymphraum ausfüllten.“ Bei der äußerst schwer zu beantwortenden Frage, ob die Nukleolarsubstanz aktiv oder passiv aus dem Kern austritt, entscheidet sich der Autor für die aktive Beweglichkeit derselben: „Hierfür scheint mir nun noch ganz besonders das Verhalten der Nukleolarsubstanz im Intercellularraum zu sprechen. Wir finden nämlich hier neben groben Körnern längliche Figuren und schließlichschließlich völlige, die Lymphspalte ausfüllende Gebilde und müssen daraus schliessen, daß die letzteren bei der Form durch Zusammenfließen aus der ersteren entstanden sein müssen. Eine solche Bildung kann aber nur zustande kommen, wenn die Nukleolarsubstanz sich bewegen oder „fließen“ kann. Den Lymphstrom wird man jedenfalls nicht für die Bildung dieser Figuren verantwortlich machen können, da ja dann das Auftreten der Übergangsbilder von Körnchen zu einer die Lymphspalte ausfüllenden Figur unverständlich sein würde. Nun konnten auch noch kürzere oder längere, gröbere und feinere Fortsätze beobachtet werden, die



sich direkt auf ein im Kern oder auferhalb desselben liegendes pigmentiertes Korn oder auch auf ein Kernkörperchen zurückführen liefsen. Das primäre Pigmentkorn, das nach unserer Auffassung aus der Nukleolarsubstanz entsteht, zeigt also dieselbe Eigenschaft wie die Muttersubstanz: es fließt und bildet Pigmentfiguren. Dadurch nun, daß die Fortsätze der echten Pigmentzellen, die Pigmentausgüsse der Lymphspalten und die eben geschilderten Pigmentfiguren miteinander in Verbindung treten, entstehen komplizierte Pigmentfiguren, die sich in die angeführten Komponenten auflösen lassen.“

Außer JARISCH, MERTSCHING, HERTWIG, RÜSSELE, STAFFEL und MEIROWSKY fanden auch LEYDIG (35), STEINHAUS (36), MAURER (37), AJELLO (38), ROSENSTADT (39) und GALEOTTI (40) Beziehungen des Kernes zur Pigmentbildung. Auf S. 473 sagt letzterer:

„Nun ist es leicht, die vollkommene Analogie dieser mit Fuchsin färbaren Körnchen mit wirklichen Pigmentkörnchen nachzuweisen. Zu diesem Zweck genügt es, einen Kröten- oder Froschembryo auf die oben angegebene Weise zuzubereiten. Dann kann man sehen, daß echte Pigmentkörnchen sich in diesen Embryonalzellen in derselben Lage und in denselben Verhältnissen vorfinden, wie die mit Fuchsin gefärbten Körnchen im Embryo des Salamanders. Auferdem verwandeln sich auch bei eben diesen Embryonen in einem gewissen Alter die fuchsinophilen Körnchen der Epidermiszellen in echtes Pigment. Endlich wird ein anderer, sehr wichtiger Beweis dafür, daß diese durch Fuchsin gefärbten Körnchen das Resultat der Verdauung des Dotters sind, durch das umgekehrte Mengenverhältnis geliefert, welches im Embryo bis zu einem gewissen Alter zwischen den Dotterelementen und diesen Körnchen besteht, sowie durch die Tatsache, daß diese Körnchen an den Stellen am reichlichsten vorhanden sind, wo die Unterscheidung der Körnchen des Deutoplasma am weitesten vorgeschritten und am deutlichsten ist.

Auch im Kerne trifft man fast immer solche roten Körnchen an, und das ist natürlich, denn auch in diesen Organen der Zelle muß eine Assimilations- und Eliminationstätigkeit bestehen, und es ist logisch, anzunehmen, daß auch im Kern die Elimination in Gestalt eines soliden, körnigen Produktes stattfindet, da sie auf diese Weise im Cytoplasma vor sich geht. Und da sich der Kern von diesen Restprodukten befreien muß, so ist es natürlich, daß diese aus dem Kern in das Cytoplasma übergehen. In der Tat erkennt man bei Prüfung der bis jetzt besprochenen Präparate beständig diesen Vorgang an der Stellung der Körnchen innerhalb des Kernes und auferhalb desselben, denn im allgemeinen sieht man sie in Menge neben der Kernmembran und bisweilen hängen sie derselben an, besonders an gewissen Stellen. Man muß also eine Auswechslung zwischen Kern und Cytoplasma annehmen. Der erstere muß (schon die einfache Tatsache seiner Lage

in der Mitte des Zellkörpers beweist es) den schon zum Teil zubereiteten Nahrungsstoff aufnehmen und dem Cytoplasma die Produkte seiner metabolischen Tätigkeit zurückerstatten, die unbrauchbaren Reste, welche im allgemeinen von fester Beschaffenheit sind und als Körnchen auftreten.“

Weiterhin sagt er auf S. 476 über die Pigmentzellen im Peritoneum und in der Epidermis von *Spelerpes*:

„Die Pigmentzellen des Peritoneum kann man sehr gut präparieren, wenn man Streifen von der Bauchwand von *Spelerpes* mit feinen Nadeln auf Korkstückchen befestigt, so daß die peritoneale Seite nach außen liegt, und den Kork in die Fixationsflüssigkeit einlegt. Nach einigen Stunden führt man die gewöhnliche Auswaschung und die Übertragung in Alkohol aus, worauf man mit einer feinen Pinzette die Peritonealplatte ablöst, was sehr leicht ist. Dann behandelt man sie weiter wie einen gewöhnlichen Schnitt. Diese Platte ist, besonders bei jungen Tieren, dünn genug, um auch mit starken Vergrößerungen untersucht zu werden. Ich halte es für unnütz, diese Zellen zu beschreiben, denn es ist schon von anderen geschehen. Ich bemerke nur, daß um einen gut färbbaren Kern sich Verzweigungen befinden, gebildet aus kleinen, vollkommen gleichförmigen, nebeneinanderliegenden Körnchen. In Fig. 11 stelle ich eine dieser Zellen dar; die wichtigste, darin zu bemerkende Tatsache ist das Vorhandensein kleiner, aus Körnchen bestehender Zweige, welche auf dieselbe Weise angeordnet sind wie die Pigmentkörnchen und von ungefähr derselben Größe. Sie besitzen keine eigene Färbung, lassen sich aber intensiv mit Fuchsin färben. An den mit den gewöhnlichen Kernfärbungsmitteln behandelten Präparaten des Peritoneum kommen diese Körnchen nicht zur Erscheinung; nur durch intra vitam ausgeführte Injektionen von stark färbenden Substanzen habe ich sie deutlich machen können.

Es ist unmöglich zu bezweifeln, daß diese Körnchen Jugendzustände des Pigmentes darstellen: ihre Anordnung, die Übergangsformen, die man antreffen kann, sprechen deutlich zur Unterstützung dieser Annahme. Ein anderer Beweis dafür ist die Vergleichung mit dem, was ich in bezug auf die Embryonalzellen gesagt habe, sowie die Tatsache, daß man sie meistens bei jungen Tieren antrifft.

Die Verzweigungen von fuchsinophilen Körnchen sieht man gewöhnlich direkt vom Kerne ausgehen, bisweilen aber auch bilden sie die letzten Endigungen einer aus völlig ausgebildetem Pigment bestehenden Verzweigung. Darum kann ich nicht sagen, in welcher Beziehung diese fuchsinophilen Körnchen zum Kerne stehen und ob sie von ihm her stammen. Das Studium des Kernes, in welchem man bisweilen ähnliche Körnchen sieht, ist in dieser Zelle immer sehr schwer, denn er ist gewöhnlich von Pigmentkörnchen bedeckt.“

ROSENSTADT (39) fand an lückenlosen Serienschritten der Haut von

Hund, Katze, Maus, Mensch pigmentierte Epidermiszellen, „ohne daß Pigmentzellen auf weitere Strecken zu finden waren, so daß an eine selbständige Bildung von Pigment in den Epidermiszellen gedacht werden mußte, da absolut keine Anhaltspunkte dafür vorhanden waren, daß das Pigment etwa aus der Cutis in die Epidermis eingewandert wäre“. Außerdem untersuchte dieser Forscher noch Hühnerembryonen, und zwar Serienschnitte vom Schnabel, von Nägeln, Läufen, Zehen. Hier sah er in der Cutis zwischen dem 13. und 14. Tage Pigment auftreten. Dieses Cutispigment ist nach seiner Ansicht nicht an eine bestimmte Zellart gebunden, sondern alle Bindegewebszellen können sich in Pigmentzellen umwandeln. Mit dieser Behauptung steht der Autor im Gegensatz zu EHRMANN'S Melanoblastentheorie, wonach die Melanoblasten Zellen sui generis seien, sich also von Anfang an von den gewöhnlichen Bindegewebszellen unterscheiden. —

Meine eigenen Versuche lehnen sich an die Versuche MEIROWSKY'S und GRUND'S an. Während MEIROWSKY das konzentrierte elektrische Licht der Finsenlampe bei seinen Versuchen verwandte, benutzte ich, wie GRUND, die natürliche Lichtquelle, das Sonnenlicht. Als Objekte dienten mir zwei schwarzbraune Kaninchen mit einzeln eingestreuten weißen Haaren. Beiden Tieren wurde auf dem Rücken eine Stelle von Handtellergröße ausrasiert.

Um eine günstige und andauernde Lichteinwirkung zu erzielen, wurden die beiden Tiere dann in einen Käfig gesetzt, der sowohl an den Seiten als auch namentlich von oben dem Licht den Eintritt gestattete. Auf diese Weise waren die Versuchstiere von Tagesanbruch bis zum Beginn der Dunkelheit dem vollen Tageslicht ausgesetzt.

Die Resultate meiner Untersuchungen waren bei beiden Tieren dieselben.

Die frisch rasierte Hautstelle war hell, fast weiß; nur an einigen Stellen fanden sich kleine schwarze Inseln. Während nämlich bei dem weitaus größten Teil der schwarzen Haare die Wurzel und der Anfangsteil des Schaftes farblos war, zeigte sich hier das Haar in toto schwarz. GRUND, der bei seinen Versuchstieren dieselben Beobachtungen machte, sagt hierüber folgendes:

„Die Erklärung für die Ursache der Pigmentierung in den letzt-erwähnten Fällen bot die Untersuchung der Haare. An den makroskopisch farblosen Stellen waren nämlich die Haare im Zustande des Kolbenhaares, also des ausgewachsenen Haares. In diesem Zustande ist, wie bekannt, auch das Haar selbst, soweit es in der Haut verborgen ist, pigmentlos bis auf wenige körnige Reste. Auch die Haarmatrix war in vielen Fällen gänzlich pigmentlos, entsprechend dem Verhalten der Epidermis. Immerhin war hier häufiger leichtes körniges Pigment zu treffen. Stärker pigmentierte Zellen fehlten. Wo makroskopisch viel Pigment zu sehen war,

waren im mikroskopischen Bilde die Haare als Papillenhaare zu erkennen, also als Haare, deren Wachstum noch nicht beendet ist. Alsdann ist das ganze Haar ebenso wie ein großer Teil der Matrix hochgradig pigmentiert. Das Durchschimmern dieses Pigmentes durch die Epidermis ruft die dunkle Färbung der Haut hervor. Der ganze Befund findet seine Erklärung darin, daß viele Haustiere, und in diesem Sinne müssen die Kaninchen zweifellos zu ihnen gerechnet werden, einen unregelmäßigen Haarwechsel haben (SCHWALBE).“

Am fünften Tage begann die rasierte Haut einen leichten grauen Farbenton anzunehmen, der täglich intensiver wurde. Acht Tage nach Beginn der Belichtung war die Haut schon schwarzgrau, nach weiteren acht Tagen war die ganze anfangs nahezu schneeweiße Fläche tiefschwarz geworden. Die Regeneration der Haare erfolgte anfangs sehr langsam. Am zehnten Tage nach dem Rasieren waren die jungen Haare etwa $\frac{1}{2}$ mm hoch. Von da ab erfolgte das Wachstum rascher. Drei Wochen nach dem Rasieren waren die Haare bereits $\frac{1}{2}$ bis 1 cm lang. Auffallend war hierbei der Unterschied zwischen den neugewachsenen Haaren der rasierten Hautstelle und den übrigen Körperhaaren. Erstere zeigten nämlich einen bedeutend dunkleren Farbenton wie letztere.

Zu gleicher Zeit war aber auch schon wieder ein Hellerwerden der Haut zu bemerken, da das rasch stärker werdende Haarkleid schon die Lichteinwirkung beeinträchtigt hatte. Nach weiteren acht Tagen war die Haut nur noch grauschwarz, wiederum eine Woche später dunkelgrau und sieben Wochen nach dem Rasieren war makroskopisch kein Unterschied zwischen der Haut der rasierten Fläche und der des übrigen Körpers zu bemerken, mit Ausnahme des dunkleren, glänzenderen Aussehens der Haare jener. Wie vor dem Rasieren waren aber die Haare nur im oberen Teil pigmentiert, Wurzel und Anfangsteil des Schaftes dagegen farblos.

Die mikroskopischen Befunde dieses Depigmentierungsprozesses sollen später an anderer Stelle erörtert werden.

Der mikroskopische Befund war folgender:

Bei beiden Versuchstieren exzidierte ich täglich auf der rasierten Fläche ein etwa 1 qcm großes Hautstück. Die Stücke wurden 48 Stunden in absolutem Alkohol fixiert und gehärtet, in Celloidin eingebettet.

Gefärbt wurde nach PAPPENHEIM-UNNA, einer Methode, welche MEIROWSKY bei belichteter Haut zum ersten Mal anwandte. Der Zellleib nimmt Pyrouin auf, aber nicht in solcher Menge wie die Nukleolärschubstanz, die intensiv rot gefärbt erscheint, während der Kern eine blaue Färbung annimmt. Da sich auf diese Weise die einzelnen Zellbestandteile sicher von einander unterscheiden lassen, ist auch jede Veränderung, welche mit

einem dieser Zellbestandteile — Zelleib, Kern, Kernkörperchen — vor sich geht, leicht festzustellen.

Die erste Excision erfolgte sofort nach dem Rasieren. Der Befund ist also der der normalen, unbelichteten Haut.

Weder an diesen Schnitten noch den Schnitten der am folgenden Tage exzidierten — also ein Tag belichteten — Hautstelle konnte ich Pigment in der Epidermis nachweisen. Auch die Cutis erwies sich als völlig pigmentfrei. Die Zellen der Stachelschicht zeigen die bekannte rundliche Form. Der bläschenförmige Kern enthält ein bis zwei kleine kuglige Kernkörperchen. Bei fast allen Präparaten zeigen sich Kernteilungsfiguren in größerer Anzahl.

Dagegen wiesen Schnitte der nach zweitägiger Belichtung exzidierten Hautstelle bereits Abweichungen von diesem normalen Bau auf. Überall zeigte sich mehr oder weniger eine Vermehrung der Nukleolarsubstanz, wobei die verschiedensten Modifikationen derselben auftreten. Es fanden sich Zellen, deren Kern statt der normalen Zahl von ein oder höchstens zwei Kernkörperchen deren sieben, selbst acht enthielten. Andere Kerne haben weniger, dafür aber außerordentlich vergrößerte Kernkörperchen. An mehreren Stellen sieht man Zellen, deren Kern nur einen einzigen, dafür aber riesengroßen, fast den ganzen Kern ausfüllenden Nukleolus besitzt. Besonders interessant sind die Veränderungen, welche die Nukleolarsubstanz in ihrer Form zeigt. Fast überall ist die normale Kugelform verschwunden. Die Kernkörperchen sind halbkuglig, eckig, birnförmig. Einzelne sind schmal, aber von außerordentlicher Länge, den ganzen Kern durchsetzend. Eine häufig wiederkehrende Form ist die Pauken- und Trommelschlegelform. In einem Kern sind oft mehrere Kernkörperchen, welche alle eine ganz verschiedene Gestalt zeigen. Hin und wieder sieht man auch neben großen, eckigen oder birnförmigen Kernkörperchen solche von Kugelform, jedoch sind diese dann außerordentlich klein. Auf jeden Fall ist überall deutlich die Vermehrung der Nukleolarsubstanz ersichtlich.

Besonderen Veränderungen ist ferner die Gestalt des Kernes selbst unterworfen. Normalerweise bläschenförmig, scheint er sich jetzt der Gestalt der Nukleoli anzupassen. Da sich die letzteren auf Kosten der übrigen Kernbestandteile vergrößert haben, ist er kleiner geworden. Sehr häufig beobachtet man an ihm die Halbmondform. Hierbei sehen wir gewöhnlich ein sehr großes, verschieden gestaltetes Kernkörperchen dicht am Rande des Kernes liegen, der an dieser Stelle eine halbmondförmige Ausbuchtung zeigt. Andere Kerne sind zwar noch rund, haben aber an einer oder mehreren Stellen halbkugelförmige Ausbuchtungen und zwar immer dort, wo Kernkörperchen dicht an der Peripherie des Kernes liegen. Zwischen Kern und Protoplasma, oft nur an der Stelle der Aus-

buchtung, bildet sich bisweilen eine helle Zone. Bei diesen Zellen ist dann meist nur ein schmaler Saum des Protoplasmas übrig geblieben.

Bei der nach drei Tagen exzidierten Hautstellen trat nun eine neue Erscheinung zu Tage:

Austritt von Nukleolarsubstanz aus dem Kern und selbst der Zelle und Umwandlung derselben in Pigment.

Was zunächst den Austritt von Nukleolarsubstanz betrifft, so sieht man, wenn auch nicht ausschließlich, so doch vorwiegend in den unteren Lagen der Stachelschicht Zellen, wo die Nukleolärsubstanz im Austritt begriffen ist. Das Kernkörperchen liegt dann gewöhnlich zur Hälfte im Kern, zur Hälfte außerhalb desselben und zwar meist an solchen Stellen, wo er eine Ausbuchtung zeigt. Das Verhalten der Nukleolarsubstanz außerhalb des Kernes unterliegt nun verschiedenen Schwankungen. In den meisten Fällen zerfällt dieselbe im Protoplasma in feine Körnchen, die an den Rand der Zelle wandern und dort liegen bleiben. So trifft man bisweilen Zellen an, in welchen sich, von einem grossen, dicht am Kernrande liegenden Nukleolus ausgehend, eine ganze Reihe von hintereinanderliegenden roten Pünktchen vorfindet, die den ganzen Zelleib durchsetzen und sich dann in der Peripherie desselben ausbreiten. Weiterhin sieht man Zellen, bei welchen die Nukleolarsubstanz auch aus dem Zelleib ausgetreten ist. Wir finden sie dann in den Interzellularräumen meist als feine rote Pünktchen, oft in langer Reihe einzeln hintereinander liegend, oft in grosser Menge dicht bei einander die Räume ausfüllend. Hin und wieder findet sich die Nukleolarsubstanz nicht in Form feiner roter Pünktchen, sondern in Form grosser rundlicher oder langgestreckter schmaler Körper in den Lymphspalten.

Während nun der Austritt von Nukleolarsubstanz bei diesen Präparaten schon an einer grossen Anzahl von Zellen sichtbar wird, ist das Auftreten von Pigment hier nur auf eine kleine Zahl von Zellen beschränkt. Die pigmenthaltigen Zellen treten hier als sogenannte Chromatophoren, d. h. als Pigmentzellen mit teils langen, teils kurzen Ausläufern auf. Diese Chromatophoren liegen mit wenigen Ausnahmen in der untersten Schicht der Epidermis. Die Ausläufer verzweigen sich in den Interzellularräumen der Stachelschicht, einzelne verlaufen unterhalb der basalen Reihe der Epidermiszellen auf der Grenze von Corium und Epidermis. Die Ausläufer dieser Art haben dann meist eine wagerechte Richtung, parallel mit der tiefsten Lage der Keimschicht. Das Pigment selbst tritt in Form feinsten, bräunlich-schwarzer Körnchen auf und zwar derart, dass diese Körnchen am und im Kern dichter liegen als in den Ausläufern, so dass der Kern oft ganz von ihnen verdeckt wird.

Besonders beachtenswert und wichtig aber ist das Auftreten von Pigment und ausgetretener Nukleolarsubstanz gleichzeitig. Wir sehen

eine Chromatophore, neben welcher, unzweifelhaft zu derselben Zelle gehörend, Nukleolarsubstanz in Form von feinen oder größeren Körnern liegt. Diese Erscheinung ist aber nicht nur an diesen Präparaten, sondern auch bei den späteren Stadien äußerst selten zu finden. Der Grund hierfür liegt wahrscheinlich in der raschen, plötzlich vor sich gehenden Umwandlung der Nukleolarsubstanz in Pigment.

Ähnliche Bilder wie die eben geschilderten brachte die Untersuchung der nächsten Stadien — bis zum achten Tage nach Beginn der Belichtung — hervor. Die Pigmentbildung nimmt zwar zu, aber sehr langsam. Ja, bei einem Präparate — vom siebenten Tage — fand sich sogar scheinbar ein Rückgang, denn trotz genauester und sorgfältigster Untersuchung einer ganzen Reihe von Schnitten liefs sich nur ganz vereinzelt Pigment feststellen. Das betreffende Hautstück war nun an einer Stelle exzidiert, wo die langen Ohren des Versuchstieres einen großen Teil des Tages über der Haut aufliegen und darin liegt nach meinem Dafürhalten die Ursache des auffallenden Pigmentmangels dieser Stelle.

Außer den verästelten Pigmentzellen, den Chromatophoren, trifft man in diesen Präparaten — abgesehen von dem obenerwähnten vom siebenten Tage — auch Zellen an, die wohl im Kern und um den Kern herum Pigment enthalten, aber keine Ausläufer besitzen. Jedoch sind diese noch sehr vereinzelt. Diese nicht verästelten Pigmentzellen des Rete MALPIGHI liegen hauptsächlich in der zweiten und dritten Zelllage, wie denn auch die verästelten Zellen hier sowohl in der basalen Schicht als in den höheren Zelllagen vorkommen. Zwar konnte ich beobachten, daß sich die unverzweigten Pigmentzellen häufig neben den pigmentierten Fortsatzzellen finden, doch läßt sich darüber kein Gesetz aufstellen, da die Bilder sehr wechseln, nicht nur bei den einzelnen Präparaten, sondern sogar in jedem einzelnen Schnitt.

Wie schon gesagt, war in den ersten acht Tagen nach Beginn der Belichtung die Pigmentbildung eine minimale. Makroskopisch habe ich die Haut als grau geschildert, erst langsam und allmählich ins grauschwarze übergehend. Vom neunten Tage trat nun ein geradezu plötzlicher Umschwung ein. Die rasierte Fläche nahm zusehends einen schwarzen Farbenton an, und dem entsprach denn auch der mikroskopische Befund. Von diesem Tage an wies die Epidermis eine intensive Pigmentierung auf. Außer vielen Chromatophoren aber finden sich jetzt hauptsächlich unverästelte Pigmentzellen. Die Zahl letzterer überwiegt die der Chromatophoren bei weitem. Hier tritt jetzt auch das sogenannte Kernkappenpigment auf, d. h. das Pigment hat sich um den dem Lichte zugekehrten Pol des Kerns angesammelt. Daneben findet sich, teils allein, teils gleichzeitig mit Pigmentbildung, Austritt von Nukleolarsubstanz. Bei allen diesen Präparaten ist der Zusammenhang zwischen Nukleolar-

substanz und Pigment deutlich ersichtlich. Alle Stadien der Pigmentbildung finden sich hier vor. So sieht man Zellen, die nur ein oder einige wenige Pigmentkörnchen im Kern enthalten, sonst aber völlig pigmentfrei sind. Bei andern kann man den Austritt von Pigment aus dem Kern beobachten: Der Kern enthält ein großes Kernkörperchen und von diesem zieht sich eine lange Einzelreihe von Pigmentkörnchen bis an die Peripherie des Zelleibes. Bei andern Zellen sammelt sich das Pigment wieder, analog der Nukleolsubstanz in den ersten Stadien, in Form feiner Körnchen am Rande des Zelleibes an und umgibt diesen wie ein Mantel. Man könnte hier sagen, das Pigment hat die Zelle austapeziert. An andern Stellen sieht man Reihen von Pigmentkörnchen in den Interzellularräumen liegen, oft scheinbar ohne jeglichen Zusammenhang mit den benachbarten Zellen, oft aber auch aus dem Kerne oder Protoplasma hervorgehend. Ausser den Pigmentkörnchen sieht man hier auch Nukleolsubstanz liegen, zuweilen neben denselben, meist aber zwischen ihnen oder am Ende der Reihe. So sieht man bisweilen eine lange Reihe von Pigmentkörnchen, die, aus einer Zelle heraustretend, im Interzellularräum verläuft, und am Ende dieser Reihe ein oder mehrere Kernkörperchen von derselben Form und Grösse wie die Pigmentkörnchen.

Vom zwölften Tage ab findet sich das Pigment auch bereits im Stratum corneum und zwar ebenfalls, wenn auch nicht so deutlich, in Körnchenform. Das Pigment tritt jetzt so massenhaft auf, daß sich die Zellgrenzen verwischen, jedoch finden sich in fast allen Schnitten immer noch Stellen, die gar nicht oder nur wenig pigmentiert sind, wahrscheinlich den Stellen der Haut entsprechend, wo die einzelnen weissen Haare stehen.

Die Schilderung der Pigmentbildung im Haar würde hier zu weit führen. Untersuchungen, welche Dr. MEIROWSKY in Gemeinschaft mit mir an den Haaren und Federn verschiedener Tiere ausgeführt hat, ergaben auch hierfür die Abstammung des Pigmentes aus Nukleolsubstanz.

Während wir nun hier auf histologischem Wege gefunden haben, daß das Epidermispigment nicht, wie früher angenommen wurde (v. KÖLLIKER, AEBY, RIEHL, EHRMANN, NOTHNAGEL, KARG), aus dem Hämoglobin und der Cutis stammt, sondern ein Produkt der Epidermiszellen selbst ist, ist SPIEGLER (41) zu demselben Resultat auf chemischem Wege gelangt. Dieser Autor stellte eingehende Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung des Haarpigmentes an. Gegenstand seiner Untersuchungen waren schwarze und weisse Rofshaare und schwarze und weisse Schafwolle. Nach einem komplizierten Prozeß resultierte bei schwarzem Haar und schwarzer Wolle ein schwarzes, bei weissem Haar

und weißer Wolle ein helles, graues Pulver. Die Analyse hieraus ergab für den schwarzen Pigmentkörper die Formel $C_{50}H_{58}N_8SO_{12}$, für den hellen Pigmentkörper die Formel $C_{45}H_{78}N_{10}SO_{20}$. Hierüber sagt SPIEGLER:

„Sehr ins Auge fallend ist der große Unterschied im Wasserstoffgehalt wie im Sauerstoffgehalt; der helle Pigmentkörper enthält viel mehr Wasserstoff, Sauerstoff und auch Stickstoff, während er kohlenstoffärmer ist als die schwarze Farbsäure. Der helle Pigmentkörper ist gleichsam zugleich Oxydations- und Reduktionsprodukt des dunklen.“

Die Wichtigkeit der Sache veranlaßt mich, auch weiterhin den Autor wörtlich anzuführen.

„Oxydationsversuche mit Pigment führten zu einer neuen Substanz, welche gleichmäßig aus den Farbsäuren aus Schimmelhaar, schwarzem Rofshaar, weißer und schwarzer Schafwolle erhalten wurde und ein Licht auf den Aufbau des Pigmentes zu werfen geeignet ist, da alle bis nun von mir untersuchten Pigmente die gleiche Verbindung in guter Ausbeute liefern.“

„Die Analyse der Substanz sowie ihre Löslichkeitsverhältnisse, Schmelz- und Siedepunkt stimmen ganz überein mit einer von BUTLEROW beschriebenen Methylidbutylelessigsäure $C_{11}H_{22}O_3$, welche ihrer Entstehung nach als 2.2.3.4.4 Pentamethylpentan—3—carbonsäure $CH_3.C[(CH_3)_2]_2 COOH$ anzusehen ist.“

„Durch die vorliegende Untersuchung ist wohl der sichere Nachweis erbracht, daß an dem hämatogenen Ursprung des Haarpigmentes nicht weiter festgehalten werden kann. Während die histologischen Untersuchungen keine entscheidende Aufklärung bringen können, gelingt die Lösung des Problems auf chemischem Wege. Sie zeigt, daß aus dem Pigment der Haare nach sorgfältiger Reinigung keines von den tiefen Abbauprodukten der färbenden Komponente des Hämoglobins erhalten werden kann. Es erscheint daher eine Entstehung aus dem Hämatin ausgeschlossen. Außerdem ist hier zum ersten Male die Existenz eines „weißen Chromogens“ festgestellt, welches die Ursache der weißen Farbe der weißen Schafwolle und des Schimmelhaares ist, was, wie bekannt, bislang anders gedeutet wurde, und es sind ferner die nahen chemischen Beziehungen des weißen Chromogens zu den bunten Farbsäuren demonstriert worden.“

Das Problem der Entstehung des Oberhautpigmentes ist also auf verschiedenen Wegen in gleichem Sinne gelöst worden.

Fasse ich nun die Resultate meiner Untersuchungen zusammen, so komme ich zu folgendem Schluß:

An in Pigmentbildung begriffenen Epidermiszellen lassen sich vier Stadien unterscheiden:

Erstes Stadium: Anreicherung des Kerns mit Nukleolar-substanz.

Zweites Stadium: Austritt von Nukleolarsubstanz ins Protoplasma und in die Interzellularräume.

Drittes Stadium: Gleichzeitiges Auftreten von Nukleolarsubstanz und Pigment in der Zelle und den Interzellularräumen; Verminderung der Masse der Nukleolarsubstanz.

Viertes Stadium: Innerhalb der Zelle und in den Lymphspalten findet sich nur noch Pigment.

Daraufhin können wir behaupten:

I. Die Epidermis besitzt die Fähigkeit autochthoner Pigmentbildung.

II. Als Muttersubstanz des Epidermispigmentes ist die Nukleolarsubstanz anzusehen.

Herrn Dr. MEIROWSKY-Graudenz spreche ich für die Anregung zu dieser Arbeit und die mir bei derselben jederzeit gern gewährte Unterstützung meinen besten Dank aus.

Literatur.

1. SIMON, Zur Entwicklungsgeschichte der Haare. *J. Müllers Arch. f. Anat.* 1841.
2. v. KÖLLIKER, *Würzburg. naturwissenschaft. Zeitschr.* 1860. I.
3. ABBY, *Med. Centralbl.* 1885. Nr. 16.
4. RIEHL, Zur Kenntnis des Pigments im menschlichen Haar. *Vierteljahrsschr. f. Dermat. u. Syph.* 1884. S. 33.
5. EHRMANN, *Vierteljahrsschr. f. Dermat. u. Syph.* 1885. Jahrg. XII. S. 508 und 1886. Jahrg. XIII. S. 57.
6. NOTHNAGEL, Zur Pathologie des Morbus Addisonii. *Zeitschr. f. klin. Med.* Bd. IX. Heft 3, 4.
7. KARG, Verhandl. der 1. Versammlung d. anat. Gesellschaft 1887. *Anat. Anzeig.* 1887. S. 377.
8. v. KÖLLIKER, Woher stammt das Pigment in den Epidermisgebilden? *Anat. Anzeig.* 1887. S. 483.
9. --- Über die Entstehung des Pigmentes in den Oberhautgebilden. Sitzungsber. der Würzburger Phys.-med. Gesellschaft v. 4. Juni 1887.
10. --- Über die Entstehung des Pigmentes in den Oberhautgebilden. *Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie.* 1887. Bd. 45. Heft 4.
11. PHILIPPSON, Über Hautpigment. *Fortschr. d. Med.* 1890. Nr. 6. S. 15.
12. UNNA, Die Fortschritte der Hautanatomie in den letzten fünf Jahren. 1885. Abschn. VI: Das Pigment der Haut.
13. EHRMANN, Zur Kenntnis und von der Entwicklung des Pigments bei den Amphibien. *Arch. f. Dermat. u. Syph.* 1892.
14. JARISCH, *Arch. f. Dermat. u. Syph.* Erg.-Bd. 1890/91. Dermat. Congr. 1893.
15. KODIS, *Arch. f. Anat. u. Physiol.* 1889.
16. EVANT, *Accad. med. chir. Napol.* 1902.
17. RETTERER, Sur le lieu et le mode de formation du Pigment cutane chez les mammifères. *Société de biol.* 12. mars 1887.

18. GARCIA, Beiträge zur Kenntnis des Haarwechsels bei menschlichen Embryonen und Neugeborenen.
19. JARISCH, Zur Anatomie und Herkunft des Oberhaut- und Haarpigments. *Arch. f. Dermat. u. Syph.* 1891. 23. Jahrg.
20. CASPARY, Über den Ort der Bildung des Hautpigments. *Arch. f. Dermat. u. Syph.* 1891. Bd. 23.
21. KAPOSÍ, Über Pathogenese der Pigmentierungen und Entfärbungen der Haut. Vortrag, gehalten in d. Sektion f. Dermat. des X. internationalen medizinischen Kongresses zu Berlin am 7. Aug. 1890. *Arch. f. Dermat. u. Syph.* 1891. Bd. 23.
22. SCHWALBE, Über den Farbenwechsel winterweißer Tiere. *Morph. Arbeiten.* 1893. 2. Bd. 3. Heft.
23. BLASCHKO, Verhandl. des X. internationalen medizinischen Kongresses 1895 und *Arch. f. Dermat. u. Syph.* 1891. Bd. 23. S. 137.
24. PLUSCHKOW, Beiträge zur Histologie der Haut bei Säugetieren. Kasan 1890.
25. MERTSCHING, Histologische Studien über Keratohyalin und Pigment. *Virchows Arch.* Bd. 116.
26. POST, Über normale und pathologische Pigmentierungen der Oberhautgebilde. *Virchows Arch.* Bd. 135 und J. D.
27. GRUND, Experimentelle Beiträge zur Genese des Epidermispigments. *Beiträge zur pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* 7. Supplement.
28. HERTWIG, R., Physiologische Degeneration bei Actinosphaerium Eichhorni. *Festschrift für Haeckel.* Jena 1904.
29. RÖSSLE, Der Pigmentierungsvorgang im Melanosarkom. *Zeitschr. f. Krebsforsch.* 1904. Bd. II.
30. STAFFEL, Vortrag im Chemnitzer ärztlichen Verein. *Münch. med. Wochenschr.* 1906. Nr. 6.
31. MEIROWSKY, Die Entstehung des Oberhautpigments beim Menschen in der Oberhaut selbst. *Monatsh. f. prakt. Dermat.* 1906. 42. Bd.
32. — Die Entstehung des Oberhautpigments des Menschen aus der Substanz der Kernkörperchen. *Monatsh. f. prakt. Dermat.* 1906. 43. Bd.
33. — Über den Pigmentierungsvorgang bei der Regeneration der Epidermis nach der Röntgenbestrahlung nebst Bemerkungen über Albinismus und Cutispigment. *Monatsh. f. prakt. Dermat.* 1907. 44. Bd.
34. — Ursprung und Bildung des Cutispigments. *Monatsh. f. prakt. Dermat.* 1906. 43. Bd.
35. LEYDIG, Integument und Hautsinnesorgan der Knochenfische. *Zool. Jahrbuch. Abt. f. Anatomie u. Ontogenie der Tiere.* Bd. 8.
36. STEINHAUS, Über abnormale Einschlüsse in den Zellkernen menschlicher Gewebe. *Centralbl. f. allg. Pathol.* II. Bd.
37. MAURER, Die Epidermis. Leipzig.
38. AJELLO, Sulla istologia patologica del nucleo negli avvelamenti ricerche sperimentali. Catania.
39. ROSENSTADT, Studien über die Abstammung und die Bildung des Hautpigments. *Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgeschichte.* 50. Bd. 2. Heft.
40. GALEOTTI, Über die Granulationen in den Zellen. *Internat. Monatschr. f. Anat. u. Physiol.* 1895.
41. SPIEGLER, Über das Hautpigment. *Beiträge z. chemisch. Physiol. u. Pathol.* 1903. Bd. IV. Heft 1/2.

Erklärung der Tafel.

Alkoholfixierung. Celloidineinbettung. Färbung nach PAPPENHEIM-UNNA. ZEISS Okular 6, Ölimmersion. — Protoplasma: rosa; Kern: blau; Nukleolarsubstanz: rot Pigment: schwarz.

Dauer der Belichtung bei den einzelnen Figuren:

| | | |
|--|--|--|
| Vor der Belichtung (normale Haut)..... | 1. | |
| 2 Tage belichtet..... | 2, 3. | |
| 3 " "..... | 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 18, 24, 28 | |
| 4 " "..... | 19, 20, 23, 25, 26, 27, 29, 43, 44, 45, 47. | |
| 5 " "..... | 21, 30, 31, 37. | |
| 9 " "..... | 14, 17, 33, 34, 36, 39, 40, 41, 42. | |
| 11 " "..... | 13, 15, 32, 35, 38, 46. | |

Fig. 1. Normale Zelle der Stachelschicht.

Fig. 2. Vermehrung der Nukleolarsubstanz.

Fig. 3. Vermehrung der Nukleolarsubstanz und Vordringen derselben bis zum Rande des Kernes.

Fig. 4. Austritt von Nukleolarsubstanz in Form feinsten Körnchen.

Fig. 5. Beginnender Austritt von Nukleolarsubstanz.

Fig. 6—12. Kernveränderung und Ansammlung der Nukleolarsubstanz in der Peripherie.

Fig. 13—17. Vermehrung und Austritt von Nukleolarsubstanz.

Fig. 18. Kernveränderung und Austritt von Nukleolarsubstanz.

Fig. 19—26. Austritt von Nukleolarsubstanz in die Interzellularräume.

Fig. 27. Austritt von Nukleolarsubstanz in Form großer Kugeln.

Fig. 28. Nukleolarsubstanz durchsetzt in einzelner Reihe das Protoplasma.

Fig. 29. Kernveränderung; die Nukleolarsubstanz umgibt die Zelle wie ein Mantel.

Fig. 30. Austritt von Nukleolarsubstanz in Büschelform.

Fig. 31. Austritt von Nukleolarsubstanz ins Protoplasma und die Interzellularräume.

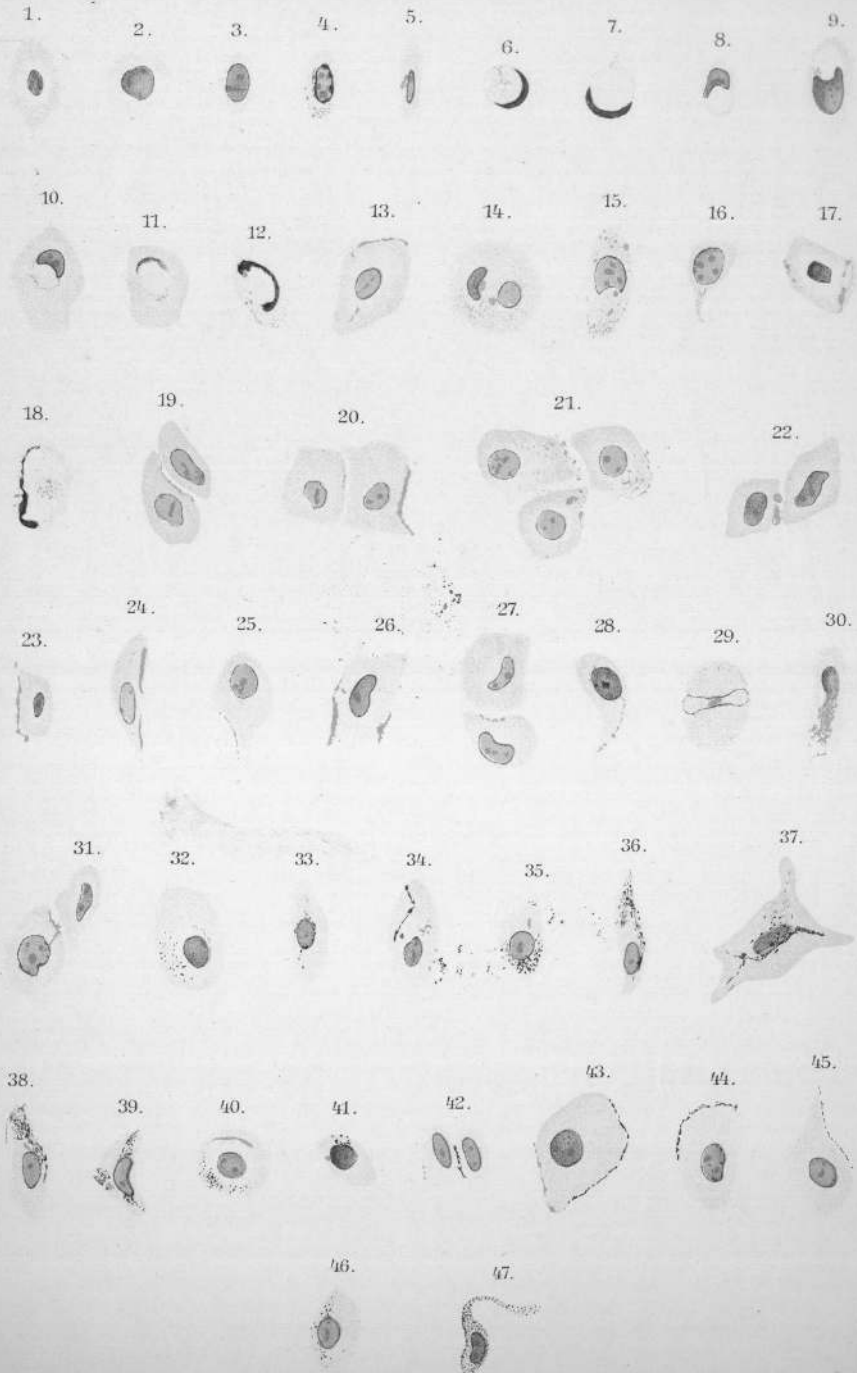
Fig. 32—41. Gleichzeitiges Auftreten von Pigment und Nukleolarsubstanz im Protoplasma.

Fig. 42—43. Gleichzeitiges Auftreten von Pigment und Nukleolarsubstanz in den Lymphspalten.

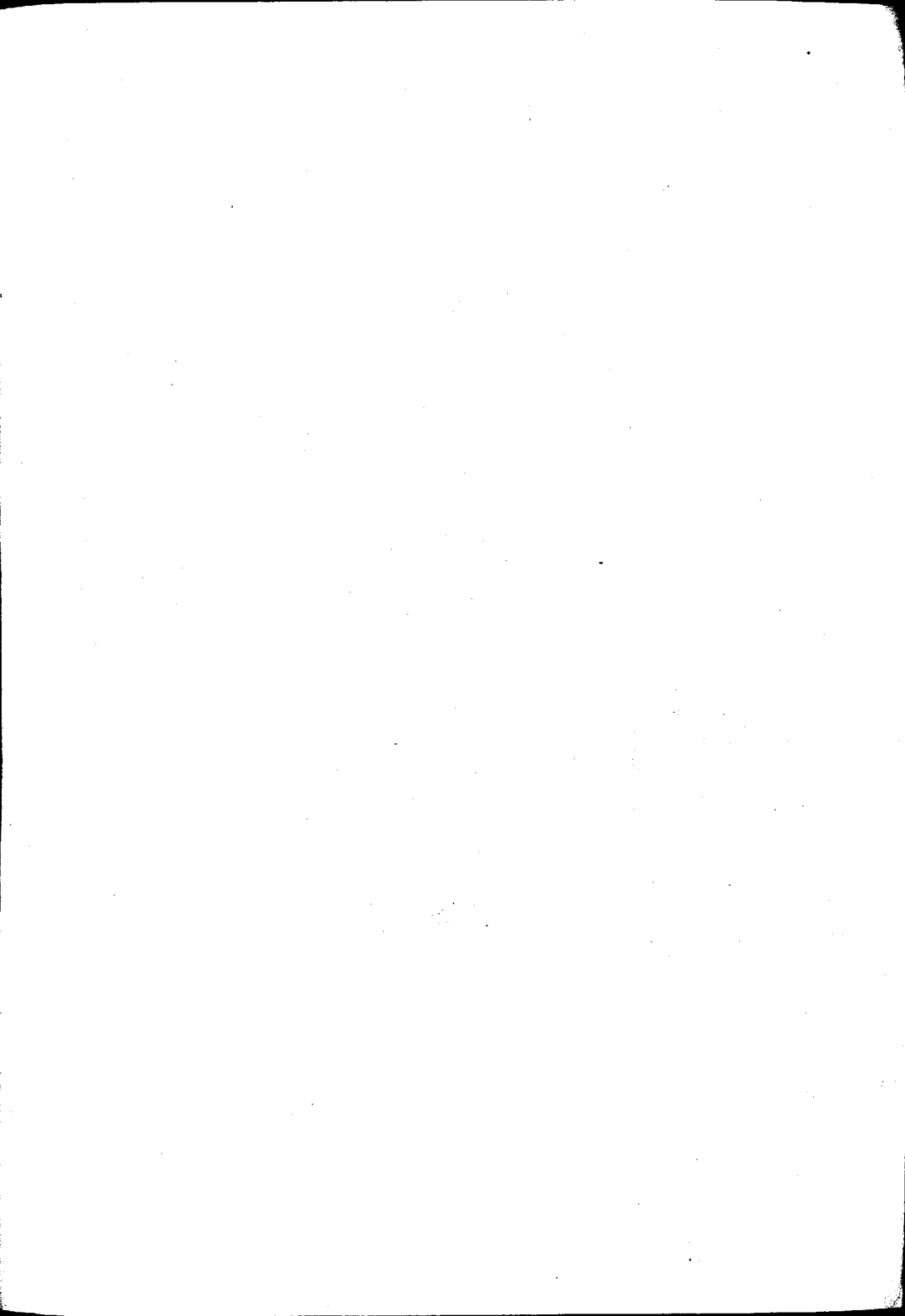
Fig. 44—47. In diesen Zellen findet sich keine Nukleolarsubstanz mehr, sondern nur noch Pigment.



137
13536









Sonder-Abdruck
aus
Monatshefte für praktische Dermatologie
Band 45.