

Aus der Dermatologischen Klinik der Universität Zürich

Das melanotische Pigment der Haut bei der grauen Hausmaus (*Mus musculus* L.)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Aïda Steiner-Wourlich

Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. Br. Bloch

Zürich 1925

Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH

ISBN 978-3-662-27718-8
DOI 10.1007/978-3-662-29208-2

ISBN 978-3-662-29208-2 (eBook)

Sonderabdruck aus
Zeitschrift für Zellforschung und mikroskopische Anatomie
Bd. 2, Heft 3

DAS MELANOTISCHE PIGMENT DER HAUT BEI DER GRAUEN HAUSMAUS (MUS MUSCULUS L.).

Von

AIDA STEINER-WOURLISCH.

(Aus der dermatologischen Klinik der Universität Zürich. Vorsteher:
Prof. Dr. BR. BLOCH.)

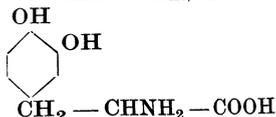
Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Februar 1925.)

Bekanntlich kommt das Pigment in der Haut des Menschen in zwei Arten von Zellen vor, in solchen ectodermaler Abkunft (Matrix-, Basalzellen) und in mesodermalen Bindegewebszellen der Cutis. Durch die neueren Untersuchungen von BLOCH, MIESCHER u. a. ist bewiesen worden, daß nur die Zellen der ersten Art ihr Pigment selbst bilden, und zwar durch ein intracelluläres fermentartiges Agens, die Dopaoxydase, und daher mit Recht als Melanoblasten bezeichnet werden können. Die pigmenthaltigen Zellen der Cutis dagegen stellen nichts anderes dar als pigmentphagocytierende Bindegewebszellen, die ihr Pigment sekundär aus der Epidermis erhalten und daher als Chromatophoren, Pigmentträger, zu bezeichnen sind.

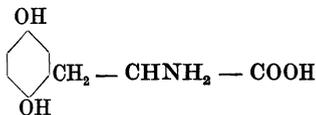
Bezüglich der modernen Pigmentbildungslehre, speziell der von BLOCH aufgestellten *Dopatheorie*, auf die sich die vorliegende Arbeit gründet, sei auf die Literatur verwiesen. Hier mögen nur einige Bemerkungen, die zum Verständnis der folgenden Ausführungen notwendig sind, Platz greifen.

Die Dopatheorie gründet sich im wesentlichen darauf, daß bei höheren Wirbeltieren (Vögel, Säuger, Mensch) die pigmentbildenden Zellen der Haut und des Auges mit dem Brenzkatechinabkömmling, 3,4-Dioxyphenylalanin

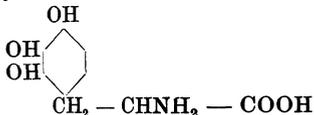


eine Reaktion geben. Diese Reaktion besteht darin, daß sich im Protoplasma dieser Zellen durch die Behandlung mit Dioxyphenylalanin („Dopa“) ein melaninartiger, unlöslicher, schwarzer Farbstoff (Dopamelanin) bildet, wodurch sich diese Zellen, oft mit zierlichen dendritenartigen Ausläufern, von der farblosen, nicht imprägnierten Umgebung in äußerst prägnanter Weise abheben (siehe Abb. 3). Diese Reaktion kommt nur in Gefrierschnitten (nicht in eingebetteten) zustande. Sie ist außerordentlich empfindlich und nur in absolut reiner, 1–2promilliger Dopalösung von richtiger H-Ionenkonzentration (Optimum Ph = 7,3–7,4) in typischer Weise zu erhalten. Sie ist nach den Untersuchungen von BLOCH absolut *substratspezifisch*, d. h. nur bei der Anwendung des Dopamoleküls positiv. Die geringsten Ände-

rungen am Ring oder an der Seitenkette dieses Moleküls verhindern das Zustandekommen der Reaktion. Das gilt nicht nur für Substanzen, welche an sich weniger oxydabel sind, wie z. B. das Paraoxyphenylalanin oder Tyrosin, sondern auch für Körper, die in ihrem Aufbau dem Dopa sehr nahe stehen und ebenso oxydabel oder noch oxydabler sind als das Dopa selber. Ich erwähne darunter das Brenzkatechin, das Adrenalin, das 2,5-Dioxyphenylalanin



das 2, 3, 4-Trioxyphenylalanin



und das 3, 4, 5-Trioxyphenylalanin



Die in der positiven Dopareaktion sich manifestierende Oxydation (plus Kondensation) des zugesetzten Dioxyphenylalanins wird durch ein intracelluläres, fermentartiges, thermolabiles Agens, die sogenannte *Dopaoydase*, bewirkt. In gekochten Schnitten ist diese Reaktion stets negativ.

Diese spezifische Dopareaktion fällt nun überall dort positiv aus, wo Pigment gebildet wird. Wo eine Pigmentbildung nie vorhanden war oder definitiv sistiert hat, ist sie stets negativ. So ist sie positiv in den Basalzellen der Epidermis, des Follikels und der Haarmatrix, und fällt dort um so stärker aus, je intensiver die natürliche Pigmentbildung im Momente der Reaktion sich erweist. Sie ist besonders kräftig in Haut, die der Einwirkung von Licht, Röntgenstrahlen und Thorium X ausgesetzt war. Sie fehlt vollständig in albinotischer, vitiliginöser und narbiger depigmentierter Haut. In Schnitten durch gescheckte Tierhaut (Meerschweinchen, Kaninchen) fällt sie stets nur in den pigmentierten Haarbulbi positiv aus, während die unpigmentierten völlig hell bleiben. Als stark positiv erweisen sich auch die pigmentierten Nävuszellen sowie die davon ausgehenden Melanocarcinome.

Wie MIESCHER gezeigt hat, läßt sich auch in den pigmentbildenden Zellen des Auges, sowohl in denen ectodermaler als auch in denen mesodermaler Abkunft die Reaktion nachweisen. Sie ist hier aber nur in der *Embryonalperiode*, zur Zeit der ersten Pigmentbildung, stark positiv. Später sistiert sie, entsprechend der Tatsache, daß im fertig gebildeten Auge normalerweise, im Gegensatz zur Haut, keine Pigmentlabilität und keine Pigmentneubildung herrscht, wie das ja auch durch die optische Funktion des Auges gefordert ist. Eine Ausnahme hiervon machen maligne Tumoren, die vom Pigmentblatt des Auges ausgehen.

Der weitgehende Parallelismus, der zwischen der Lokalisation und der Intensität der Dopareaktion einerseits und der natürlichen spontanen Pigmentbildung andererseits besteht, läßt den Schluß gerechtfertigt erscheinen, daß die *positive Dopareaktion der Indikator der Pigmentbildung* ist und die *Anwesenheit des natürlichen pigmentbildenden Fermentes anzeigt*. Die Chromatophoren in der Cutis des Menschen geben nie eine Dopareaktion.

Gegen die Lehre von der spezifischen Dopareaktion und ihrer Bedeutung für die Pigmentgenese sind von verschiedener Seite her Einwände erhoben worden. Es ist hier nicht der Ort sie eingehend zu widerlegen; das ist von BLOCH zum Teil bereits kurz geschehen (s. Zentralblatt f. Haut- und Geschlechtskrankheiten, 1923, S. I) und wird von ihm demnächst ausführlicher begründet werden (Pigmentstudien, Biochem. Zeitschrift). Nur einige Punkte sollen hier gestreift werden.

Von PRIZBRAM, dem Entdecker der Tyrosinase beim Tintenfisch, und seinen Schülern (BRECHER, SATO) wird speziell die Berechtigung der Annahme einer besonderen Dopaoydase bei höheren (besonders Säugetieren) bestritten, und ein einheitliches Ferment, die Tyrosinase, für die gesamte Pigmentgenese postuliert. Tatsächlich ist aber bis jetzt eine echte Tyrosinase nur bei niedern Tieren nachgewiesen. Schnitte durch pigmentbildendes Gewebe (z. B. Haut, Auge, Naevus) höherer Tiere (Mensch, Säuger, Vögel) geben, wenn mit Tyrosin behandelt nie die geringste Reaktion, sondern nur mit Dopa. Es muß also — dieser Schluß ist meines Erachtens unanfechtbar — in diesen pigmentbildenden Zellen ein mit der Pigmentbildung in Zusammenhang stehender Faktor vorhanden sein, der mit Dopa spezifisch reagiert und dasselbe zu Dopamelanin oxydiert. Dieser Faktor kann, da er sich in ganz spezifischer Weise nur in pigmentbildenden Zellen, *räumlich, zeitlich und dem Intensitätsgrad nach streng parallel mit dem spontanen Pigmentierungsvorgang*, findet und sich verhält wie ein intracelluläres Ferment, nur das natürliche Pigmentbildungsferment sein. Die Berechtigung dieses Ferment nach seinem spezifischen Substrat, also *Dopaoydase*, zu benennen, und es nicht einfach mit der Tyrosinase zusammenzuwerfen, kann daher nicht wohl bestritten werden. Das Ferment läßt sich nach neuern Untersuchungen von BLOCH auch in *Extrakten* aus pigmentbildender Haut nachweisen. Seine Beziehungen zu der von ONSLOW in Hautextrakten gefundenen Peroxydase (nicht Tyrosinase, wie SATO und BRECHER schreiben) sind noch aufzuklären.

Über die chemische Natur des natürlichen Melanins und seiner Vorstufen (Melanogen) sagt diese Tatsache zunächst nichts aus. Die positive Dopareaktion ist, streng genommen, nichts anderes als ein *Indikator* für die Pigmentbildung, genauer gesagt für die Anwesenheit des pigmentbildenden Fermentes. Es liegt natürlich nahe anzunehmen, daß die Spezifität der Reaktion nicht einfach ein Zufall sei, sondern darauf beruhe, daß das natürliche Chromogen mit dem Dopa verwandt, bzw. ein Brenzkatechinderivat sei. Dafür würde sprechen:

1. Die Tatsache, daß gerade bei der ADDISONschen Krankheit, also dann, wenn die Nebennieren, d. h. das einzige Organ, das, so viel wir wissen, ein Brenzkatechinderivat (Adrenalin) produziert, schwer geschädigt sind, die weitaus intensivste, kompensatorische Hauptpigmentierung beobachtet wird,
2. der Nachweis zweier orthoständiger Hydroxylgruppen (also wiederum Brenzkatechin) im natürlichen Melanin durch BRAHN,
3. der Nachweis von Brenzkatechinderivaten im melanotischen Urin von Patienten mit Melanocarcinomen durch THANHAUSER.

Aber trotzdem kann diese Annahme einstweilen, wie das auch BLOCH ausspricht, nur als Arbeitshypothese betrachtet werden. Erst die genaue chemische Kenntnis des Melanins und die Isolierung seiner Vorstufen kann hier die Entscheidung bringen. Daß SATO und BRECHER im Extrakt von Wirbeltieren weder eine dopa-ähnliche Substanz, noch freies Tyrosin nachweisen konnten, läßt nach keiner Richtung hin einen Schluß zu, denn es kann normalerweise nur eine minimale Menge von Melanogen in den fermenthaltigen Zellen vorhanden sein (da ja infolge der Anwesenheit der Oxydase die Umwandlung desselben zu Melanin fortwährend vor sich geht), und das von diesen

Autoren angewandte Extraktionsverfahren ist keineswegs geeignet Spuren von Melanogen nachzuweisen. Das gleiche läßt sich von der von BRECHER und WINKLER benutzten Schnittmethode sagen. Die in einem Schnitt vorhandene Menge Dopa oder Tyrosin (falls eine dieser Substanzen das Melanogen darstellt) wäre viel zu gering, um mit Eisenchlorid nachgewiesen werden zu können (bei der Pflanze *Vicia faba* und den Kokonen von *Saturnia* und *Eriogaster* — wo diese Autoren eine positive Eisenchloridreaktion im Schnitt konstatieren konnten — liegen die Verhältnisse ganz anders. Hier fehlt eben das Oxydationsferment, das den Brenzkatechinkörper *intra vitam* durch Umwandlung in Melanin aufbraucht).

Das geht u. a. aus folgenden *Kontrollversuchen* zum Nachweis des Dopa im Schnitt mit der Eisenchloridprobe hervor: In Menschenhaut (am Lebenden) wurden gleichzeitig *intra cutan* Papeln mit 0,2 ccm einerseits einer 1 promill. Dopalösung, andererseits einer physiologischen Kochsalzlösung gesetzt. Excision beider Papeln nach 7 Minuten (ein erheblicher Abtransport des injizierten Dopa in dieser Zeit ist nicht anzunehmen). Es werden von beiden Papeln Gefrierschnitte angefertigt, diese sofort aufgezogen und mit 1 proz. Eisenchloridlösung bedeckt. Die Schnitte beider Papeln verhalten sich absolut gleich; es tritt eine ganz leichte grünliche Verfärbung auf (Bildung von FeS?). Bei Hinzufügen einer konzentrierten Natriumcarbonatlösung reagiert das Eisenchlorid mit der Sodalösung unter Bildung von Ferrihydroxyd, das durch eine fuchsbraune Farbe kenntlich wird. Die für Brenzkatechinderivate charakteristische Rotfärbung wurde in keinem Falle beobachtet. Auch jetzt verhalten sich die Schnitte der Dopa- und der Kochsalzpapel genau gleich.

Dieser Versuch, bei dem in den Schnitten sicher Dioxiphenylalanin vorhanden war, läßt meines Erachtens das Ungeeignete der Methode des Nachweises von sehr geringen Mengen Dopa im Schnitt mit Eisenchlorid erkennen.

Die Frage der Melaninvorstufen läßt sich auf Grund unseres heutigen Wissens überhaupt nicht beantworten. Es ist möglich, daß sie Brenzkatechinderivate sind, möglicherweise sind es aber auch tyrosinartige Körper, die durch die Einführung eines weiteren OH im Ring — also über Brenzkatechinderivate als Zwischenstufen — in Melanin übergehen (THANNHAUSER). Das hat aber mit der Frage der „Dopaoydase“ nichts zu tun. Diese Bezeichnung ist nicht im Hinblick auf die noch ganz hypothetischen Melaninvorstufen gewählt worden, sondern wegen der spezifischen Reaktion der pigmentbildenden Zellen bzw. ihres Fermentes auf Dopa.

Komplizierter als beim Menschen liegen die Verhältnisse bei den Affen und anderen Tierarten. Hier besteht in der Cutis, wie schon SCHWALBE, dann aber vor allem ADACHI in seinen schönen Untersuchungen nachgewiesen hat, ein autochthones, bei manchen Affen über große Strecken der Körperoberfläche ausgedehntes System von Pigmentzellen. Diese Pigmentzellen entwickeln sich im Gegensatz zu den gewöhnlichen Chromatophoren vollständig unabhängig vom Epidermispigment. Sie unterscheiden sich nach Lage, Anordnung und Gestalt der Zelle durchaus von den gewöhnlichen Chromatophoren und sind als cutanes (wahrscheinlich mesodermales) Melanoblastensystem dem ectodermalen der Epidermis gegenüber zu stellen. Beim Menschen treten, wie BÄLZ, ADACHI, BLOCH und EL BAHRAWY gezeigt haben, diese Zellen zeitlich und örtlich in umschriebenen Bezirken ebenfalls auf und bilden das Substrat des sogenannten Mongolenfleckes und

Nävus bleu (JADASSOHN). Wichtig ist, daß auch EL BAHRAWY in diesen eine positive Dopareaktion feststellen konnte, was eine weitere Bestätigung dafür bildet, daß diesen Zellen im Gegensatz zu den gewöhnlichen Chromatophoren eine autochthone Pigmentbildungsfähigkeit zukommt.

Ganz ähnliche Zellen hat nun schon EHRMANN, in seinen bekannten Pigmentuntersuchungen, um das subpapilläre Gefäßnetz der Cutis in Schnauze und Kopfhaut der Hausmaus beschrieben und abgebildet und bringt sie in Beziehung zur Pigmentierung der Haare und der Epidermis. MIESCHER hat in einzelnen dieser Zellen eine positive Dopareaktion nachgewiesen.

Da die graue Maus ein der Untersuchung leicht zugängliches Objekt darstellt, habe ich bei ihr der ontogenetischen Entwicklung der Pigmentverhältnisse spezielles Studium gewidmet. Die Untersuchung der normalen Pigmentverhältnisse bei der Hausmaus hat auch Interesse für alle experimentell bei ihr erzeugten pathologischen Zustände der Haut (experimentelles Carcinom usw.), wie sie z. B. LIPSCHUETZ in seiner neuesten, außerordentlich interessanten Arbeit beschreibt. Er findet in der normalen Haut bei grauen und schwarzen Mäusen Pigment im Epithel nur in den äußeren Wurzelscheiden, in der Haarmatrix und in den Haaren selbst. Im Corium tritt regelmäßig, meist spärlich und ungleich verteilt Pigment in kürzeren und längeren, manchmal auffallend langen, gewellten, den Bindegewebszellen ähnlichen Zellen auf. Da die Epidermis pigmentfrei ist, und diese Zellen auch in beträchtlicher Entfernung von den Haarfollikeln auftreten, nimmt er an, daß es sich um Melanoblasten handelt. Pinselungen mit Teer, vorgenommen zur Erzeugung von Krebs, bewirken nach einiger Zeit eine Pigmentierung der Epidermis und des Coriums, die hier zur Bildung „benigner Melanome“ führt. In der Epidermis tritt das Pigment in Dendriten- und Basalzellen auf. Im Corium beschreibt er, neben den in der normalen Haut vorkommenden Pigmentzellen, das Auftreten von besonderen, pigmentierten Zellen, den eigentlichen Melanomzellen, bei welchen nach ihm ein Zusammenhang und eine Ähnlichkeit mit dem Deckepithel ausgeschlossen ist. Es sind rundlich-kugelige Zellen, ohne Ausläufer, mit hellem, bläschenförmigem, zum Teil excentrisch gelegenen Kern mit Kernkörperchen und breitem, mit Eosin sich gleichmäßig färbendem Protoplasma. LIPSCHUETZ spricht diese Zellen für enorm geschwellte Bindegewebszellen an und betrachtet sie als Melanoblasten, als „Zellen der Cutis, die unter pathologischen Umständen mit der Funktion selbständiger Pigmentbildung betraut werden“. Außerdem kommt Pigment in der Cutis noch in Bindegewebszellen vor, die spärliche kurze, pigmentbeladene Ausläufer tragen und eine gewisse Ähnlichkeit mit den epithelialen Dendritenzellen zeigen.

Wie aus diesen kurzen Angaben ersichtlich ist, komplizieren sich die Verhältnisse unter pathologischen Bedingungen noch außerordentlich, und es ist meines Erachtens unerlässlich, die normalen Zustände vor der Beurteilung der pathologischen vollständig klar zu stellen. Diesen Versuch habe ich in vorliegender Arbeit unternommen und gebe hier folgende Resultate an.

Mein Material bestand aus 7 erwachsenen, 29 jungen und 4 embryonalen Exemplaren der wilden grauen Hausmaus. Von den jungen Mäusen waren 3 neugeboren, die anderen $\frac{1}{2}$ —20 Tage alt. Die Größe der Embryonen betrug Scheitel-Anus, über den Rücken gemessen, 11, 14 und 18 mm. Sowohl Gefrier- als auch Paraffinschnitte wurden teils ungefärbt, teils gefärbt untersucht (UNNASche Methylgrün-Pyroninfärbung, Methyleneblau, Methylgrün und zuweilen Safranin). In ersteren wurde jeweilen zum Nachweis des pigmentbildenden Fermentes nach den Angaben von BLOCH die Dopareaktion ausgeführt. Daneben wurde zum Nachweis kleinster Pigmentkörnchen die Versilberung der Schnitte (BIZZOZZÈRO etwas modifiziert, vgl. MIESCHER) angewandt. Außerdem gelangte zur Kontrolle die SCHULTZE-WINKLERSche Indophenolblaumethode zur Anwendung. Es mag hier gleich bemerkt werden, daß sie stets in den Pigmentzellen negativ ausfiel. Damit ist auch wieder festgestellt, daß sich die *Pigmentoxydase* von der *Phenolase* durch ihre *Spezifität für das Dioxyphenylalanin unterscheidet*. Je nach dem Grade der durch die Dopareaktion erzielten Dunkelung der Zellen teilte ich die Reaktion ein in schwache (rauchgrau-hellbräunlich), mittelstarke (braun) und starke (schwärzlich).

Das cutane Melanoblastensystem

Die Verteilung der Pigmentzellen im Corium bei der Hausmaus ist keine gleichmäßige. Sie zeigt gewisse Prädilektionsstellen und andererseits fehlt sie stellenweise vollkommen. Als solche Prädilektionsstellen treten regelmäßig die Haut der Oberschnauze, des Ohres, der Fußsohle des Hinterfußes, der Analgegend und des Schwanzes auf. Spärlich verteilt sind die Zellen in der Rückenhaut und fehlen in Bauchhaut und Sohle des Vorderfußes. Einmal fand sich in der Rückenhaut einer erwachsenen Maus eine Anhäufung der cutanen Pigmentzellen, doch blieb dieser Befund trotz immer wiederholter Untersuchungen der Rückenhaut der einzige. Die Lagerung der Zellen innerhalb der Cutis und ihr Verhältnis zur Epidermis (vgl. Abb. 1) wechseln etwas je nach den Stellen. Die Zellen liegen in der oberen Hälfte des Coriums, der Epidermis näher als die Mongolenzellen des Menschen, sind aber im allgemeinen doch durch eine mehr oder weniger schmale, pigmentfreie Zone von der Basalschicht der Epidermis getrennt. Immerhin können einzelne Zellen dem Stratum germinativum recht nahe liegen. Ihre

Ausläufer verlaufen meist der Oberfläche mehr oder weniger parallel, sie durchflechten sich vielfach und bilden an Stellen größerer Anhäufungen ein ganzes Netzwerk. Ob eine wirkliche Anastomosenbildung zwischen den einzelnen Zellen besteht, kann mit Sicherheit nicht entschieden werden. Nie konnte ich jedoch irgendeine Verbindung dieser Zellen mit der Epidermis oder den Wurzelscheiden und Papillen der Haare erkennen, wie EHRMANN sie beschreibt. Im Gegenteil ist es auffällig, daß die Lage der cutanen Pigmentzellen stets durch eine helle, pigmentfreie Zone von der Epidermis und ihren Abkömmlingen getrennt ist.

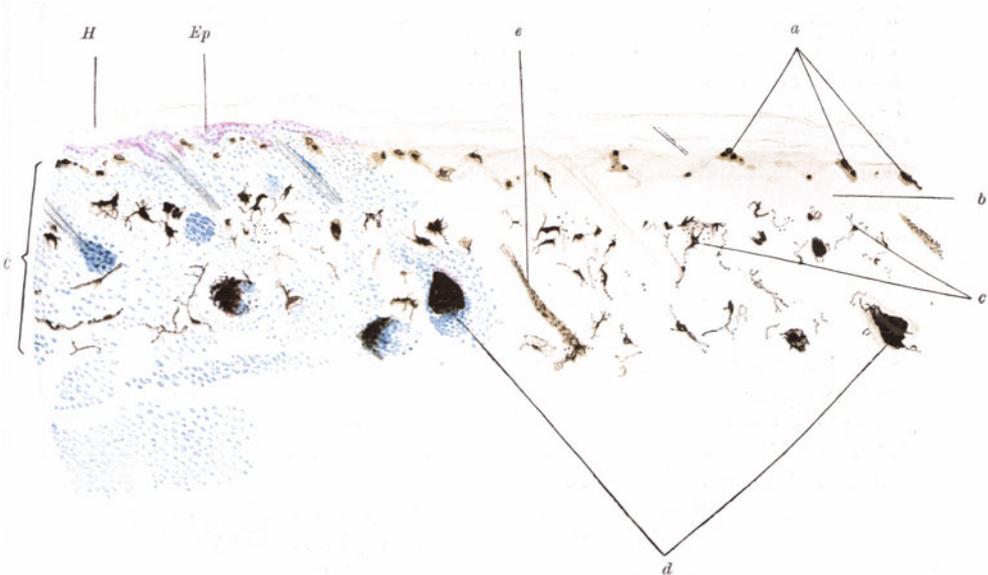


Abb. 1. Maus 3½ Tage alt. Längsschnitt durch den Schwanz. Dopapräparat. Die eine Hälfte der Zeichnung ist nach einem mit Pyronin-Methylgrün nachgefärbten Dopapräparat ausgeführt um die Lagebeziehung der Melanoblasten zu ihrer Umgebung deutlicher hervortreten zu lassen. a. Melanoblasten der Epidermis. Diese in regelmäßigen Abständen verdickt. Beginn der Schuppenbildung. Melanoblasten innerhalb dieser Verdickungen gehäuft. b. Pigmentfreie Zwischenzone. c. Melanoblasten der Cutis. d. Haarbulbi. Positive Dopareaktion in a, c und d. e = Haarschaft. Dopareaktion negativ. H = Hornschicht. Ep = Epidermis. C = Cutis.
Obj. A. Ok. 4. Tub. 18. ZEISS.

Diese Anordnung ist typisch für die Zellen im Ohr und in der Schnauze, hier besonders auf dem Nasenrücken, wo sie am dichtesten liegen, während sie gegen die Oberlippe hin abnehmen und diese selbst ganz pigmentfrei bleibt. Auf dem Nasenrücken läßt sich außerdem noch eine zweite, weniger dichte Lage der gleichen Zellen etwas tiefer im Corium, dicht über dem Nasenknorpel erkennen. Dies ist die einzige Stelle, wo die Zellen tiefer liegend angetroffen werden. Etwas verändert ist die Verteilung der Zellen in der Schnauze im Gebiet der großen Schnurr- oder Sinushaare. Hier sammeln sich die Zellen hauptsächlich

an der Mündungsstelle solcher Tasthaare. Sie umgeben den Follikel von der Epidermis bis zur Sinuserweiterung und sitzen dieser häufig in Form einer Kappe eine Strecke weit auf. Der ganze Follikelhals scheint so von einem feinmaschigen Netzwerk strumpfartig umspinnen zu sein. Auch hier läßt sich aber keine Beziehung zu den epidermalen Gebilden erkennen. Am Schwanz erklärt sich die Anordnung der Pigmentzellen aus den besonderen Verhältnissen des Integumentes an dieser Stelle. Es finden sich hier noch Schuppen als „Erbstück von beschuppten, wechselwarmen Vorfahren“, wie M. WEBER sie auffaßt. Die Schuppen bestehen aus einer Erhebung des Coriums und einem dicken, pigmentierten Epidermisüberzug. Durch ihr Vorhandensein werden die Haare auffälliger als am übrigen Körper, in die von DE MEYERE beschriebenen 3-Haargruppen geordnet, die, schräg caudalwärts verlaufend, hinter den Schuppen münden. Die cutanen Melanoblasten verteilen sich nun hauptsächlich zwischen den Schuppen, da unter diesen der Raum durch die Haarfollikel eingenommen ist. Ähnlich ist die Verteilung auf der Plantarseite des Fußgelenkes, wo jedoch die Schuppenbildung weniger ausgebildet ist. Die Fußsohle ist haarlos. Hier liegen die Pigmentzellen, und zwar nur im Hinterfuß, in dichter Lage kontinuierlich unter der Epidermis. In den Sohlenballen löst sich ihr dichtes Geflecht in ein loses Netzwerk auf, in dessen Maschen die hier mündenden Schweißdrüsen liegen. Eine Beziehung zu diesen Drüsen ließ sich nicht erkennen. In der Analgegend breitet sich die Pigmentierung am stärksten perianal und in der Haut zwischen Genitalorgan und Anus in einem dichten Gewirr von Zellen aus.

Diese Pigmentanhäufungen bestehen nun aus deutlichen, mit Ausläufern versehenen, pigmenthaltigen Zellen (siehe Abb. 2). Die Form und der feinere Bau dieser Zellen ist im Gefrierschnitt viel deutlicher und besser erhalten als im Paraffinschnitt, wo die Zelle geschrumpft und plump, die Ausläufer undeutlich und das Pigment klumpig, wie zusammengesintert erscheint. Im Gefrierschnitt hingegen ist die Zelle, auch wegen der größeren Dicke der Schnitte, häufig in ihrem ganzen Umfang zu sehen, und gestattet es so von ihrer wahren Beschaffenheit eine Vorstellung zu gewinnen. Deutlich ist meist ein centraler, rundlicher, ovaler Teil und mehrere von diesem ausgehende Fortsätze erkennbar. Der centrale Teil, der eigentliche Zelleib, enthält den Kern, der meist, besonders bei Methylgrün- und Methylenblaufärbung, deutlich sichtbar ist. Er ist etwa von der gleichen Größe wie die Kerne der umgebenden Bindegewebszellen. Das Zellplasma bildet um ihn einen mehr oder weniger schmalen, unregelmäßigen Saum und geht an mehreren Stellen kontinuierlich in die Ausläufer über. Die Größe der Zellen beträgt durchschnittlich 65—70 μ , die Ausläufer mit einbegriffen. Eine Zelle besitzt meist 2—4 solcher Fortsätze, doch kommen auch mehr oder

weniger vor. Der Zusammenhang der Fortsätze mit dem kernhaltigen Teil ist zu deutlich, als daß das Ganze nicht als eine einheitliche Zelle angesprochen werden müßte. Die Ausläufer verjüngen sich von ihrem Austritt aus der Zelle bis zu ihrem Ende, doch geschieht dies keineswegs in regelmäßiger Weise; sie sind im Gegenteil meist knorrig, bald

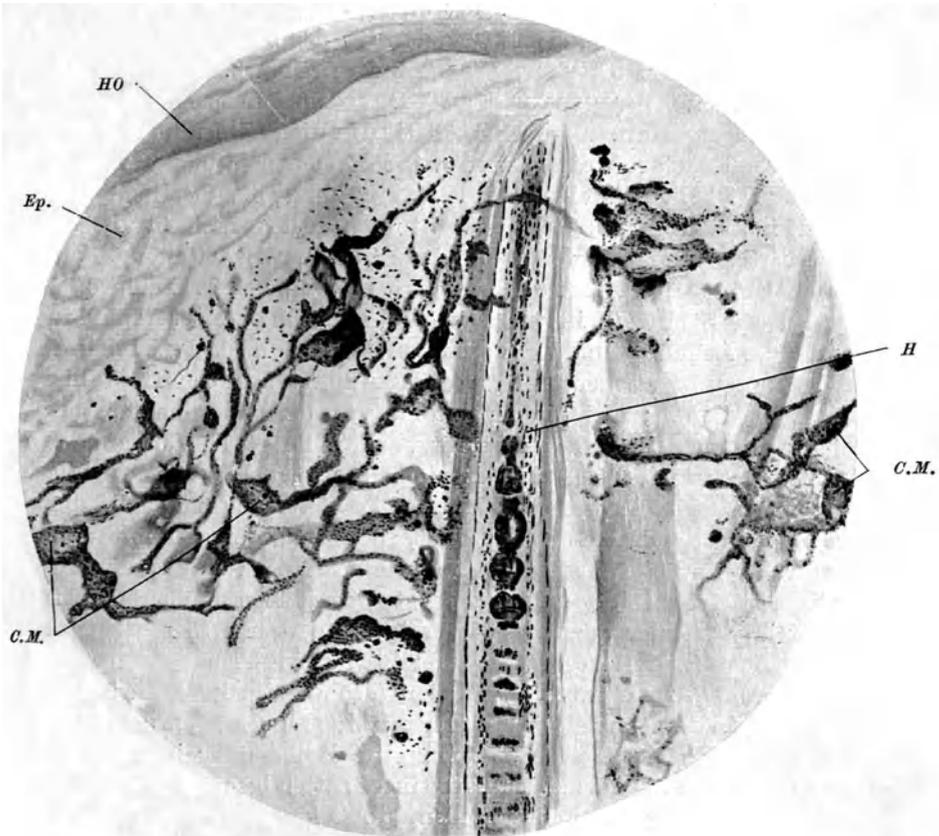


Abb. 2. Maus $7\frac{1}{2}$ Tage alt. Schnauze. Gefrierschnitt. *Ep.* = unpigmentierte Epidermis. *Ho* = Hornschicht. *H* = Haar. *C. M.* = cutane Melanoblasten. Zelleib mit Kern und Ausläufer deutlich sichtbar, ebenso die Pigmentgranula. Präparat ist nicht mit Dopa behandelt.
Hom. Imm. $\frac{1}{12}$ Ok. 2. ZEISS.

schmäler, bald breiter, zeigen knopf- und knotenartige Anschwellungen, und diese besonders an ihren Verzweigungsstellen. Sie teilen sich häufig oder geben Äste ab, die sich wieder aufspalten können. Manchmal werden Ausläufer angetroffen, die so fein enden, daß sie nur durch eine Reihe hintereinander gelagerter Pigmentkörner sichtbar werden. Meist sind die Ausläufer langgestreckt und um ein Mehrfaches länger als der

Zelleib; die Zellen erhalten hierdurch ein spindelförmiges Aussehen. Häufig finden sich aber etwas plumpere Formen, wodurch ein recht mannigfaltiges Bild entsteht. Da die Fortsätze nicht alle in einer Ebene liegen, auch oft die Richtung wechseln, ist es immerhin eine Ausnahme, wenn sie in dem gleichen Schnitt bis in die feinsten Endigungen verfolgt werden können. Oft endigen sie plötzlich mit einer knopfartigen Verdickung, die als Querschnitt des nun senkrecht zum Schnitt verlaufenden Dendriten gedeutet werden muß. Andererseits werden natürlich auch viele Ausläufer nicht im Zusammenhang mit ihrer Zelle angetroffen. Das Charakteristikum dieser Zellen ist nun ihr Pigmentgehalt. Durch diesen werden ihre Zellgrenzen und Verzweigungen erst sichtbar. In Form feinsten ganz kurzer Stäbchen liegt das Pigment innerhalb der Zellgrenzen. Stets findet es sich in dieser körnchenartigen Stäbchenform, schon bei seinem ersten Auftreten, doch kann die Größe und Dicke der Körnchen etwas wechseln. Die große Mehrzahl der Stäbchen ist von der Größenordnung der neutrophilen Granula der Leucocyten. Ihre Farbe ist hell- bis dunkelbraun beim einzelgelegenen Stäbchen, bei größeren Anhäufungen kann sie bis schwarz erscheinen; meist jedoch sind sie von der Farbe dunkler, gebrannter Siena. Außerordentlich stark variiert ihre Zahl. Von einigen wenigen, kaum auffallenden, bis zu einer Masse, welche die Zelle als kompakten Klumpen erscheinen läßt. Die Verteilung innerhalb der Zelle zeigt eine gewisse Gesetzmäßigkeit, indem die Körnchen mit Vorliebe der Zell- und Kernmembran entlang sich aufreihen und ansammeln. Der Kern ist stets frei, doch kann er bei stark mit Pigment überladene Zellen teilweise oder ganz von diesen überlagert und so unsichtbar werden. Auch in den Fortsätzen sammelt sich das Pigment den Zellwänden entlang, in den breiteren Teilen einen freien Raum zwischen sich lassend, in den schmälern und feinsten das Lumen ganz ausfüllend bis in die feinste Verzweigung, wo nur eine Reihe hintereinander gelagerter Stäbchen Raum hat. In Paraffinschnitten besonders erscheint das Pigment häufig klumpig verbacken, doch kann auch hier die Zusammensetzung aus den einzelnen Körnchen an den Rändern der Klumpen deutlich festgestellt werden. Häufig werden Pigmentkörnchen außerhalb einer deutlichen Zelle angetroffen, als einzelne Körnchen oder kleine Gruppen, und machen dann den Eindruck als ob sie frei im Gewebe lägen. In vielen Fällen handelt es sich um Querschnitte von Dendriten, in anderen ist es auch sehr wahrscheinlich, daß einzelne Körnchen beim Schneiden aus ihrem Verbandsgerüst gerissen wurden und nun tatsächlich frei im Gewebe liegen. Doch ist dies keineswegs der Ort ihrer Entstehung oder Ablagerung.

Um die Natur des Pigmentes festzustellen, und nachzuweisen, daß es sich um Melanin handelt, wurde die Eisenprobe nach TURNBULL und

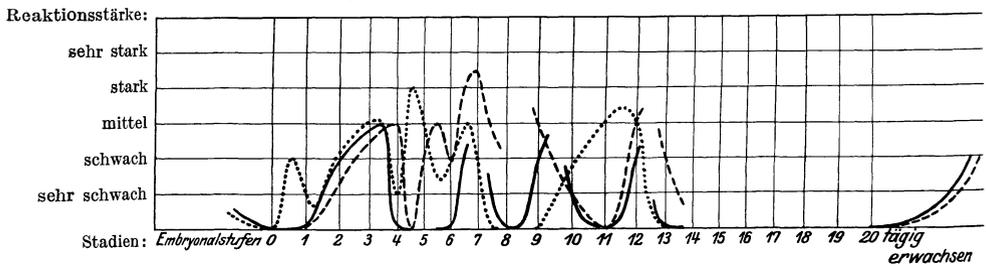
die Berlinerblauprobe verschiedentlich angestellt. Beide fielen stets negativ aus. Es wurden auch die Bleichungsproben mit Wasserstoff-superoxyd, Chlorwasser und Ammoniumpersulfat durchgeführt und im Verlauf kürzerer oder längerer Zeit trat die erwartete Bleichung der Pigmentkörner ein.

Nach der Feststellung dieser histologischen Tatsachen, mußte nun die Entwicklung dieses Systemes von Pigmentzellen außerordentlich interessieren. In der Hoffnung mit Hilfe der *Dopareaktion* einigen Aufschluß über die Natur dieser Zellen, den Zeitpunkt und weiteren Verlauf ihrer Pigmentierung zu erhalten, untersuchte ich die weiter oben angeführten ontogenetischen Entwicklungsstadien. Die Altersunterschiede zwischen den einzelnen untersuchten Stadien betragen anfangs $1/2$, später 1 Tag und mehr. Es wurden jeweils ein bis mehrere Exemplare am gleichen Alterstag untersucht.

Während beim Embryo von 11 und 14 mm Länge noch keine Spuren von Pigment zu finden sind, zeigt sich bei dem älteren Exemplar von 18 mm Länge schon eine ganze Anzahl von Pigmentzellen im Corium der Kopfhaut, des Rückens, des Hinterfußes und des Schwanzes. Die Bauchhaut ist pigmentfrei. Die histologischen Verhältnisse entsprechen vollkommen den bei der erwachsenen Maus gefundenen, nur sind die einzelnen Pigmentstäbchen noch feiner und auch etwas heller gefärbt. Sie befinden sich auch hier innerhalb von verzweigten Zellen in den obersten Teilen des Coriums, *ohne Verbindung mit der Epidermis*. Die Dichte der Pigmentkörnchen in den Zellen ist erheblich geringer als in späteren Stadien und ebenso ist die Zahl der Zellen eine bedeutend kleinere als später. Von Interesse war der Umstand, daß die Dopareaktion in den Zellen der Kopfhaut schwach positive Werte anzeigte. Bei den folgend untersuchten neugeborenen und jungen Mäusen nimmt an allen, bei der erwachsenen Maus beschriebenen Prädilektionsstellen der cutanen Pigmentierung, die Zahl der Zellen und ihr Pigmentreichtum mit dem Alter ständig zu, bis zu dem bei den ausgewachsenen Mäusen erreichten Grade. Sie zeigt nicht sehr große individuelle Verschiedenheiten. Ein abweichendes Verhalten scheint die Pigmentierung des Rückens einzunehmen. Hier nimmt die Zahl der cutanen Pigmentzellen und die Pigmentierung nicht zu, sie bleibt mehr oder weniger gleich oder verringert sich eher noch. Individuell bestehen hier ziemlich große Unterschiede, doch ist die Pigmentierung auch in den stärksten pigmentierten Fällen stets nur schwach.

Der Verlauf der *Dopareaktion* ist an den einzelnen Stellen ein etwas verschiedener. Allen gemeinsam ist der *zeitweise positive Ausfall der Reaktion wechselnd mit negativen Zwischenzeiten*. Nur in den Zellen des Rückens war die Reaktion meist negativ, höchstens spurenweise angedeutet, während sonst der Höhepunkt der Reaktionen mittelstarke

bis starke Werte zeigt. Auch hier weichen also die Zellen des Rückens von den übrigen ab, obgleich die histologische Beschaffenheit der Zellen ihre Zugehörigkeit zu den cutanen Melanoblasten außer Zweifel stellt. Es besteht aber die Möglichkeit, daß eine Periode positiver Reaktion in ein Embryonalstadium fällt, das mir nicht zur Verfügung stand, oder später in einen so kurzen Zeitraum gedrängt ist, daß sie meiner Untersuchung entging. Die positive Reaktion beginnt meist allmählich, steigt innerhalb von $1\frac{1}{2}$ —2 Tagen zu ihrem Maximum an und fällt dann rascher ab. Der Zeitpunkt der stärksten Reaktion ist für die verschiedenen Stellen nicht ganz der gleiche, so zeigt die Schnauze bei $4\frac{1}{2}$ Tagen gar keine Reaktion, während der Hinterfuß maximal reagiert. Um diese Befunde deutlicher hervorzuheben, habe ich eine graphische Darstellung versucht in *Kurve 1*. Es ist hier der Verlauf der Dopareaktion in den cutanen Melanoblasten von Schnauze, Ohr und Hinterfuß zusammengestellt. Am auffallendsten in der Kurve ist vor



Kurve 1. Verlauf der Dopareaktion in den Cutismelanoblasten dreier verschiedener Körperregionen.

- = Dopareaktion in den cutanen Melanoblasten der Schnauze.
- - - = " " " " " " des Ohres.
- · · = " " " " " " des Hinterfußes.

allem der *wellenförmige Ablauf der Reaktion*. An allen Stellen kommen mindestens vier Wellen zum Ausdruck. Wo ein Zwischenstadium fehlte, konnten die Kurven nicht ausgezogen werden, und es ist anzunehmen, daß deshalb hier und da eine Welle nicht zur Darstellung kam, z. B. in der Schnauze zwischen $4\frac{1}{2}$ und $5\frac{1}{2}$ Tagen. Weiterhin treten die zeitlichen Unterschiede der Wellen in der graphischen Darstellung hervor. Der Hinterfuß zeigt nach einer kleinen Erhebung die erste Hauptwelle am 3. Tag, die Schnauze bei $3\frac{1}{2}$ und das Ohr bei 4 Tagen. Eine bestimmte Reihenfolge im Auftreten der Wellen für die verschiedenen Stellen läßt sich mit Sicherheit nicht aus den Kurven herauslesen. Im Anfang scheint zuerst der Fuß, dann die Schnauze und zuletzt das Ohr zu reagieren, bei $6\frac{1}{2}$ Tagen aber überholt die Reaktion des Ohres diejenige der Schnauze und tritt hier wahrscheinlich etwas früher auf, ebenso am 8.—10. und 12.—13. Tag. Ähnliche Kurven zeigen auch Schwanz und Analgegend; sie wurden der Übersichtlichkeit wegen in

dieser Darstellung nicht aufgenommen. Bei Unregelmäßigkeiten im Verlauf der Pigmentierung oder der Dopareaktion ist stets noch zu berücksichtigen, daß die untersuchten Stadien natürlich nicht alle einem Wurf entstammen, sie verteilen sich auf 9 verschiedene Würfe von verschiedenen Eltern. Somit können außer individuellen Verschiedenheiten auch solche zwischen den einzelnen Würfeln störend wirken. Eine gewisse Rolle spielen diese Umstände natürlich; im allgemeinen sind aber die Unterschiede nicht so groß, wie aus der Untersuchung mehrerer Exemplare aus verschiedenen Würfeln am gleichen Alterstag hervorging. Es wurden 3 Neugeborene, je zwei Exemplare mit 1, 2, $5\frac{1}{2}$ Tagen und 4 im Alter von 4 Tagen untersucht und meist übereinstimmende Verhältnisse angetroffen. Eher können mir die Zeitpunkte größerer Wellen oder höhere Anstiege vorhandener Wellen entgangen sein, wenn sie zwischen die von mir untersuchten Stadien fallen.

Zusammenfassend ist vor allem das Auftreten der positiven Dopareaktion in den cutanen Pigmentzellen hervorzuheben; sie vermögen Dioxyphe­nylalanin in Dopamelanin umzuwandeln, enthalten also die Dopaoxydase. (Vgl. Abb. 3 und 4.) Durch diese Eigenschaft unterscheiden sie sich scharf von der beim Menschen und den Säugetieren gefundenen gewöhnlichen cutanen Pigmentierung und kommen in die gleiche Reihe mit den „Mongolenzellen“ und den cutanen Affenmelanoblasten. Ihre morphologische Gestalt schon reiht sie in dieses von ADACHI, EL BAHRAWY u. a. geschilderte System und stellt sie in Gegensatz zu den beim Menschen und vielen Säugetieren in den oberen Lagen der Cutis gefundenen Chromatophoren. Diese wurden von MIESCHER und ähnlicher Weise auch von ADACHI folgendermaßen beschrieben: es sind unregelmäßige, polymorphe Zellen mit wenigen, kurzen und plumpen Fortsätzen. ADACHI betont ihre Kleinheit gegenüber den Mongolenzellen. Sie liegen regellos in die Bindegewebsmaschen eingestreut, häufig in unmittelbarer Nähe der Epidermis. Man kann aber mit Sicherheit feststellen, daß sie außerhalb derselben liegen. Sie besitzen einen relativ kleinen Kern, gleich den übrigen Bindegewebszellen. Das Pigment ist grobkörnig, die Körner mehr oder weniger rundlich, zuweilen auch unregelmäßig. Die Granula haben die Größe eosinophiler Granula in Leucocyten, können aber auch kleinere und größere, tropfige, schollige Gebilde darstellen. Ihre Farbe ist blaßgelblich bis dunkelgelb-braun, stark wechselnd. Aus diesen histologischen Merkmalen der Chromatophoren ergeben sich gegenüber den cutanen Melanoblasten Unterschiede in der Lage, Größe, Form der Zelle und der Form und Größe der Pigmentgranula. Die Melanoblasten sind größer, die Verzweigungen feiner und ausgedehnter. Die Pigmentgranula der Melanoblasten sind regelmäßig in ihrer Körnchenform, ihrer Farbe und Größe. Der entscheidende

Unterschied liegt aber in ihrem Verhalten zur Dopareaktion. Niemals geben die Chromatophoren einen positiven Ausfall. Sie bilden ihr Pigment nicht selbst, sondern phagozytieren und speichernes (MIESCHER).

Dadurch, daß — besonders in der zoologischen Literatur — auch für zweifellos autochthon pigmentbildende Zellen vielfach der Ausdruck Chromatophoren üblich ist, wird die Verwirrung, die ja an sich auf dem Pigmentgebiet schon

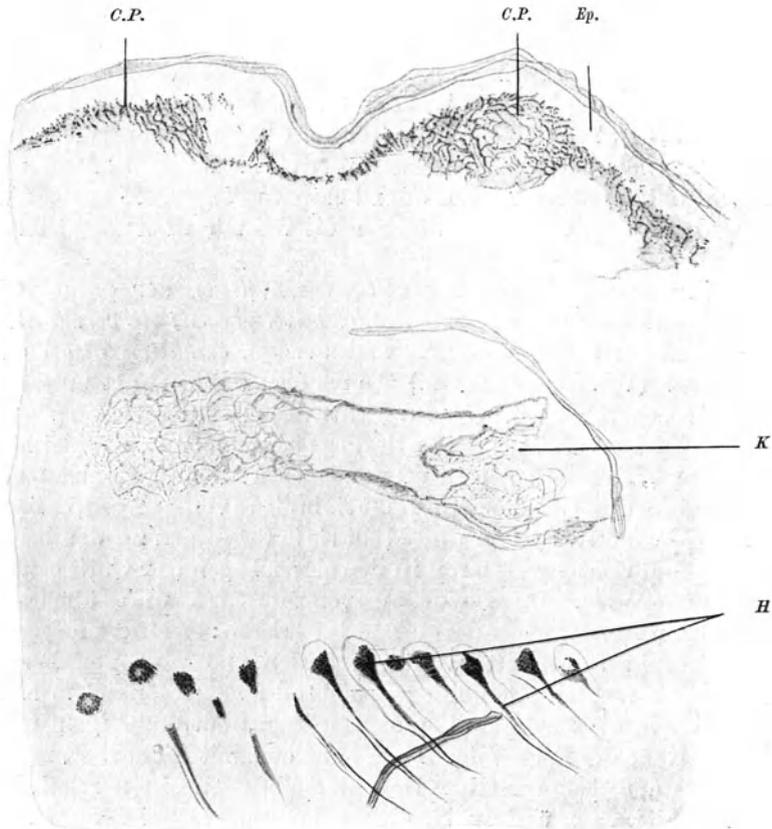


Abb. 3. Maus 4½ Tage alt. Längsschnitt durch den Hinterfuß. Gefrierschnitt. Obj. AA. Ok. 2. ZEISS. Nativpräparat. *Ep* = Epidermis, unpigmentiert. *C. P* = reichliche, cutane Pigmentzellen in der Sohle. *H* = pigmentierte Haarbulbi und Haare auf dem Fußrücken. *K* = Knochen.

groß genug ist, noch größer als notwendig wäre. Man sollte, dem Wortlaut entsprechend, streng unterscheiden zwischen Melanoblast = pigmentbildende Zelle einerseits, und Chromatophor bzw. Melanophor = pigmentresorbierende (-phagozytierende) Zelle andererseits. Die gewöhnliche pigmenthaltige Zelle im Corion des Menschen ist (zum Unterschied von den cutanen Melanoblasten des Mongolenflecks oder des blauen Naevus) in diesem Sinne ein Chromatophor, d. h. eine Bindegewebszelle, die Pigment, das aus der Epidermis stammt, phagozytiert hat. Die Beweise dafür finden sich bei MIESCHER (z. B. künstliche Er-

zeugung typischer Chromatophoren in pigmentloser Haut durch Injektionen von natürlichem und künstlichem Melanin). Auch D. SMITH, dem es gelungen ist, Pigmentzellen des Auges künstlich in CARRELSchen Kulturen zu züchten, unterscheidet nach Lagerung, Form und Größe der Granula scharf zwischen pigmentbildenden und pigmentresorbierenden Zellen. Dieser Auffassung widerspricht in einer ganz kürzlich erschienenen Arbeit MEIROWSKY, hauptsächlich auf Grund zweier Argumente. Das eine dieser Argumente — daß die zweifellos autochthon pigmentbildenden cutanen Zellen der grauen Maus keine positive Dopareaktion gäben — findet durch die vorliegende Arbeit seine Widerlegung. Des weitern will aber MEIROWSKY in acht Fällen von Teermelanose beim Menschen be-

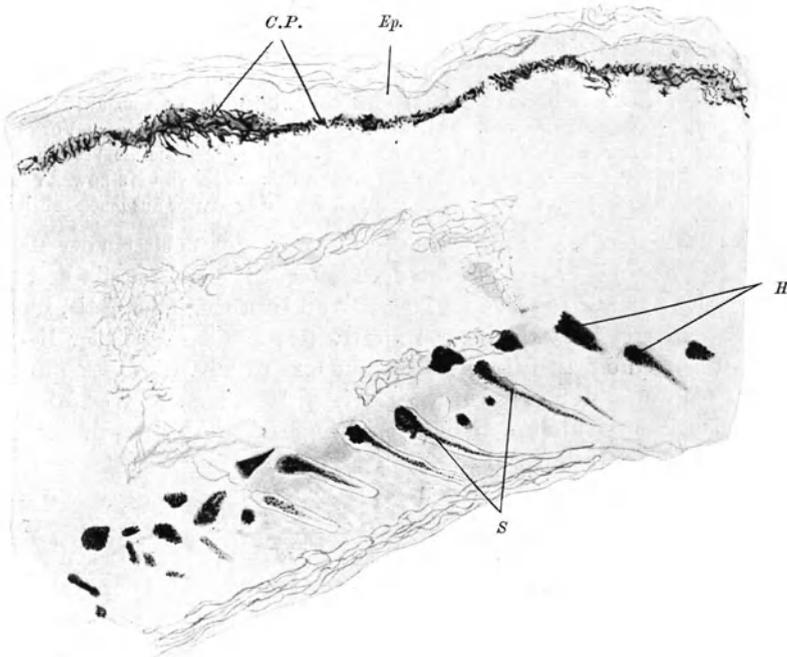


Abb. 4. Maus $4\frac{1}{2}$ Tage alt. Längsschnitt durch den Hinterfuß. Gefrierschnitt. Obj. AA. Ok. 2. ZEISS. Dopapräparat. *Ep* = Epidermis, unpigmentiert. *C. P* = reichliche, cutane Melanoblasten. + Dopareaktion. Deutliche Dunkelung gegenüber Fig. 1. *H* = positiv reagierende Haarbulbi. Haarschäfte selbst unverändert = *S*.

obachtet haben, daß die Epidermis vollständig pigmentfrei war, während sich im Corium massenhaft Pigmentzellen fanden. Die letzteren müßten daher ihr Pigment selber gebildet haben. Die Beobachtung ist sicher falsch gedeutet. Absolute Pigmentfreiheit findet sich nur in pathologischer Menschenhaut, z. B. in alten Narben, bei Vitiligo und bei Albinismus. Es ist ausgeschlossen, daß in allen acht Fällen von MEIROWSKY solche Zustände, ohne daß der Autor es gemerkt hätte, vorgelegen haben. Die Sachlage ist viel mehr nach eigenen Beobachtungen so zu erklären: Teer übt bekanntlich auf die Epidermis eine stark reizende und destruktive Wirkung aus (daher auch die krebserzeugende Wirkung des Teers!). Durch die Teerwirkung werden die Epidermiszellen, oft nach primärer Pigmentfunktionssteigerung, schwer geschädigt. Sie verlieren

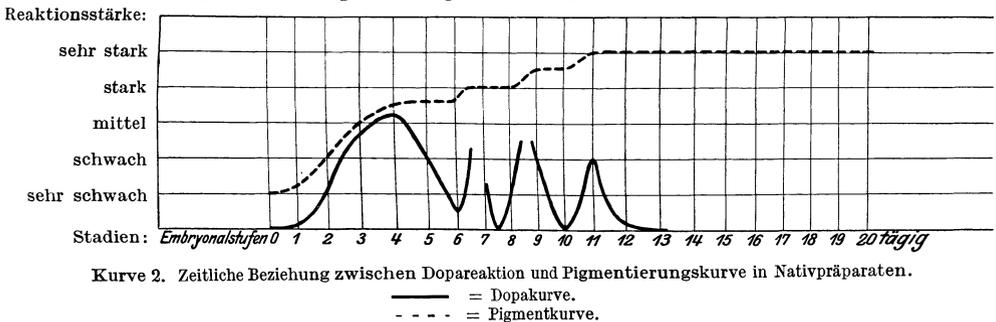
dadurch, wie bei analogen Einwirkungen (vor allem nach dem Einfluß ultravioletter, Radium- und Röntgenstrahlen, vgl. MIESCHER) ihr Pigment und geben es an das Corium ab. Dem Stadium der Pigmentreizung folgt ein solches der Pigmentruhe, in dem die Epidermiszellen pigmentarm erscheinen (aber nicht vollständig pigmentlos, wie es MEIROWSKY darstellt; um das zu beweisen, hätte er seine Schnitte mit Silbernitrat behandeln müssen, das auch die feinsten, kaum mehr sichtbaren Pigmentkörnchen zur Darstellung bringt). Innerhalb der phagocytierenden Bindegewebszellen (Chromatophoren) des Coriums kann nun das resorbierte Pigment sehr lange — Monate und Jahre — unverändert liegen bleiben (MIESCHER), genau wie die Tusche bei der Tätowage. Diesem Stadium entsprechen die Bilder MEIROWSKYS. Sie geben den Moment wieder, in dem die Neubildung des Pigmentes in der Epidermis noch nicht oder nur sehr schwach eingesetzt hat, während das resorbierte Corionpigment noch persistiert (was sich in analoger Weise bei fast allen Hyper- und Depigmentierungsprozessen der Haut beobachten läßt) und täuschen daher eine autochthone Pigmentbildung im Corion vor. Eine Serienuntersuchung des ganzen Vorgangs vorher und nachher würde die Verhältnisse klarlegen. So wie die Verhältnisse tatsächlich liegen, scheinen mir aber die Beobachtungen von MEIROWSKY viel eher für das Gegenteil zu sprechen, als für das, was der Autor aus ihnen schließt.

Der Unterschied, der zwischen den cutanen Melanoblasten der Affen- und Menschencutis einerseits und der Mäusecutis andererseits besteht, bezieht sich nur auf ihre verschiedene Lage innerhalb der Cutis, indem sie bei der Maus im allgemeinen höher, der Epidermis näher liegen. Dieser Unterschied könnte vielleicht auf einem relativen Dickenunterschied der Cutis der verschiedenen Tiere beruhen, oder es könnten auch vielleicht phylogenetische Beziehungen hierin, gegenüber den höheren Säugetieren, zum Ausdruck kommen.

Jedenfalls handelt es sich um *ein selbständiges System von Pigmentzellen, das unabhängig von den Pigmentverhältnissen der Epidermis seine Entwicklung nimmt*. Es wird in der ontogenetischen Entwicklung mehr und mehr ausgebildet und ist auch bei der erwachsenen Maus, wie aus einzelnen positiv auf Dopa reagierenden Zellen hervorgeht, noch in Tätigkeit. Unter pathologischen Bedingungen (Teerpinselung) wird diese Tätigkeit wieder eine sehr lebhaftere (LIPSCHUETZ). Interessant ist auch die Verteilung auf die verschiedenen Körperregionen. Es fällt dabei auf, daß meistens Stellen weniger dichter Behaarung die Pigmentierung aufweisen, wie der Nasenrücken, das Ohr, die Fußsohle, die Analgegend und der Schwanz. An diesen Stellen nimmt auch die Pigmentierung zu, während auf dem Rücken, wo die Behaarung lang und dicht ist, die Zahl der Zellen stets gering bleibt. Die bei einem einzigen Individuum pigmentreich gefundene Stelle des Rückens könnte möglicherweise eine pathologische Bildung darstellen. Merkwürdig ist das stete Fehlen aller Pigmentierung in der Sohle des Vorderfußes, während diejenige des Hinterfußes ganz konstant auftritt und eine meist lebhaftere Pigmentproduktion zeigt. Auch aus einem Vergleich mit den von ADACHI bei den Affen beschriebenen Prädilektionsstellen läßt

sich für die Verteilungsweise keine bestimmte Erklärung finden. Schon innerhalb der Affen finden sich außerordentlich große Unterschiede. Beide Extreme, einerseits nur Pigmentierung der Epidermis, andererseits nur des Coriums, kommen vor und dazwischen alle Übergänge; dabei wechseln die Stellen des Vorkommens außerordentlich. Aus diesem Vergleich geht jedenfalls hervor, daß ihr Auftreten, wie auch ADACHI betont, nicht einzig durch die Lichtwirkung zu erklären ist; es spielen hierbei noch andere, unbekanntere Faktoren eine große Rolle (Wärmehaushalt?).

Interessant ist ferner der *Modus der Pigmentierung*: der wellenförmige Verlauf der Pigmentbildung an einer bestimmten Stelle und die zeitlichen Differenzen der verschiedenen Stellen. Darin steht auch der Mongolenfleck der cutanen Pigmentierung nahe, indem er, zeitlich und örtlich beschränkt, in einer frühen Entwicklungsperiode positiv auf Dopa reagiert, während später die Reaktion nur ganz gering ist. Ebenso ist die Pigmentbildung im Auge auf eine positive Periode beschränkt.



Die latente Funktion kann aber unter pathologischen Bedingungen wieder aufgenommen werden (Melanombildungen des Auges, MIESCHER). Ein wellenförmiger Vorgang muß sich auch, nach der Überzeugung von BLOCH, in den Melanomen abspielen. Nur so sind Zustände zu erklären, bei welchen die Zellen mit Pigment vollgepfropft sind und eine Dopareaktion doch nicht auftritt. Diese Vorgänge erinnern an das von HÄCKER angenommene, „ausgesprochen rhythmische Wachstum flächenhafter Organe, verbunden mit rhythmischer Differenzierung“. Die Wellen in der Dopareaktion würden den Wachstumsrhythmen der Haut entsprechen oder eine autonome aber analoge Erscheinung darstellen. Bei den zeitlichen Verschiedenheiten könnte an einen bestimmten Richtungsverlauf der Wachstumswellen gedacht werden, so daß das Maximum der Welle, von einer bestimmten Region ausgehend, die verschiedenen Hautpartien in bestimmter Reihenfolge nacheinander erreicht. Ob ein solcher Richtungsverlauf eingehalten wird, und in welcher Richtung er abläuft, ist mir an Hand meines Materiales nicht

möglich zu entscheiden, doch ist es jedenfalls auffällig, daß die Wellen der verschiedenen Stellen nicht zeitlich zusammenfallen. *Dieser wellenförmige Ablauf der Reaktion scheint übrigens ein für die Lebensfunktionen überhaupt allgemein charakteristischer Vorgang zu sein.* (So ist z. B. auch der Verlauf der Röntgenreaktion ein wellenförmiger, MIESCHER). Die Beziehungen der Dopareaktion zu dem in Nativpräparaten beobachteten Pigmentierungsverlauf versuchte ich in *Kurve 2* graphisch darzustellen. Da fällt vor allem der enge zeitliche Zusammenhang der positiven Dopareaktion mit den Anstiegen in der Pigmentierungsintensität auf. Einer positiven Dopawelle entspricht jedesmal ein Anstieg in der Pigmentierungskurve. Wo die Dopareaktion negativ wird, bleibt die Pigmentierung stationär, sie nimmt nicht etwa ab; das einmal gebildete Pigment persistiert in der Zelle. Die Dopareaktion zeigt die Anwesenheit des Fermentes an, und in der Pigmentierungskurve kommt das Resultat dieser Anwesenheit durch eine Vermehrung des Pigmentes zum Ausdruck. *Die Dopareaktion zeigt also einen den physiologischen Verhältnissen der Pigmentierung genau entsprechenden Verlauf.* Diese Tatsache scheint mir eine weitere Stütze der Theorie der Dopareaktion zu sein.

Das epidermale Melanoblastensystem.

a) *Deckepidermis.*

Die pigmentbildenden Zellen der Epidermis treten morphologisch in zwei Formen auf, in Zellen mit und solchen ohne Ausläufer, wobei nach den Untersuchungen von BLOCH u. a. anzunehmen ist, daß es sich um ein und dieselbe Zellart in verschiedenem Funktionszustande handelt.

Bei der grauen Hausmaus spielt die Pigmentierung der Epidermis nur eine geringe Rolle. An wenigen Stellen nur wird eine größere Ansammlung von Pigmentzellen angetroffen, während der übrige Teil meist unpigmentiert ist. In der Epidermis der Ohren und im Epithelüberzug der Schwanzschuppen findet sich eine ziemlich große Menge von Pigment, weniger in den Schuppen der Fußgelenke und in der Schnauze. Im Rücken treten auch häufig einige Zellen auf, doch ist ihr Vorkommen hier ziemlich inkonstant. Gänzlich fehlen sie in der Analgegend. Auch bei der Hausmaus finden sich beide Zellformen wieder, die einen unterscheiden sich auch hier in ihrer Form nicht von den umliegenden Epidermiszellen, die anderen zeichnen sich durch ihre Ausläufer aus. Der Zelleib dieser letzteren ist rundlich bis oval, etwas größer als die umliegenden Zellen. Er enthält einen, in gut gelungenen Präparaten deutlich sichtbaren Kern. Von ihm gehen, allmählich sich verjüngend, zwei bis drei Ausläufer aus. Diese zeigen keine bevorzugte

Richtung, sie teilen sich weiterhin und verästeln sich. Im ganzen erscheint die Zelle meist sternförmig, nicht so spindelig wie die Zellen der Cutis. Diese epidermalen Dendritenzellen liegen hauptsächlich in der Basalschicht, an der Grenze gegen das Corium. Ihre Ausläufer erstrecken sich zwischen die Epidermiszellen, *nie sah ich sie in das Corium übertreten*. Häufig werden sie auch in den epidermalen Haarscheiden angetroffen. Diese sternförmigen Zellen werden oft allein Melanoblasten genannt, im Gegensatz zu den gewöhnlichen pigmentierten Epidermiszellen, obgleich diese ihrer Natur nach ebenfalls Melanoblasten sind.

Das Pigment in beiden Zellformen der Epidermis gleicht sich durchaus. Es tritt in kleinsten Stäbchen von gleicher Beschaffenheit, Farbe und Größe wie das der cutanen Melanoblasten auf. In den ausläuferlosen Zellen zeigt es eine bestimmte Anordnung. Am dichtesten pigmentiert sind die Zellen des Stratum Malpighii. Das Pigment liegt hier oft gleichmäßig im ganzen Protoplasma der Zelle verteilt, meist jedoch ist die dem Corium zugekehrte Seite weniger oder gar nicht pigmentiert. So erhält die Epidermis-Coriumgrenze ein gefranstes Aussehen, doch geht die Pigmentierung nicht über die Zellgrenzen in die Cutis über. In den oberen Schichten sammelt sich das Pigment mehr und mehr auf der der Oberfläche zugekehrten Seite der Zellen an und füllt hier den Raum zwischen Kern- und Zellmembran. Es liegt intracellulär, aber außerhalb des Kernes und sitzt diesem in der als Kernkappe bezeichneten Form auf. Gegen die Hornschicht werden die Pigmentkappen flacher, entsprechend der Abflachung der Zellen und werden mit diesen in den obersten Lamellen der Hornschicht abgestoßen. Das Pigment ist in solchen halb abgelösten Teilen noch in feinen Streifen sichtbar.

In den verzweigten Melanoblasten ordnet sich das Pigment den Zellwänden entlang, geht mit diesen auf die Fortsätze über, wodurch diese erst sichtbar werden.

Die Dopareaktion ist in beiden Zellformen zeitweise positiv. So finden sich oft Schwanzschuppen, die einen kompakten schwarzen Streifen bilden, in dem keine Einzelheiten zu erkennen sind. Häufiger jedoch reagieren die verzweigten Melanoblasten kräftiger als die umgebenden Zellen, zuweilen zeigen diese gar keine Reaktion, während die Melanoblasten als tief dunkle, schwarze Kleckse auffallen, in denen bei starker Vergrößerung vielleicht gerade noch einige Ausläufer mit ihren Granula erkannt werden können.

Das erste Auftreten von epidermalem Pigment wurde am Embryo von 18 mm Länge beobachtet. Es finden sich hier entlang dem späteren Lidrand eine Anzahl der als Melanoblasten beschriebenen Zellen. Die Pigmentierung ist noch sehr spärlich und die Ausläufer gerade angedeutet, kurz und zart. Bei Behandlung mit Dopalösung treten Spuren

einer positiven Reaktion auf. Sonst findet sich in diesem Stadium noch kein epidermales Pigment. Späterhin erscheint das Pigment im Ohr, wo es 1—2 Tage nach der Geburt schon in ziemlich großer Menge vorhanden ist. In den nächsten Tagen erfährt es eine deutliche Vermehrung, auch die Zahl der pigmentierten Zellen nimmt zu bis etwa zum Alter von $4\frac{1}{2}$ Tagen. Nach diesem Maximum vermindert es sich und kann bei älteren Stadien nur noch in ganz vereinzelt Zellen nachgewiesen werden. Bei erwachsenen Tieren wurden vielleicht zwei bis dreimal in einem Schnitt durch das Ohr Gruppen von sechs bis acht pigmentierten Zellen angetroffen, zwischen lauter unpigmentierten. In lebhaftem Gegensatz hierzu steht z. B. ein Stadium von $4\frac{1}{2}$ Tagen, wo fast jede Zelle des Stratum germinativum Pigment enthält. Im Schwanz fällt das erste Erscheinen der Pigmentierung in das $2\frac{1}{2}$ tägige Stadium, wo sie vorerst im Nativpräparat fast noch nicht zu sehen ist, im AgNO_3 -Präparat deutlich wird, und wo bei den Dopapräparaten schon eine mittelstarke Reaktion auftritt. Die Ausbreitung der Pigmentierung erstreckt sich hier auf die Zellen des epidermalen Überzuges der Schuppen, die dazwischen liegenden Epidermistteile sind unpigmentiert. Es tritt nun in den folgenden Tagen eine Vermehrung der Zellen und ihres Pigmentgehaltes ein, bis schließlich jede Zelle der ganzen Schuppe reichlich Pigment enthält. Die Dopareaktion ist bald stark positiv, bald negativ.

Das Verhältnis der Zellen mit, zu solchen ohne Ausläufer variiert stark nach Alter und Individuum. Der Beginn der Pigmentierung der Epidermis setzt an allen beobachteten Stellen mit der Bildung von verzweigten Melanoblasten ein. Diese bilden die einzigen Pigmentzellen, bis ein gewisser Grad der Pigmentierung erreicht ist. Nun erst tritt auch Pigment in Zellen ohne Ausläufer auf. An manchen Stellen (Schnauze) bleiben die verzweigten Melanoblasten die einzige Form, an anderen nimmt die Pigmentierung der unverzweigten überhand (Schwanz), immer finden sich aber daneben auch verzweigte Melanoblasten, und diese sind es, die speziell starke Dopareaktionen geben. Diese Tatsachen könnten in dem schon von vielen Autoren angenommenen Sinne gedeutet werden, daß die Zahl der ausläufertragenden Melanoblasten parallel geht zur Intensität der Pigmentneubildung daß also in der Jugend, solange eine lebhafte Pigmentierung im Gange ist, ausschließlich oder wenigstens in der Mehrzahl diese Zellen angetroffen werden, wenn jedoch der normale Grad der Pigmentierung erreicht ist, sie zurücktreten gegenüber der Pigmentierung ausläuferloser Zellen. Für diese Ansicht würde auch der Umstand sprechen, daß im Ohr, wo die Pigmentierung mit dem Alter eher wieder abnimmt, später keine verzweigten Melanoblasten mehr gefunden werden, während im Schwanz, wo die Pigmentierung der Schuppen gleich intensiv bleibt

und stets ein Ersatz des mit der Hornhaut abgestoßenen Pigmentes stattfinden muß, immer wieder solche auftreten. Ob nun die verzweigten Melanoblasten ihre Ausläufer verlieren und zu den gewöhnlichen pigmentierten Epidermiszellen werden oder ob auch die gewöhnlichen Epidermiszellen diese Ausläufer besitzen, diese aber nicht zur Darstellung gelangen, weil sie weder Pigment noch Oxydase enthalten, läßt sich an meinem Material nicht feststellen. Für letztere Ansicht spricht jedoch, daß im Nativpräparat normal aussehende Zellen erst im Dopapräparat Ausläufer zeigen können.

b) Haare.

Auch für die Pigmentierung der Haare ist durch die Dopareaktion die Ansicht von SCHWALBE, JARISCH, MEIROWSKY usw. von der epidermalen Genese des Haarpigments in den Matrixzellen bestätigt worden.

Bei der Hausmaus fand sich schon bei dem Embryo von 18 mm Länge in den Bulbi der Tasthaare der Schnauze Pigment. In dem früheren Stadium von 14 mm war jedoch noch keines nachzuweisen. Die Pigmentierung greift dann über auf die übrigen Haare der Schnauze und des Kopfes. Bei $\frac{1}{2}$ tägigen Stadien sind die Bulbi der Rückenhaare pigmentiert und am 2. Tag auch diejenigen des Schwanzes und des Hinterfußes. *Die Pigmentierung beschränkt sich auf die epithelialen Bulbuszellen, die Papille wurde stets pigmentfrei gefunden.* Auch hier tritt, wie in der Epidermis, das Pigment zuerst in der tiefsten Schicht in geringer Menge auf, es vermehrt sich dann und kann in späteren Stadien die Zelle ganz ausfüllen. Im Anfang, ehe die Zelle mit Pigment überladen ist, läßt sich deutlich eine Aussparung im Centrum der Zelle erkennen, entsprechend dem Kern, der pigmentfrei ist. Das Pigment verteilt sich ringförmig um ihn im Protoplasma. Ausläufer konnte ich mit Sicherheit nie feststellen; wo ich solche zu sehen glaubte, bestand auch die Möglichkeit, daß es sich um die pigmentierten Konturen der daneben liegenden Zellen handeln könnte, jedenfalls sah ich nie die langen bis in die Verhornungsgrenze aufsteigenden Ausläufer, wie EHRMANN sie für ein menschliches Haar abbildet. Die auf die Matrixschicht folgenden epithelialen Zellen sind auch ausläuferlos. Sie geben ebenso wie die tiefste Schicht eine positive Dopareaktion und sind also auch an der Pigmentbildung beteiligt. Die Zellen des Bulbushalses jedoch und dann die des Haarschaftes zeigen nie irgendwelche Reaktion mit Dopa. Im Ansteigen der Zellen gegen die Verhornungsgrenze zu nimmt das Pigment auch hier wieder die in der Epidermis als Kernkappe beschriebene Lage ein, soweit es sich um die das Haarmark bildenden Zellen handelt. Die Zellen, welche die Haarrinde zusammensetzen, bleiben diffus granulär pigmentiert. Auffallend ist das Bild, welches das Haarmark im weiteren Verlauf des Haares darbietet (Abb. 5). Es

zeigt nämlich eine abwechselnd helle und dunkle Querbänderung; ähnlich der Zahnstange eines Getriebes nennt es MIESCHER und nimmt eine ungleichmäßige, „gleichsam pulsierende“ Pigmentbildung in den Zellen der Haarbulbi an. In Methylgrün-Pyronin gefärbten Präparate läßt sich nun deutlich der Verlauf der Zellen und ihr Übertritt in das Haarmark verfolgen. Die kappenförmige Pigmentanhäufung wird im

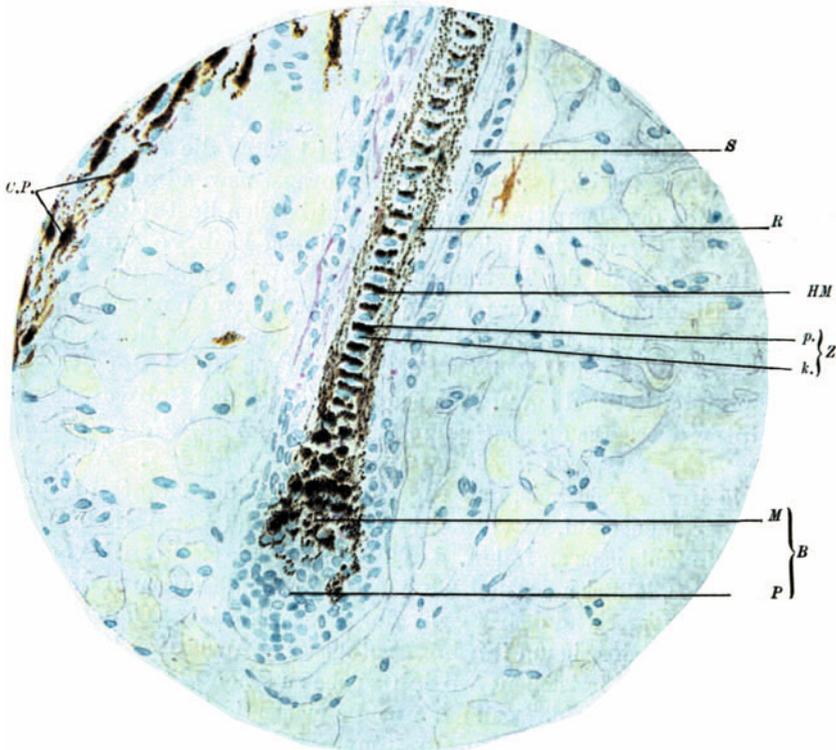


Abb. 5. Erwachsene Maus. Paraffinschnitt durch Rückenhaut. Methylgrün-Pyronin-Färbung. Papillenhaar. *S* = Haarscheide. *R* = Haarrinde, gleichmäßig pigmentiert. *H, M* = Haarmark aus übereinander gereihten Pigmentzellen = *Z*. Jede Zelle zeigt oben flache Pigmentschicht = *p*; darunter ihren Kern = *k*, welcher im weiteren Verlauf seine Färbbarkeit verliert. *B* = Haarbulbus mit *M* = Matrix und *P* = Papille. *C, P* = Cutane Melanoblasten.

Ok. 2. Hom. Imm. $\frac{1}{12}$. ZEISS.

Verlauf des Ansteigens gegen den Markraum hin abgeflacht, scheibenförmig. In dieser Form wird dann Zelle um Zelle gewissermaßen in den Markraum hineingeschoben, und eine hinter der anderen aufgereiht. So sieht man in den untersten Teilen des Haarmarkes eine dunkle Pigmentschicht, gefolgt von einer hellen Zone, die vom deutlich blaugefärbten Kerne eingenommen wird. Hierauf folgt die Pigmentschicht der nächsten Zelle mit der hellen Querzone ihres Zelleibes und Kernes

usf. Im Verlauf der Verhornung verändert sich auch der Kern, er ist nicht mehr färbbar, und nun erscheint der helle Raum als freie Lücke zwischen den Scheiben. In den schmalen Endpartien der Haarspitze müssen, da die Zellen des Haarmarkes gleiches Volumen haben, der Durchmesser des Markraumes hier aber schmaler ist, die Pigmentscheiben eine entsprechend größere Dicke zeigen und ebenso die Kernlücken einen längeren Raum einnehmen, was auch tatsächlich der Fall ist. Andererseits tritt in den Haaren mit größerem Durchmesser eine treppenförmige Anordnung der Scheiben auf. Es stehen zwei bis drei fast auf gleicher Höhe, die Zellen sind eine in die Lücke zwischen den anderen hineingepreßt, und es resultiert das typische Bild, wie es bei den Tasthaaren und auch bei größeren Grannenhaaren beobachtet wird. Die Annahme eines pulsierenden Pigmentierungsvorganges würde diese Bilder nicht ganz erklären. Sie kommen zustande durch die in der Epidermis allgemein beobachtete, eigenartige Ansammlung des Pigmentes am peripheren Pol der Zelle und die mechanischen Verhältnisse bei der Gestaltung der Marksubstanz.

Das Pigment der Haare tritt wie in der Epidermis und dem Corium in kleinen, stets gleichgeformten Stäbchen von schwarzbrauner Farbe auf. Diese Stäbchen sind jedoch ganz allgemein größer und plumper als die der übrigen Melanoblasten. Auch bei der dichtesten Pigmentierung, wo der ganze Bulbus als ein einheitlicher schwarzer Fleck erscheint, ist die Zusammensetzung aus solchen Stäbchen an den Rändern erkennbar.

Vielfach werden Haare angetroffen, die im oberen Teile kein Pigment enthalten. Auch ganz unpigmentierte Haare treten, besonders an den Lippen, auf. Im Alter von 17—20 Tagen gehen die Papillenhaare allmählich schon in das Stadium der Kolbenhaare über. Sie lösen sich von der Papille, ihr unteres Ende ist unpigmentiert, schmaler als der Mittelteil und am Ende zugespitzt oder gefranst. Das Haar steigt in die Höhe und fällt nach einiger Zeit aus. Bei den erwachsenen Mäusen, die untersucht wurden, fanden sich überall nur Kolbenhaare; nur ein Exemplar zeigte auf dem Nasenrücken einen Nachwuchs von jungen Papillenhaaren. Wann der Haarwechsel bei den Mäusen stattfindet, kann ich an Hand meines Materiales nicht beurteilen. In den Papillenresten der aufsteigenden Kolbenhaare konnte ich keine Pigmentzellen finden, wie EHRMANN sie beschreibt.

Die Zellen der Matrix und des Bulbus, bis zum Bulbushals, weisen bei positiver Dopareaktion die typische Dunkelfärbung des Plasmas, wie auch eine granuläre Reaktion auf. Die Reaktion kann außerordentlich kräftig sein, so daß der ganze Bulbus, in welchem im Nativschnitt einzelne Zellen zu erkennen waren, eine einzige schwarze Masse bildet, die keine Details erkennen läßt. In manchen Fällen zeigt sich eine

schwache Reaktion in Stadien, die im Nativ- oder mit AgNO_3 behandelten Schnitt noch kein Pigment erkennen lassen. Auch in diesen Fällen sind es die Matrixzellen, welche diese erste Reaktion zeigen und keine anders gearteten Elemente. *Beziehungen zwischen cutanen Melanoblasten und der Haarpigmentierung*, wie EHRMANN sie beschreibt, *gehen aus dieser Untersuchung nicht hervor. Nie wurde eine Einwanderung von Melanoblasten beobachtet. Die Matrixzellen übernehmen ihr Pigment nicht von anderen Elementen, sie bilden es selbst, wie aus dem Verlauf der Dopa-reaktion hervorgeht.* Gegen einen Zusammenhang der cutanen und der Haarpigmentierung spricht auch der Umstand, daß die cutanen Melanoblasten an vielen Stellen schon lange pigmentiert sind, ehe die Pigmentierung in den Bulbi einsetzt. Wenn es sich um die gleichen Elemente handelte, sollte man annehmen, daß sie, auch wenn sie unpigmentiert in die Bulbi einwachsen würden, sich doch zur gleichen Zeit wie die übrigen cutanen Melanoblasten pigmentieren sollten. Für eine Selbständigkeit beider Pigmentierungen scheint auch bis zu einem gewissen Grade ihre nicht zusammenfallende Verteilung zu stimmen. Die cutanen Melanoblasten treten vor allem an Stellen mit spärlicher Behaarung auf und fehlen mehr oder weniger, wo das Haarkleid dicht ist. Die Verschiedenheit des Pigmentkornes braucht nicht auf die genetische Verschiedenheit der Zellen zu deuten, sie könnte hier durch die besondere Funktion bedingt sein, da ja die Stäbchenform die gleiche ist und nur die Größe abweicht.

So liegt nach allem die Annahme nahe, daß die Pigmentierung des Haares von dem Abschnitt der Epidermis ausgeht, der sich zur Haarmatrix umwandelt, und daß sie der Pigmentierung der Epidermis wesensgleich ist, vielleicht etwas modifiziert durch die besondere Funktion. Die histologische Gestalt der Zellen, die Frage ob sie Ausläufer tragen oder nicht, scheint mir in diesem Lichte betrachtet nicht von solcher Bedeutung zu sein, da ja auch in der undifferenzierten Epidermis beiderlei Zellen auftreten und vielleicht ineinander übergehen können.

Schlußfolgerungen.

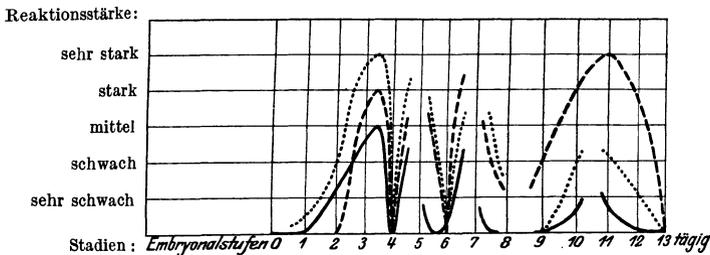
In der Haut der grauen Hausmaus (*Mus musculus* L.) wurden zwei Systeme von autochthonen Pigmentzellen nachgewiesen. Einerseits die Pigmentierung der Epidermis in Form der gewöhnlichen unverzweigten Epithelzellen und der epidermalen verzweigten Melanoblasten, andererseits die Pigmentierung der Cutis in Form der cutanen Melanoblasten. Die Pigmentierung der Haare, als Abkömmlinge der Epidermis, gehört zum epidermalen System.

Die zwei Systeme entsprechen zum Teil den beim Menschen und bei den Affen gefundenen Zuständen, indem die Pigmentierung der Epidermis, wo sie bei der Maus auftritt, derjenigen der höheren Säuge-

tiere homolog ist. Auch die Cutispigmentierung muß dem System der Mongolenzellen und der cutanen Melanoblasten der Affen homolog gesetzt werden, trotzdem ihre Lage innerhalb des Coriums eine etwas verschiedene ist. Das System der Chromatophoren der Cutis dagegen konnte bei der Maus nirgends nachgewiesen werden, vielleicht infolge der sehr schwachen Pigmentierung der Epidermis, da ja diese Zellen das epidermale, abtransportierte Pigment phagozytieren und speichern.

An den Stellen, wo Pigment bei der Maus in der Epidermis in größerer Menge auftritt (Ohr und Schwanz), wird es deutlich nach außen mit der Hornschicht abgestoßen.

Direkte Beziehungen zwischen dem epidermalen und cutanen Pigmentsystem der Maus konnten nicht festgestellt werden. Auch in der ontogenetischen Entwicklung besteht eine gewisse Unabhängigkeit beider, insofern als zuerst das Pigment in der Cutis auftritt und erst später das der Epidermis sich bildet. (Vgl. z. B. Schwanz.)



Kurve 3. Beziehungen zwischen dem Verlauf der Dopareaktion in den Melanoblasten der Cutis, der Epidermis und der Haarbulbi im Schwanz,

- = Dopareaktion in den Melanoblasten der Cutis.
- - - = " " " " " " Epidermis.
- · · = " " " " " " Haarbulbi.

Die zeitlichen Beziehungen der Dopareaktion in Cutis, Epidermis und Haaren wurden in Kurve 3 dargestellt. Dabei stellte sich heraus, daß die Reaktion in allen drei Gebieten den gleichen wellenförmigen Charakter hat und daß die Wellen zeitlich zusammenfallen. Nur die Stärke der Reaktion differiert, sie ist am schwächsten in der Cutis, am stärksten in den Haaren.

Durch die Befunde der positiven Dopareaktion in den Pigmentzellen der Epidermis einerseits und in den Mongolenzellen und den cutanen Melanoblasten der Affen und der Maus andererseits ist das Vorhandensein zweier voneinander unabhängiger, autochthoner Pigmentbildungssysteme in der Haut der Säugetiere sicher gestellt. Ob in einem sehr frühen onto- oder phylogenetischen Stadium genetische Beziehungen zwischen den beiden Systemen vorhanden waren, läßt sich nicht entscheiden. Möglicherweise könnten umfassende Untersuchungen an Vertretern verschiedener Tierklassen auf Grund der Dopareaktion zu

einer Klärung führen. Dagegen geht auch aus diesen Untersuchungen hervor, daß den gewöhnlichen Pigmentzellen der Cutis beim Menschen, den Chromatophoren, im Pigmentsystem eine durchaus sekundäre Bedeutung zukommt.

Die Resultate vorliegender Untersuchung fasse ich in folgende Sätze zusammen:

1. Es wurde die Pigmentbildung der Haut von *Mus musculus* L. und ihre ontogenetische Entwicklung morphologisch und funktionell (Dopareaktion) untersucht.
2. Es konnten zwei Systeme von Pigmentzellen nachgewiesen werden, ein cutanes und ein epidermales.
3. Das epidermale System ist dem bei anderen Säugetieren und beim Menschen beschriebenen homolog. Zu ihm gehören auch die Pigmentzellen des Haares. Die Zellen dieses Systems zeigen positive Dopareaktion, es sind autochthone Pigmentbildner.
4. Das cutane Pigmentzellensystem entspricht den beim Menschen in den Mongolenflecken und bei Affen über den Körper weiter ausgebreiteten, in tieferen Cutisschichten liegenden Melanoblasten. Seine Zellen geben ebenfalls eine positive Dopareaktion.
5. Chromatophoren konnten in der Cutis der normalen Maus nicht nachgewiesen werden.
6. Ein Übertritt von Zellen oder von Pigment eines Systemes in das andere konnte in keinem Fall, auch während der ontogenetischen Entwicklung nicht, nachgewiesen werden. Dieses Verhalten spricht für die Selbständigkeit beider Systeme.
7. Die Dopareaktion und die Pigmentbildung zeigt in beiden Systemen im Laufe der Entwicklung einen rhythmischen, wellenförmigen Verlauf, der den Ausdruck eines rhythmischen Auftretens der Dopaoxydase während des Wachstums darstellt.

Literaturverzeichnis.

- Adachi, B.:** Das Hautpigment beim Menschen und bei den Affen. Zeitschr. f. Morphol. u. Anthropol. 6. 1903. — **Bahrawy, Ali, Ahmed el:** Über den Mongolenfleck bei Europäern. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 141, H. 2. 1922. — **Bloch, Br.:** Das Problem der Pigmentbildung in der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 124, H. 2. 1917. — Ders.: Der jetzige Stand der Pigmentlehre. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 8. H. 1/2. — **Bloch, Br. u. Ryhiner, P.:** Histochemische Studien in überlebendem Gewebe über fermentative Oxydation und Pigmentbildung. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 5, H. 4/6. 1917. — **Brecher, L. u. Winkler, F.:** Übereinstimmung positiver und negativer Dopareaktionen an Gefrierschnitten mit jenen an Extrakten. Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech. 104, H. 3/4. 1925. — **Ehrmann, S.:** Das melano-

tische Pigment und die pigmentbildenden Zellen der Menschen und der Wirbeltiere in ihrer Entwicklung nebst Bemerkungen über Blutbildung und Haarwechsel. *Bibliotheca medica*, Abt. D, 2, H. 6. 1896. — **Haecker, Valentin**: Entwicklungsgeschichtliche Eigenschaftsanalyse. Jena: Gustav Fischer 1918. — **Lipschütz, B.**: Untersuchungen über die Entstehung des experimentellen Teercarcinoms der Maus. *Zeitschr. f. Krebsforsch.* 21, H. 1. 1923. — Ders.: Untersuchungen über die experimentelle Pigmenterzeugung durch Teerpinselung von Mäusen. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis* 147, H. 2, 1924. — **Meirowsky**: Über den Pigmentierungsvorgang bei der Teermelanose des Menschen. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 255, H. 1/2. 1925. — **Miescher, Guido**: Die Chromatophoren in der Haut des Menschen. *Arch. f. Dermatol. u. Syphilis.* 139. 1922. — **Onslow, H.**: A Contribution to Our Knowledge of the Chemistry of Coat-colour in Animals etc. *Proc. Royal Soc. Sect. B* 89, 1915. — **Sato, K. u. Brecher, L.**: Kann Dopa oder Tyrosin das Chromogen bei Wirbeltieren abgeben? *Arch. f. mikroskop. Anat. u. Entwicklungsmech.* 104, H. 3/4. 1925. — **Schwalbe, G.**: Über die Hautfarbe des Menschen und der Säugetiere. *Dtsch. med. Wochenschr.* Jg. 1892. — Ders.: Über den Farbenwechsel winterweißer Tiere. *Abdr. a. d. Morphol. Arbeiten* 2, H. 3. — **Smith, D.T.**: Evidence Showing the Existence of two Distinct Types of Pigment Cells etc. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 36, 1925. — **Weber, Max**: Die Säugetiere. Jena: Gustav Fischer 1904.
