

XI.

Ueber die Beziehung des Keratohyalins zum Hyalin.

Von Dr. Paul Ernst,

Privatdocenten und Assistenten am Pathologischen Institut in Heidelberg.

Seitdem ich die Ueberzeugung gewonnen habe, dass der Methode van Giesons¹⁾, freilich ohne Wissen des Autors grosse Vorzüge innewohnen und dass ihre Anwendung auf einem Gebiet allgemeiner Pathologie Aufschlüsse verspricht, an das der Autor gar nicht gedacht hatte, nemlich bei den hyalinen Substanzen, während sie auf dem ihr ursprünglich zgedachten Wirkungsfeld, dem des Centralnervensystems, kaum grosse Triumphe feiern wird, seitdem ich die Methode bei der Untersuchung der Psammome leistungsfähig gefunden und schätzen gelernt habe, war ich unablässig bemüht, alle erdenklichen hyalinen Gebilde auf ihr Verhalten der Methode, der Reaction gegenüber zu prüfen. Das ist nun freilich gar Vielerlei und es ist nicht zu verwundern, wenn ich damit nicht so bald zum Abschluss kam. Wenn ich mich nun entschliesse, hier ein kleines Bruchstück vorweg zu nehmen und vom Ganzen abgetrennt mitzutheilen, so geschieht es deshalb, weil durch Steinhaus und Franke in den neuesten Heften dieses Archivs die Frage des Keratohyalins wieder angeregt worden ist und weil sie mit der grossen Hyalinfrage doch nur eine entfernte und höchst oberflächliche Verwandtschaft besitzt und darum einer gesonderten Betrachtung wohl zugänglich ist. Dazu kommt, dass man durch die nothwendige literarische Orientirung in Gebiete geführt wird, die so abgelegen zu sein scheinen, dass manche ihren Weg dahin nicht finden. Wer heutzutage die Begriffe Eleidin und Keratohyalin als gleichbedeutend und gleichwerthig braucht, an dem ist eine Reihe wichtiger Untersuchungen, die wir haupt-

¹⁾ Mitgetheilt in meinem Aufsatz: Ueber Psammome. Ziegler's Beiträge. Bd. XI.

sächlich Unna und seinen Schülern verdanken und die zur Klärung der einst so verwickelten Frage nicht wenig beigetragen haben, spurlos vorüber gegangen. Das ist der Grund, der mich dazu bewegt, hier die historische Entwicklung der Frage kurz darzustellen.

Im Jahre 1869 hat Aufhammer zuerst in einer mittleren Schicht der Oberhaut feine Körnungen nachgewiesen, die Langerhans dann einheitlicher beschrieb, ohne indessen auf ihre Bedeutung näher einzugehen. Unna konnte einen Schritt weiter gehen und einen, wenn auch nur oberflächlichen Zusammenhang der Körner dieser Körnerschicht, dieses *Stratum granulosum*, wie er dies Gebiet nun nennt, mit der Verhornung ausfindig machen. Es gelang ihm, die Körnchen an allen Hautstellen, mit Ausnahme des Nagels und des Lippenroths nachzuweisen und er sah in ihnen die Ursache der weissen Hautfarbe im Gegensatz zum Lippenroth, was freilich neuerdings von Mertsching¹⁾ stark angezweifelt worden ist. Nun aber kommt der grosse Widerspruch in die Discussion. Mittlerweile hatte Ranvier²⁾ Tröpfchen und Lachen (*Flaques*) gefunden, die nicht in der Körnerschicht, sondern weiter oben im *Stratum lucidum*, der basalen Hornschicht liegen. Sie sollten aus einer ölig-fettigen, eher flüssigen Substanz bestehen, da er sie auf dem Deckglas umherschmieren und durch Druck auf das Deckglas zusammenfliessen lassen konnte. Dieser Consistenz sollte der von ihm vorgeschlagene Name *Eleidin* Ausdruck geben. Ihre Anwesenheit in der Schleimhaut des Mundes und der Speiseröhre³⁾ war ihm Grund genug⁴⁾, jede Beziehung zur Verhornung in Abrede zu

¹⁾ Mertsching, Dieses Archiv Bd. 116. S. 497.

²⁾ Ranvier, *Compt. rend.* 1879. LXXXVIII. u. LXXXIX. und *Arch. de phys.* 1884. 3. S. T. III. No. 2.

³⁾ So hatte sie auch *Sclavunos* (Würzb. Sitzber. Bd. XXIV. No. 6) in der *Pars cardiaca* des Magens der Ratte und Maus, in der 1. Abtheilung des Pferdemagens, im Pansen des Schafes gefunden. Aber ihre Färbbarkeit in Hämatoxylin und ihre Verbreitung im *Strat. granulosum* beweisen uns, dass er es mit Waldeyer's *Keratohyalin* und nicht mit Ranvier's *Eleidin* zu thun hatte. Auch *Sclavunos* fand Beziehungen zum Verhornungsprozess.

⁴⁾ Unna will freilich den Grund nicht gelten lassen, da er nicht einsieht, warum an diesen Stellen nicht Verhornungen geringen Grades vor-

stellen. Waldeyer¹⁾ aber wollte ihre flüssige Beschaffenheit nicht gelten lassen, sah sie für fest an und nachdem er erwogen, dass sie weder zum Nuclein, noch zum Keratin, noch auch zum Fett gehören könnten, gab er zu bedenken, ob sie nicht am besten bei v. Recklinghausen's Hyalin unterzubringen seien. Das fand viel Beifall und Unna schlug vor, den Namen Eleidin fallen zu lassen und durch den von Waldeyer aufgebrauchten Keratohyalin zu ersetzen, da weder er noch irgend Jemand in seinem Laboratorium sich von der flüssigen Consistenz der fraglichen Tröpfchen zu überzeugen vermochte. Waldeyer sah in ihnen geradezu eine Vorstufe des Keratins. Nach seiner Theorie des Verhornungsprozesses verbänden sich die Eleidintröpfchen allmählich wieder mit dem protoplasmatischen Netzwerk (Spongioplasma), innerhalb dessen sie entstanden waren, und aus dieser Verbindung ginge alsdann die Hornsubstanz hervor. Blaschko²⁾ möchte diese Rolle des Eleidin geradezu mit dem Namen „Prokeratin“ ausgedrückt wissen. Auch Stoehr hat sich in der neuen (5.) Auflage seines Lehrbuchs der Histologie dieser Auffassung zugewandt, indem er geradezu von Keratinkörnchen spricht, die durch Verhornung einzelner Theile des Zellprotoplasmas entstünden, während die 1. Auflage entsprechend dem damaligen Stand der Frage (1887) Eleidin und Keratohyalin als verschiedene Bezeichnungen ein und derselben Sache deutet, deren Beziehung zum Verhornungsprozess wahrscheinlich sei. Suchard³⁾ hatte sich einer Ansicht und Stellungnahme enthalten, nur fand auch er bei Verdickung der Hornschicht eine Zunahme des Eleidin⁴⁾, glaubt also doch irgend eine Abhängigkeit des Eleidins von dem Verhornungsprozess constatiren zu können. Um Consistenz und die Bedeutung bei der Verhor-

kommen sollen; auch Severin ist dieser Ansicht, und neuerdings ist wohl am energischsten Posner für Verhornung von Schleimhäuten eingetreten.

¹⁾ Waldeyer, Festschrift zu Henle's Jubil. 1882.

²⁾ Blaschko, Deutsche med. Woch. XV. No. 33.

³⁾ Suchard, Arch. de phys. 1882. No. 6.

⁴⁾ Wenn Suchard das Eleidin bis weit hinauf in die Hornschicht verfolgen kann, können wir schliessen, dass er das ächte Ranvier'sche Eleidin vor Augen gehabt hat.

nung dreht sich nun der Streit so unentschieden und so lange, bis im Jahr 1888 Unna¹⁾ in Paris an Ranvier's Präparaten selbst den Grund auffindet und den Irrthum aufdeckt. Man hatte auf beiden Seiten bisher nicht dieselben Dinge vor, mit anderen Worten, Eleidin und Keratohyalin waren nicht identisch, sondern grundverschiedene Elemente. Von nun an konnten Ranvier's Funde in vollem Umfange bestätigt werden, ohne dass Waldeyer's Keratohyalin im geringsten Abbruch geschah. Beide vertrugen sich auf's Beste neben einander. Was nun Unna zunächst in Briefform gemeldet hatte, das führte Buzzi²⁾ weiter aus. Eine Bemerkung Ranvier's, dass die ölartigen Tropfen des Stratum lucidum und die Körner des Stratum granulosum ein und dieselbe Substanz seien, hatte den Irrthum ermöglicht. Hätte er die Körnerschicht ganz aus dem Spiel gelassen, wären seine Befunde wahrscheinlich viel früher bestätigt worden.

Die gemeinsame Affinität des Eleidins und des Keratohyalins zum Carmin (Ranvier's Pikrocarminat), vielleicht die einzige gemeinsame Reaction, hatte Ranvier dazu bewogen, beide zu identificiren. Da lag die Quelle des Irrthums.

Keratohyalin (Waldeyer) liegt in Zellen des Stratum granulosum (der Uebergangszone zwischen Stachel- und Hornschicht) eingeschlossen: Es besteht nicht in Tröpfchen, sondern besitzt feste Consistenz, denn neben runden und ovalen sind auch eckige, zackige Körner vorhanden. Sie können nicht aus Fett bestehen, denn sie lösen sich nicht in Aether, Chloroform und Benzin. Keratin, oder wie Blaschko sagen würde, Prokeratin können sie auch nicht sein, da sie der (Pepsin- und Trypsin-) Verdauung keinen Widerstand bieten³⁾ (Waldeyer, Unna). Sie färben sich mit Pikrocarmin, namentlich aber sehr gut mit Hämatoxylin überfärbt und Eisessig differenzirt, sie färben sich mit den Pararosanilin-Jod-Methoden, niemals aber mit Alkanna und nicht mit Nigrosin.

¹⁾ Unna's Pariser Briefe. Monatshefte f. prakt. Dermat. VII. (1888.)

²⁾ Buzzi, Monatshefte f. pr. Derm. Bd. VII. No. 16 und ausführlicher in Bd. VIII. No. 1.

³⁾ Unbekümmert um diese Verdauungsversuche hält sie Zander dennoch für Keratin.

Eleidin (Ranvier) aber findet sich auf der Schnittfläche der basalen Hornschicht (Stratum lucidum) als Tröpfchen flüssigen Fettes. Da ist es aber nicht zwischen den Zellen in der ganzen Dicke des Schnittes, sondern nur auf beiden Schnittflächen aus den angeschnittenen basalen Hornzellen durch das Schneiden ausgepresst. Ohne Anschnitt ist das Eleidin diffus imbibirt (*une substance répandue d'une façon diffuse*, wie Ranvier sagt) in den Zellen der Hornschicht und keineswegs in Tröpfchen zwischen denselben. Sie färben sich mit Alkanna, mit Osmiumsäure, mit Nigrosin, Pikrocarmin allerdings auch, aber niemals mit Hämatoxylin.

Keratohyalin und Eleidin sind also morphologisch, chemisch und topographisch ganz verschiedene Dinge und es gelingt wohl, sie in einem und demselben Schnitt neben einander mit verschiedenen Mitteln darzustellen, Keratohyalin mit Hämatoxylin, Eleidin und Alkanna.

Sobald nun die beiden Substanzen grundsätzlich von einander geschieden waren, konnte jede von ihnen gesondert in Angriff genommen werden, und daher lassen sich in der Folge die Untersuchungen über Eleidin von denen über Keratohyalin in der Literatur trennen.

Da dem Eleidin die Fettnatur nicht abgesprochen werden konnte, so interessirte daran die speciellere chemische Beschaffenheit am meisten. Es sind also vor Allem chemische Fragen, die sich an diesen Namen knüpfen und hier hat dann die Combination mit der Lanolinfrage eine ganze Reihe von Arbeiten ausgelöst. Liebreich ging von der Vorstellung aus, dass sein Lanolin nicht nur in der Schafwolle, von der ja der Name herührt, sondern überall in der Oberhaut der Menschen verbreitet sei. Kein Wunder, dass er auf den Gedanken kam, die als Fett angesprochenen Eleidinkörnchen möchten wohl die Träger, das morphologische Substrat der von ihm gefundenen Cholesterinfette oder Lanolin sein. Oder wenn die beiden nicht geradezu identisch seien, so dass Eleidin der morphologische Ausdruck des Lanolins sei, so wäre Eleidin vielleicht doch eine Vorstufe des Lanolins oder ein Gemenge von Eiweiss mit Cholesterinfett. Lewin¹⁾ und auch Sticker²⁾ suchten mit Anwendung der Lie-

¹⁾ Lewin, Berl. klin. Wochenschr. 1886. No. 2.

²⁾ Sticker, Dissertat. Berlin 1887.

bermann'schen Reaction auf Cholesterin den Liebreich'schen Gedanken weiter auszubauen, doch fallen beide Arbeiten in die Zeit, wo man zwischen Eleidin und Keratohyalin noch nicht zu unterscheiden wusste, auch gelang es nicht dasjenige, was auf Cholesterinfett reagierte, topographisch mit den Eleidinkörnern zu identificiren. Zuerst hat sich Buzzi gegen Liebreich's Meinung aufgelehnt. Er kommt zum Schluss, dass Eleidin weder ein flüchtiges Oel noch ein Cholesterinfett, noch auch Cholesterin sei, sondern eher vielleicht ein fettes Oel, ein Glycerinfett sein dürfte. Santi¹⁾ unterstützt ihn und will weder in der Oberhaut, noch in der Cutis und im Unterhautfettgewebe der menschlichen Haut auch nur Spuren von Lanolin gelten lassen. Nach ihm wäre Alles das, was von Liebreich und Anderen als Lanolin gedeutet wurde, auf das überall verbreitete Cholesterin zu beziehen. Sicher sei Lanolin nur in der Schafwolle aufgefunden. Diese positiven Befunde, die Lewin und Sticker mit der Liebermann'schen Reaction zu verzeichnen hatten, sind dem Cholesterin in Anrechnung zu bringen, das in den gewöhnlichen thierischen Glycerinfetten, aber auch im subcutanen Fett der Menschen zugegen ist. Damit fällt natürlich auch die Hoffnung Gottstein's, dass die Imprägnation mit Cholesterinfett der Haut einen Schutz gegen Mikroorganismen verleihe, was er glaubte schliessen zu dürfen aus der Coincidenz der Furunculose mit Erkrankungen des Horngewebes, die sich bei atrophischen Kindern und bei Typhusreconvalescenten im Ausfallen der Haare, Brüchigkeit der Nägel, Trockenheit (das heisst Fettarmuth) der Haut äussere. Trotz der starken Gründe der zuletztgenannten Autoren ist auch diese Frage noch immer nicht zur Ruhe gekommen, denn in seiner Dissertation sucht Selhorst²⁾ die ursprüngliche Liebreich'sche Ansicht vom Lanolingehalt der Haut zu retten. Er findet eigenthümliche Wechselbeziehungen zwischen Fett und Keratohyalin, und zwar so, dass an Stellen reichlicher Keratohyalinbildung wenig Fett gefunden wird, dass sogar eines das andere ausschliesst. Nach ihm wäre Keratohyalin ein Produkt des Kernzerfalls, während das Zellprotoplasma das Hautfett zu bilden hätte. Die starke Hornbildung und die leichte

¹⁾ Santi, Monatshefte f. prakt. Dermatologie. Bd. IX. No. 4.

²⁾ Selhorst, Inaug.-Diss. Berlin 1890.

Heilbarkeit der Ichthyosis durch Lanolinzufuhr bringen ihn auf die Vermuthung, dass bei dieser Krankheit neben starker Keratohyalinbildung völliger Mangel der Fettproduction gefunden werden müsste. Das letzte Wort scheint also noch nicht gesprochen, nachdem die Frage auf's Neue aufgerührt worden ist.

Der andern Substanz dagegen, dem Keratohyalin, hat man auf chemischem Wege nicht weiter beikommen können. Das gemeinsame Thema der das Keratohyalin betreffenden Untersuchungen ist seine topographische Verbreitung und seine Beziehung zum Verhornungsprozess. Waldeyer sagte geradezu, dass der „chemische Vorgang der Hornsubstanzbildung in dem Auftreten des Eleidins¹⁾ (will sagen Keratohyalin) auch einen mikroskopisch sichtbaren Ausdruck“ fände. Dass manche die Bezeichnung Keratohyalin geradezu mit dem Namen Keratinkörner oder Prokeratin vertauschen, habe ich schon erwähnt. Unna²⁾ geht nicht so weit. Er bejaht eine Beziehung des Keratohyalins zur Verhornung, verneint aber die Hornnatur des Keratohyalins. Sein Wortlaut ist für meine Ansicht so wichtig, dass ich ihn beibehalte: „Die verhornenden Epithelien bilden meistens Keratohyalin, aber keinesfalls bildet sich die Hornsubstanz der Hornschicht aus dem Keratohyalin der Körnerschicht; denn beide Substanzen finden sich an verschiedenen Orten innerhalb der Zellen.“

Zander³⁾ identificirt Eleidin (will sagen Keratohyalin) mit Keratin. Er denkt sich dass die Körnchen in den Zellen des Stratum granulosum sich bilden in Folge ungenügender Ernährung. Auch die auf seine Anregung unternommene Dissertation Ulrich Grosse's⁴⁾ folgt seiner Ansicht vom Verhornungsprozess: Unter dem Einfluss mangelhafter Ernährung quellen die Epithelzellen auf und verschwinden die Kerne. Der Zellinhalt verflüssigt und trocknet ein, worauf das Spongionplasma eine Umwand-

¹⁾ Von jetzt an ist nur von Keratohyalin die Rede; ist dafür Eleidin gesetzt, so geschieht es aus Rücksicht gegen den Autor, an dessen Worten nichts geändert werden soll. Wo also weiterhin Eleidin genannt wird, ist es als Keratohyalin zu verstehen.

²⁾ Unna, Monatshefte für prakt. Dermatologie. Bd. I. 1882.

³⁾ Zander, Archiv für Anatomie. 1888. Heft 1.

⁴⁾ Grosse, Inaug.-Dissert. Königsberg 1892.

lung erfährt, indem vom Centrum der Zelle nach der Peripherie fortschreitend Keratinkörnchen auftreten. Die Randzone der Zelle aber bleibt immer frei. Bei schneller Verhornung fehlen die Körnchen, fehlt also auch ein Stratum granulosum. Dass Zander's Ansicht mit den Verdauungsversuchen nicht in Einklang zu bringen ist, habe ich erwähnt.

Pavloff¹⁾ kommt zum Resultat: Je entwickelter Horn- und Stachelschicht sind, um so mehr Körnerzellen finden sich dazwischen. Die Körnerschicht ist als eine Durchgangsstufe zu betrachten. Ist sie dünn, so bedeutet das rasche Verhornung. Verdickte Hornschicht bedeutet bei gleichbleibender Körnerschicht eine starke, die Abschuppung überwiegende Verhornung. Einen wichtigen Beitrag liefert Pollitzer²⁾.

Er studirt die Körnerzellen, die Zander im embryonalen Nagel gefunden. Das Keratohyalin tritt im Nagelbett früher auf als irgendwo sonst, verschwindet aber, wenn seine Ausbildung an den übrigen Hautstellen beginnt. Wir sehen eine vorzeitige Entwicklung einer wahren Hornschicht. Sobald der endgültige Nagel hervorwächst, hört die Bildung des Keratohyalins auf. Das Stratum lucidum wird zur Hornschicht und diese bildet ein Eponychium, das den Nagel noch in den späteren Fötalmonaten bedeckt.

Ohne Stellung zu nehmen zur Frage der Verhornung, begnügen sich mit dem blossen Nachweis des Keratohyalins Schuchardt³⁾, Franke⁴⁾, Neuburger⁵⁾, Miethke⁶⁾ und White⁷⁾. Schuchardt findet um die Schichtungskugeln einer Verruca cancrrosa bei Paraffinkrätze mehrere Lagen concentrisch angeordneter Zellen, die einen grossen Reichthum an Eleidin (will sagen Keratohyalin) aufweisen. Auch in Hauthörnern sieht er das prächtigste Material zur Darstellung des „Eleidin's“

¹⁾ Pavloff, Monatshefte für prakt. Dermatologie. Bd. IX. No. 7.

²⁾ Pollitzer, Monatshefte für prakt. Dermatologie. Bd. IX. No. 8.

³⁾ Schuchardt, Volkmann's klinische Vorträge. No. 257. (Chirurgie No. 80.)

⁴⁾ Franke, Langenbeck's Archiv XXXIV., vergl. Figg. 6, 7, 19, 30.

⁵⁾ Neuburger, Monatshefte f. prakt. Derm. Bd. XIII. No. 1.

⁶⁾ Miethke, Monatshefte f. prakt. Derm. Bd. IX. No. 8.

⁷⁾ James C. White, Journal of cutaneous and genito-urinary diseases. Juni 1889. Citirt nach dem Referat in den Monatsheften. Bd. IX.

(= K. h.). Franke findet es in allen möglichen Formen, auf die wir noch zurückkommen werden, in Hornperlen von Atheromen. Er vermisst es hingegen doch an manchen Stellen, wo Verhornung stattfindet, wirft aber gelegentlich immerhin die Frage auf, ob Eleidin (will sagen Keratohyalin) etwas mit der Verhornung zu thun habe. Neuburger verfolgt bei Akrokeratoma hereditarium die Eleidinschicht entlang den Ausführungsgängen der Knäueldrüsen und durch die ganze Hornschicht, und findet die Zellen des mächtiger als sonst ausgebildeten Stratum granulosum strotzend angefüllt mit sehr feinen Keratohyalinkörnern. Miethke fand bei Lupus erythematosus eine mächtige 12 schichtige Körnerschicht, aber auch das wahre Eleidin vermehrt. White beschreibt eine hypertrophische Hornschicht und eine verbreiterte Körnerschicht mit grossen unregelmässig gestalteten astförmigen Keratohyalingegebilden bei Ichthyosis.

Der Ansicht von der Keratinnatur gegenüber verlauten wenige positive Angaben. Für die Fettnatur hat wohl niemand mehr eintreten wollen, nachdem Buzzi sie mit der Unlöslichkeit in Aether, Chloroform, Benzin und mit dem negativen Verhalten gegen Alkanna und Osmiumsäure endgültig widerlegt hatte. Wie sehr der Keratinnatur die Versuche mit Glycerin-Pepsinextracten, mit Pepsin-Salzsäure und mit Trypsin widersprechen, haben wir schon gesehen. Es bleibt also nur noch zu erwägen, ob nicht doch die Keratohyalinkörner eine Verwandtschaft mit dem Nuclein, mit den Chromatinbestandtheilen verrathen. Sehen wir zu, ob nicht in der Literatur sich dafür auch Stimmen vernehmen lassen und mit welchen Gründen.

Der triftigste Grund, der dagegen angeführt wird, ist der von Waldeyer gefundene, dass in Alkalien, namentlich kohlen saurem Natron, die Körner löslich seien. Das ist aber auch der einzige. Und trotzdem könnte man glauben, es wäre ganz absurd und verkehrt, an die Nucleinnatur ernstlich zu denken, wenn man Buzzi hört: „Es wird niemand einfallen, zu behaupten“ — freilich meint er, auf Grund der gemeinsamen Färbbarkeit mit Carmin — „dass das Keratohyalin mit dem Nuclein identisch oder nur verwandt sei. Im Gegentheil wissen wir, dass das Keratohyalin sich in den Epithelien ganz ohne Mitwir-

kung des Kerns derselben bildet.“ So ganz bestimmt lässt sich aber doch diese Behauptung nicht aufstellen. So lange wir nicht am lebenden Object die erste Entstehung der Kügelchen beobachten können, sind wir eben doch nur auf die Beurtheilung der fertigen Kügelchen angewiesen, und wie wir denen ansehen wollen, dass sie nie etwas mit dem Kern zu thun gehabt haben, kann ich nicht recht begreifen. Mag der Kern daneben noch so frisch und wenig angegriffen aussehen, er kann ja nach Verlust von Chromatinpartikeln den Schaden wieder ausgeglichen haben. Es ist doch gewiss nicht nöthig, dass der Kern die Bruchfläche zur Schau trägt, von der das Körnchen abgebröckelt ist, und auf die es nun genau passen muss.

Dem gegenüber habe ich aber so viele Zeugnisse in der Literatur gefunden, die doch die Aufmerksamkeit recht lebhaft auf den Kern richten und eine Beziehung desselben zum Keratohyalin denn doch recht wahrscheinlich machen. Ehe ich meine Ansicht bekenne, will ich die verschiedenen Autoren doch einmal darauf hin ansehen. Zander, der ja an eine solche Beziehung gar nicht denkt und eben darum doch gewiss in diesem Punkt eine Gewähr für Objectivität giebt, beschreibt die Zellen der Körnerschicht, die eine leere, von einer Membran begrenzte Kernhöhle enthalten. Negativ drückt dasselbe Verhältniss Suchard so aus, dass da, wo Haut in Schleimhaut übergehe, Stratum granulosum und lucidum fehlen und die oberflächlichen Zelllagen ihre Kerne behalten haben. Ebenso ist bei Psoriasis die Körnerschicht geschwunden und das Rete Malpighii dafür unmittelbar von einigen Lagen kernhaltiger Zellen bedeckt. Unna¹⁾ beschreibt, wie in vielen verhornenden Zellen Keratohyalin auftrate, und zugleich sich der Kern auf einen kleineren, durch die ganze Hornschicht bleibenden geschrumpften Rest reducire. In einer anderen Reihe von Fällen trete kein Keratohyalin auf und die Kerne blieben, etwas verkleinert oder verschmälert, aber mit glatten Contouren gut erhalten. Die perinucleäre Lage der Körnchen wird in den Beschreibungen verschiedentlich erwähnt, so von Pollitzer, Franke, Mertsching und Anderen mehr. Buzzi's eckige und zackige Körner erinnern

¹⁾ Monatshefte. VII. 1888. No. 18. S. 900.

doch mehr an Bruchstücke als an Umwandlungsprodukte einer die Zelle gleichmässig füllenden Substanz. White's unregelmässig gestaltete, astförmige Keratohyalinbildungen rufen von allen Dingen, die in der Zelle vorkommen, doch am ehesten die verzweigten Chromatinfäden in's Gedächtniss. Franke findet den Kern inmitten der Kügelchen wie geschrumpft. Auch im Kern selbst hat er die Körnchen gesehen. Einmal war eine einzige grössere Eleidinkugel (will sagen Keratohyalin) in einem Kern und ein ander Mal hatte es den Anschein, als ob ein Eleidintropfen (= K. h.) sich flächenhaft über einen Theil der Kugeloberfläche des Kerns ausbreitete und mit 2 Fortsätzen die Kugel umspannen wollte. In manchen Zellen erschien der Kern als grösseres blasses Bläschen, in manchen war er gar nicht mehr zu erkennen, also wahrscheinlich nicht mehr vorhanden; dann war die Zelle diffus von Eleidintropfen und -tröpfchen (= K. h.) durchsetzt. Franke glaubt, dass der Gang der Eleidinmetamorphose (= K. h.) im Ganzen der von ihm in der Beschreibung eingehaltenen Reihenfolge entspreche. Ist es nicht, als ob er den Satz auf der Zunge hätte, dass die Keratohyalinkörnchen zunähmen in demselben Grade, als der Kern schwände, und dass diese Wechselbeziehung es wahrscheinlich machte, dass sie geradezu dem Kern entstammten. S. 547 liest man: Nach innen von den eleidinhaltigen (= K. h.) Zellen folgen nur kernlose, platte, S. 548: an der Uebergangszone zwischen kernhaltigen und kernlosen verhornten Epithelien findet sich Eleidin (= K. h.). S. 553: Epithelien, die nach innen zu in grössere blässere übergehen und allmählich an mehreren Punkten unter Auftreten von einer einfachen bis doppelten Lage von Eleidinzellen (= K. h.) ihre Kerne verlieren und wieder platt werden, sich fest über einander schichten und so dünne Hornplatten erzeugen.

Das sind die Aeusserungen derjenigen, die an Beziehungen des Keratohyalins zum Kern entweder gar nicht denken oder einen solchen Gedanken von vornherein von der Hand gewiesen haben, und deren Wortlaut, wie mich dünkt, fast gegen sie zeugt.

Ich finde nur 3, die bündig bekennen, dass sie das Keratohyalin für Nuclein halten. Selhorst fasst es auf als Produkt des Kernzerfalls, ohne dafür besondere Gründe anzuführen.

D'Urso¹⁾ studirte das Eleidin (will sagen Keratohyalin) an secundären Plattenepithelkrebsen in Lymphdrüsen und fand, dass dasselbe in dem Grade zunahm, als der Kern schwand, so dass ihm eine Entwicklung des Eleidins (= K. h.) aus metamorphosirtem Chromatin wahrscheinlich wurde. Er vergleicht den Vorgang mit Flemming's Chromatolyse.

Energisch vertheidigt Mertsching²⁾ die Herkunft des Keratohyalins aus der Kernsubstanz. Den bekannten Kernfärbungen, auf die Keratohyalin mehr reagirt als die Kerne selbst, fügt er 4 weitere bei (Norris and Shakespeare, Alauncarmin, Bismarkbraun, Gentianaviolett). Keratohyalin ist nach ihm ein Mortificationsprodukt und zwar allein des Kernes. Der Keratohyalinbildung in der Zellenmitte stimmt er in vollstem Maasse bei, wenn anders man als Mitte der Zelle den Kern derselben ansieht und die Keratohyalinbildung in den Kern selbst verlegt. Diese Lagerung der Körner um den Kern und den Umstand, dass das Keratohyalin der einen Zelle nie dasjenige der anderen Zelle erreiche, dass es also nie in den Intercellularräumen auftrete, sowie das vollständige Zugrundegehen, die Zerbröckelung des Kernes neben dem Erhaltenbleiben des Protoplasmas, das alles zieht Mertsching als Beweise heran, dass das Keratohyalin nicht ein Degenerationsprodukt sämmtlicher Bestandtheile der Zelle, sondern allein des Kernes sei. Dieser Auffassung Mertsching's folgt auch Posner³⁾.

Das Präparat, dem ich die Erfahrungen verdanke, die ich dieser Frage noch anfügen möchte, ist ein etwa handtellergrosses zottiges papilläres Epitheliom der Schläfengegend, das bei einer 58jährigen Frau im März 1890 aus einer kleinen Hautwarze zu entstehen begann, im Mai 1891 üppiger und schneller zu wachsen und zu ulceriren anfang, und auf der chirurgischen Klinik am 14. October 1891 exstirpirt wurde. Die Oberfläche des Spirituspräparates hat ein ziemlich zierliches Aussehen durch die Unmasse feinsten, zum Theil geradezu filiformer Papillen und Excrescenzen, die aus dem Grunde aufschossen. Weit und regelmässig verbreitete Verhornung hatte mich schon von vornherein

¹⁾ D'Urso, Giorn. nat. Nap. I. 1 u. 2.

²⁾ Mertsching, Dieses Archiv Bd. 116. S. 484.

³⁾ Posner, Dieses Archiv Bd. 118. S. 391.

auf das Präparat aufmerksam gemacht, aber erst bei der späteren Untersuchung im Laboratorium fiel mir ein Reichthum glasheller Kugeln auf. Bekanntlich trifft man in Plattenzellenkrebsen zuweilen glasige Klümpchen und Kugeln von so homogenem durchsichtigem Aussehen, dass sie fast wie Blasen erscheinen. Ueber ihre Zugehörigkeit zur Hyalgruppe wollte ich mir vor Allem ein Urtheil verschaffen. Da nun zudem neben reichlicher Verhornung Keratohyalin in überaus grosser Fülle sich fand, musste man auf den Ausgang der Färbung in dreifacher Hinsicht gespannt sein. Er war auch merkwürdig genug. Schon von blosserem Auge sieht man im Centrum der Nester und Zapfen orangerothe Klekse, mehr oder weniger scharf gegen den umgebenden Epithelmantel abgesetzt. Das ist Keratin. Dann kommt nach aussen eine Zone scharf ausgeprägter, deutlich contourirter, mit gut gefärbten, da und dort sich theilenden Kernen versehene Plattenepithelzellen. Und zwischen beiden Zonen, der äusseren aber angehörig, kaum jemals bis in's Keratin hineinreichend, liegen in ungeheurer Menge die sogenannten Keratohyalinkügelchen, von Hämatoxylin schwarz, dunkler gefärbt als alles Uebrige. Es ist ganz zweifellos, dass es die Kügelchen sind, die in der normalen Haut zwischen Stachelschicht und Hornschicht vorkommen, dass sie — das entscheidet ja schon die Hämatoxylinfärbung — nicht Ranvier's Eleidin, sondern Waldeyer's Keratohyalin bedeuten. Und ebenso sicher ist es für mich schon allein wegen ihres Verhaltens dem Hämatoxylin, aber auch dem Säurefuchsin gegenüber ausgemacht, dass sie mit Hyalin nichts zu thun haben. Dagegen kann ich die Ansicht nicht unterdrücken, dass es zersprengte, aus einander gestobene Chromatintheilchen seien und zwar aus folgenden Gründen: Um die Körnerschicht herum sind die Kerne relativ reich an Chromatin, so reich Epithelzellen eben sein können. In der Körnerschicht selbst sind sie chromatinarm, oder ganz verschwunden, oder nur eben wie Schatten angedeutet, kurz, Menge der intranucleären Chromatinsubstanz und die der Körner stehen im umgekehrten Verhältniss, nicht annähernd, oder blos hie und da, sondern regel- und gesetzmässig. Ferner: von den orangeroth gefärbten Keratinkleksen in der Mitte der Krebsnester abgesehen finden sich Anfänge der Keratinbildung schon in der Körner-

schicht und zwar deutlich innerhalb einzelner Zellen. Diese Keratinklumpen, ebenfalls orangeroth gefärbt, entstehen in oder vielmehr aus dem Protoplasma der Zellen und mehr oder weniger unabhängig vom Kern. Der Kern sitzt ihnen manchmal noch wandständig und halbmondförmig auf und rüstet sich meist schon zum Untergang. Und dieser Untergang besteht eben gerade in der Auflösung, Zersplitterung und Zerspaltung des Chromatins in Form manchmal unzähliger Körnchen, die anfänglich durchaus nicht alle rund, sondern, wie ich Buzzi und Anderen beistimmen kann, oft genug zackig und eckig sind, und je entfernter dem Ursprungsort, immer kleiner werden. Wo riesenzellenartige Gebilde oder wenigstens mehrkernige Zellen eingestellt werden, da findet sich um die erblassende Kerngruppe eine so überraschende Fülle der Körnchen, dass schon dies Bild allein genügt, eine Abhängigkeit der Körnchen vom Kern zu beweisen. Diese Wechselbeziehung wiederholt sich nun aber mit solcher Regelmässigkeit, dass ich annehmen muss, andere Beobachter dieser Kügelchen hätten kein so günstiges Object zum Studium der Verhornung vorgehabt, wie es unser Plattenzellkrebs bietet, denn sonst wäre die Chromatinnatur dieser Kügelchen mit mehr Energie vertreten worden. Die Kügelchen sind nicht gleichmässig in der Körnerschicht zerstreut, sondern bilden kleine Wölkchen um ihre jeweiligen Kernschatten. Wenn ich von Schatten spreche, so bitte ich das Wort in dem Sinne zu verstehen, wie es etwa für ausgelaugte rothe Blutkörperchen im Harn gebräuchlich ist. Wenn nun also nahe Beziehungen zwischen Keratohyalin und dem Verhornungsvorgang behauptet worden sind, so verstehe ich einen solchen Zusammenhang vollkommen und kann ihn an meinem Präparat auf's Eindringlichste demonstrieren. Dabei brauchen aber die Körnchen noch lange nicht werdende oder fertige Keratinsubstanz vorzustellen, wie einige wollten, sondern es ist jetzt auch verständlich, wieso sie eine blosse „Begleiterscheinung“ (Unna) der Verhornung bedeuten. Kurz, ich will mein Bekenntniss dahin zusammenfassen, dass ich Unna's Sätze Wort für Wort unterschreibe: „Die verhornenden Epithelien bilden meistens Keratohyalin; aber keinesfalls bildet sich die Hornsubstanz der Hornschicht aus dem Keratohyalin der Körnerschicht; denn beide Substanzen finden sich

an verschiedenen Orten innerhalb der Zellen.“ Kein Wunder, möchte ich aber hinzusetzen, und ich habe den Schlüssel zu Unna's Sätzen in der Hand, denn das Keratin entsteht aus dem Protoplasma, die Körnchen aus den Kernen und zwar leitet der Kernzerfall den Act ein und das Protoplasma folgt nach, daher denn beide Zustände in verschiedenen Schichten gefunden werden. Bei meinem Epitheliom kommen beide Vorgänge in einzelnen Zellen neben einander vor, als ob sie uns mit Fingern auf den Ablauf des Processes weisen wollten. Möglich, dass die Verhornung in normalen Verhältnissen zu regelmässig und zu ordentlich vor sich geht, als dass man gerade so schön wie hier die beiden parallelen Vorgänge gesondert betrachten könnte. Und mit normalen Objecten hatten es die meisten Untersucher mit Ausnahme Schuchardt's, Franke's, Neuburger's und mehrerer Anderen ja auch zu thun.

Meine Ansicht geht nun also dahin, dass kurz bevor das Zellprotoplasma verhornt, der Kern in Chromatinkörnchen zersplittert. Mit diesem Namen würden die Körnchen also besser und treffender bezeichnet als mit Keratohyalin, da sie weder zum Keratin noch zum Hyalin gehören.

Wenn also einerseits lichte glashelle Schollen und Tropfen in Hornkrebsen, andererseits die sogenannten Keratohyalinkörnchen in der Körnerschicht zum Hyalin gerechnet worden sind, so kann ich keines von beiden gelten lassen, sondern muss die letzteren dem Chromatin, die ersteren dem Keratin zuweisen, wobei ich indessen ganz gern zugebe, dass bei der Umwandlung des Protoplasma in Keratin, wie ja ganz natürlich, Uebergangsstufen vorkommen mögen, deren stärkerer Glanz dazu verführt hat, sie als Hyalin zu deuten. Auf meine Färbung aber reagiren sie wie Keratin¹⁾ und durchaus nicht wie jene Substanzen, die

¹⁾ Gerade in der gleichartigen Reaction dieser Tropfen, Kugeln, verhornten Centren der Krebszapfen und der oberflächlichen Hornschicht sehe ich eine Berechtigung, von wahrer Verhornung der Plattenzellenkrebsen zu sprechen, die Mertsching für unerwiesen hält. Nach ihm fehlen diesen Zellen die Hauptbedingungen der Verhornung, nemlich oberflächliche Lagerung und Austrocknung, weshalb er die sog. Verhornung der Cancroidperlen lieber als hyaline Degeneration bezeichnen möchte. Ich aber meine, man dürfte bei diesen ähnlichen Färbungsergebnissen

nach meiner Meinung hyalin im eigentlichen Sinne genannt zu werden verdienen und die ich nächstens näher charakterisiren werde. Diese vereinzelt Keratinschollen sind nur deshalb gerade in Hornkrebsen als besondere Gebilde aufgefallen, weil hier die Verhornung in einer gewissen unordentlichen und atypischen Weise vor sich geht, so zwar, dass einige voreilige Zellen, die noch gar nicht an der Reihe sind, einstweilen für sich allein die Verhornung abmachen, wodurch sie dann allerdings als etwas Eigenartiges aus ihrer Umgebung hervorstechen.

Ich wiederhole demnach, der Hornkrebs hat mit Hyalin nichts zu schaffen. Bei den einen Dingen, die dafür gegolten, handelt es sich um Keratin, ein Produkt der Metamorphose des Protoplasmas, bei den anderen um Keratin, das um den Kern verspritzt und in Körnchen aus einander gestoben ist.

Dem letzten und vielleicht positivsten Satz dieser Behauptung stellen sich nun aber zwei schwer wiegende Einwände entgegen, deren Gewicht ich durchaus nicht unterschätze. Erstens ist verschiedentlich betont und auch mir in der Sitzung der medicin. Section des naturwissenschaftlichen Vereins, wo ich diese Dinge demonstirte, vorgehalten worden, dass oft die Masse des Keratohyalins eine so beträchtliche sei, dass sie das Volumen des Kerns um ein Mehrfaches übertreffe. Das Chromatin müsste sich also vor dem Zerfall recht erheblich vermehrt haben. Gegen diesen Einwand finde ich in einem Satz Posner's einen guten Vertheidiger und da er auch meine Ansicht ausdrückt, will ich ihn statt meiner sprechen¹⁾: „Es ist in der That verlockend, zu folgern, dass das Keratohyalin dem Zerfall des Kerns seinen Ursprung verdankt; dies ist natürlich nicht so aufzufassen, als entspräche jeder einzelne Tropfen einem Kernfragment — dagegen spricht allerdings schon die Menge des Keratohyalins, welches in Summa jene des Kerns entschieden übertrifft.

auch fürderhin von Verhornung der Plattenzellenkrebse reden und jener Substanz in Cancroidperlen lieber eine Unterkunft beim Keratin lassen, als noch mehr Unbestimmtes in die ohnehin charakterlose Gruppe des Hyalins hineinzupropfen. Uebrigens ist es durchaus nicht ausgemacht, dass das Wesentliche der Verhornung in der Vertrocknung zu suchen sei, wogegen wohl auch Posner Verwahrung einlegen würde.

¹⁾ Posner, Dieses Archiv Bd. 118. S. 400.

Vielmehr müsste man sich vorstellen, dass der Kernsaft bei seinem Austreten in's Protoplasma hier Gerinnungsprodukte erzeugt, die eben in jener Form auftreten. Auffallend ist namentlich auch hier die Bildung von Kernhöhlen, die ganz in der Nähe des Stratum granulosum erscheinen und bei denen die Kernsubstanz sichelförmig auf etwa $\frac{1}{4}$ ihres Volumens reducirt ist.“ Warum sollte sich übrigens die Chromatinsubstanz des Kerns vor seinem Untergang nicht vermehren können? Und solche Vermehrung leitet nicht nur Kernteilung, also Neubildung und Regeneration ein, sondern kann auch auf Untergang deuten. Sieht man doch bei Muskeldegenerationen ganze Colonnen gewucherter Kerne. Mag man nun einen solchen Vorgang als einen bald erlahmenden Regenerationsversuch deuten oder ihn unerklärt lassen, bekannt ist er, wenn auch vielleicht nicht begreiflich. Kurz, auch ohne den Kernsaft im Protoplasma gleichsam wie ein Ferment wirken zu lassen, wie Posner thut, kann man in anderer Weise sich den Vorgang dem Verständniss näher bringen, ehe man auf den Versuch, die Entstehung des Keratohyalins aus dem Chromatin zu erklären, verzichtet.

Den zweiten Einwand halten mir Präparate von normaler Fingerhaut entgegen. Da ist freilich das Verschwinden des Kernes nicht durchaus an das Auftreten des Keratohyalins gebunden. Im Gegentheil, er scheint inmitten dichter Keratohyalinwolken ganz unversehrt. Ja, es kommt vor, dass in Präparaten, die in Boraxcarmin durchgefärbt waren und nachher Schnitt für Schnitt einfach mit Hämatoxylin gefärbt worden sind, die roth gefärbten Kerne sich aus den violetten Keratohyalinkügelchen herausheben. Ich gestehe, das ist schwer verständlich. Doch Posner's Ansicht vom Kernsaft würde auch hier helfen. Wir hätten 2 verschiedene Substanzen, wie nah verwandt sie auch sein mögen. Ich könnte mir auch denken, dass trotz des hereinbrechenden Untergangs der Kern sich noch eine Weile zu halten und sein Chromatin aus sich heraus zu ergänzen vermag, so dass er scheinbar noch wenig angegriffen inmitten des Trümmerfeldes liegt. Seine grössere Hinfälligkeit bei pathologischen Zuständen wäre verständlich und liesse den Widerspruch zwischen pathologischen und normalen Präparaten begreifen. Auch in der verschieden färbenden Wirkung des Boraxcarmin und Hämatoxylin

könnte man eine Handhabe zur Erklärung finden, wiewohl vielleicht ein anderer gerade darin einen Erkenntnissgrund sieht, die beiden Substanzen, Chromatin und Keratohyalin, trennen zu müssen. Ich will diese Betrachtungen nicht weiter spinnen, in dem bescheidenen Bewusstsein, dass dies der Boden werthloser Vermuthungen und nicht der festzustellenden Thatsachen ist.

Mag auch der Beweis für die Herkunft des Keratohyalins aus dem Chromatin nicht mit der wünschbaren Sicherheit erbracht, mögen auch die letzten Einwände nicht ganz entkräftet sein, so bleibt uns doch als sicherer Gewinn in Händen, dass Keratohyalin keine Verwandtschaft mit den hyalinen Substanzen noch auch mit der Hornsubstanz habe, ganz unberechtigt also seinen Namen führe, mögen wir auch denselben vorerst vielleicht durch keinen besseren zu ersetzen wissen. Und endlich ist nicht zu unterschätzen, dass in der Methode ein Mittel bekannt geworden ist, Keratin in kleinen Mengen und atypischer Vertheilung nachzuweisen.

