

Virch. Arch. Bd. 142 u. 149. — **B l a s i u s**, Ein Fall von Epidermoid (Perlgeschwulst) der Balkengegend. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der multiplen Hirnhernien. Virch. Arch. Bd. 165. — **B o r s t**, Die Lehre von den Geschwülsten. 1902. — **B o s t r ö m**, Üb. die pialen Epidermoide, Dermoide und Lipome und duralen Dermoiden. Ztbl. f. allgem. Path. u. pathol. Anat. Bd. VIII, 1897. — **B r e g m a n n** u. **S t e i n h a u s**, Zur Kenntnis der Geschwülste der Hypophysis und der Hypophysengegend. Virch. Arch. Bd. 188. — **D ü r e k**, Atlas und Grundriß der allgemeinen pathologischen Histologie. Lehmann, Handatlanten Bd. XXII, 1903. — **E r d h e i m**, 1. Üb. Hypophysengangsgeschwülste und Hirncholestatome. Sitzungsber. der mathem.-naturwissenschaftl. Klasse der Kaiserl. Akad. der Wissensch. Wien Bd. 113, Abt. III, 1904. 2. Üb. einen neuen Fall von Hypophysengangsgeschwulst. Ztbl. f. allgem. Path. u. path. Anat. Bd. XVII. — **G l a e s e r**, Untersuchungen üb. Cholestatome und ihre Ergebnisse für die Lehre von der Entstehung der Geschwülste. Virch. Arch. Bd. 122. — **G u t k i n**, **E s t h e r**, Das meningeale Cholesteatom. I.-Diss. Freiburg 1905. — **H ö h l**, Üb. einen Fall von Endothelioma cysticum der Hirnbasis. Vortr. in der medizin. Gesellsch. zu Chemnitz, Sitz. v. 14. I. 1903. Münch. med. Wschr. 1903, I, S. 309. — **R i b b e r t**, Geschwulstlehre 1904. — **S c h o l z**, Einige Bemerkungen über das meningeale Cholesteatom im Anschluß an einen Fall von Cholesteatom des III. Ventrikels. Virch. Arch. Bd. 184.

XVIII.

Kritisches zur Melanogenese.

Von

Dr. Meirovsky in Köln a. Rh.

Im ersten Heft des 198. Bandes dieses Archivs hat **A l f r e d J a e g e r** meine Monographie über den Ursprung des melanotischen Pigments der Haut und des Auges einer Kritik unterzogen, die eine ungenaue, einseitige und falsche Darstellung meiner Befunde enthält. Dieser Umstand veranlaßt mich, auf die Ausführungen **J a e g e r s** näher einzugehen.

I.

P y r e n o i d e K e r n s u b s t a n z .

Um die allmäßliche Entstehung des melanotischen Pigments zu untersuchen, habe ich blasse Hautstellen durch Belichtung mit einer an chemischen Strahlen reichen Lichtquelle, z. B. mit der Finsenlampe oder mit dem Sonnenlicht, zur Pigmentbildung angeregt und diese bis zu dem erreichbaren Höhepunkt getrieben. Bei einem solchen Verfahren mußte es möglich sein, die Zellveränderungen zu studieren, die eine nicht oder nur wenig pigmentierte Haut durchmachen mußte, bis sie ihre maximale Leistungsfähigkeit zur Melaninbildung erreicht hat. Dabei bin ich, wie sich aus meinen ersten Veröffentlichungen ergibt, *u n a b h ä n g i g v o n R ö s s l e*, zu dem Schluß gekommen, daß der Pigmentbildung eine Vermehrung und Ausstoßung derjenigen Kernsubstanz vorangeht, die wir gemeinhin als Nukleolarsubstanz bezeichnen. Als ich im Herbst 1907 **E u g e n A l b r e c h t** einige Wochen, nachdem er sich

auf der Dresdener Naturforscherversammlung gegen die Beteiligung des Kerns an der Melanogenese ausgesprochen hatte, meine Präparate vorlegte, erklärte er mir, er sei jetzt voll und ganz davon überzeugt, daß der objektive Inhalt meiner Befunde und die Deutung, die ich ihnen gegeben habe, richtig seien. Er wendete sich jedoch mit großem Nachdruck gegen meine Bezeichnung „Nukleolarsubstanz“ aus Gründen, die in meiner Monographie im achten Kapitel aufs ausführlichste angeführt sind, und er schlug mir die Einführung des Ausdrückes „pyrenoide Substanz“ vor. Seite 109 meiner Monographie ist zu lesen: „Aus diesem Dilemma hat mir Eugen Albrecht mit seinem Vorschlage geholfen, unsere rote Kernsubstanz zunächst als „pyrenoide Substanz“ zu bezeichnen. Damit ist ausgedrückt, daß wir es mit einer Substanz zu tun haben, die färberisch dieselbe Reaktion zeigt wie das Pyrenin (= Plastin = Nukleolarmasse), ohne daß damit die Natur dieses Kernmaterials als ausschließlich aus Nukleolarsubstanz bestehend präjudiziert wird.“ Was macht Jäger aus dieser Darstellung? Er schreibt: „Er (Meirowsky) bezeichnet sie als pyrenoide — wohl richtiger pyrenoide — Substanz, weil sie eine große Affinität zu dem rot färbenden Pyrenin besitzt.“ Aus dieser Bemerkung geht hervor, daß Jäger sagen will, die pyrenoide Kernsubstanz sei eine pyroninähnliche Substanz. Diese Auffassung hat natürlich mit meiner Bezeichnung „pyrenoide Substanz“ nichts zu tun, wie aus der vorangegangenen ganzen Darstellung hervorgeht.

II.

Die Pigmentbildung in belichteten Hautstückchen.

Jäger berichtet (S. 84), daß ich meine Befunde im wesentlichen an Hautstückchen erhoben habe, die zum Zwecke der Pigmenterzeugung mit Finsenlicht vorbehandelt waren. „Nun ist es eine bekannte Erscheinung, daß derartige Wirkungen nicht nur eine Farbstoffspeicherung in den Zellen zeitigen, sondern auch Hyperämie, Exsudation und schließlich Nekrose des Gewebes hervorrufen. Voilà tout! Wir haben hier im Sinne Goldschmidts lebhaft funktionierende Gewebszellen, die auf der Basis des entzündlichen Vorganges im Vorstadium, um nicht zu sagen, im Beginn der Degeneration stehen.“ „Von der Basis der eben geschilderten, fermentativ synthetischen Pigmentgenese aus werden wir uns zwanglos vorstellen können, daß die Finsenbestrahlung mit den von ihr ausgelösten entzündlichen Vorgängen jene spezifische Alteration des Zellchemismus in die Wege leitet, von der das melanogene Ferment seinen Ausgang nimmt.“

Nach der Darstellung Jägers gibt es also in der belichteten Haut keine Pigmentbildung ohne gleichzeitige Auslösung entzündlicher Vorgänge. Diese Auffassung ist falsch. In meiner Arbeit: „Untersuchungen über die Wirkungen des Finsenlichtes auf die normale und tätowierte Haut des Menschen“, Monatsh. f. prakt. Dermatol., 42. Bd. 1906, habe ich nachgewiesen, daß unmittelbar nach der Belichtung herausgeschnittene Hautstückchen in der Kutis

keine Veränderungen, im Epithel dagegen gut erhaltene Zellgrenzen und vor allem eine reichliche Neubildung von Pigment zeigen. Die Bildung des Pigments tritt also ein, bevor es zu entzündlichen Erscheinungen kommt. Bekanntlich hat nämlich Finsen, um die Absorption der chemischen Strahlen durch das Blut zu verhindern, das Druckglas in sein Instrumentarium eingeführt, mit dessen Hilfe es gelingt, die Haut beliebig lange anämisch zu machen. Es findet also während des ganzen Vorganges der Belichtung eine Kompression der Blutgefäße statt. Da nun eingewendet werden kann, daß eine Bewegung des Patienten oder des Apparates diese Verhältnisse verschiebt, habe ich während meiner Breslauer Assistententätigkeit vom Körper losgelöste Haut eines Lupuspatienten mit der Quarzlampe belichtet und, wie ich in der Festschrift für den Physiologen L. Herrmann ausgeführt habe, in einem Falle unmittelbar nach der Belichtung eine deutliche Braunfärbung der belichteten Stelle erzielt, während die zur Kontrolle mit schwarzem Papier abgedeckten Stellen unverändert blieben. Die mikroskopische Untersuchung ergab eine Vermehrung des Pigments in den belichteten Partien. Eine nochmalsige Publikation ist alsdann in der Frankfurter Ztschr. f. Pathol. (2. Bd. Hft. 4) erfolgt. Diese Beobachtung, sowie das von mir entdeckte Phänomen der Pigmentbildung in der vom Körper losgelösten Haut zeigen mit voller Eindeutigkeit, daß bei der Bildung des Pigments in der Epidermis die Zirkulation ohne Bedeutung ist.

Jäger ist im Irrtum, wenn er behauptet, ich hätte meine Befunde im wesentlichen an Hautstückchen erhoben, die der Wirkung des Finsenlichtes ausgesetzt waren. Daß die Zellen nach der Finsenbelichtung zugrunde gehen, spricht nicht dagegen, daß sie auf dem Wege, den sie von der gerade beginnenden Einwirkung des Lichtes bis zu ihrer vollständigen Vernichtung durchlaufen müssen, auch ein Stadium durchmachen, in dessen Verlauf die Pigmentbildung vor sich geht. Dieselben Erscheinungen fand ich nämlich auch in der menschlichen Haut, die nach Ablauf der Wirkung der chemischen Strahlen, nämlich bei der Regeneration der Epidermis, nach der Finsenbestrahlung exzidiert war, also an einem Objekt, an dem nicht Erscheinungen der Degeneration, sondern der Regeneration vorhanden sind. (Siehe fünfter Beitrag z. Pigmentfrage: Über d. Pigmentierungsvorgang, bei d. Regen. d. Epidermis nach d. Finsenbestrahlung usw.) Monatsh. f. prakt. Dermatol. 1907 Bd. 44.) Dieselben Beobachtungen sind bei der Belichtung der Kaninchenhaut mit Sonnenstrahlen, bei welcher die Zellen nicht vernichtet werden, gemacht worden (Heilmich, exp. Beitrag z. Genese d. Epidermispigments, Monatsh. f. prakt. Dermatol. Bd. 45, 1907), ferner bei embryonaler Haut (Monographie S. 87).

Ich werde weiter zeigen, in welcher Weise Herr Jäger an meinen Ausführungen Kritik übt. Seite 85: „Im übrigen zeigen einige der von Meirowksy mitgegebenen Bilder ganz eklatant, daß das Erscheinen der pyronoiden (!) Substanz und des Melanins räumlich und damit auch kausal ganz unabhängig voneinander erfolgt. In Fig. 50 veranschaulicht er die Pigment-

bildung in der Nasenhaut eines Katzenfötus. Man sieht hier in den tiefsten Lagen der Epidermis das Pigment, ohne daß pyronoide (!) Substanz — mit Ausnahme der Nucleoli — vorhanden wäre. In den oberen Schichten ist sie aber außerordentlich reichlich, da wo die Zellen *n i e m a l s* Melaninfarbstoff führen. Der Autor gibt a. a. O. selbst an, daß in den höheren Epidermislagen Pigment normaliter nicht vorkommt: „In der Veterinärhistologie eine sehr bekannte Erscheinung. Wo bleibt hier, frage ich, die Umwandlung der reichen pyronoiden Massen zu Melaninpigment?“

Ich antworte: Die Melaninbildung bleibt nicht aus, sondern tritt prompt in den oberen Schichten der Epidermis ein. Fig. 50 stellt nämlich die beginnende, Fig. 51 die vollendete Pigmentbildung in einem und demselben Schnitt aus einer embryonalen Katzenschnauze dar. Das Vorhandensein von Pigment in den oberen Lagen der Epidermis ist bei diesem Objekt ein normales Vorkommen, das jedem Histologen bekannt ist. Das Gegenteil habe ich in diesem Zusammenhange nirgends behauptet. Diese Dinge habe ich ausführlich S. 87/88 meiner Monographie beschrieben.

Ich will den Leser nicht durch weitere Einzelheiten ermüden. Wer aufmerksam die Darstellung Jägers mit meinen eigenen vergleicht, dem wird noch eine ganze Reihe von unrichtigen Angaben auffallen.

III.

Über fermentative Pigmentbildung.

Wie aus meinen Darlegungen hervorging (Kap. 10 u. 11 der Monogr.), ist die Vermehrung und der Austritt pyrenoider Substanz aus dem Kern ein Prozeß, der für die Pigmentbildung nicht spezifisch ist. Ich habe deshalb angenommen, daß zu der pyrenoiden Substanz ein Plus, nämlich ein Ferment, eine Oxydase hinzukommen müsse, die sie in Pigment umwandelt. Diese Theorie baute sich auf den Untersuchungen von Bertraud, Gessard, v. Fürth und Jerusalem, v. Fürth und Schneider, Gessard und Dewitz, Przibram, Neuberg, Primavera, Werndl und auf dem von mir entdeckten Phänomen der Pigmentbildung in vom Körper losgelöster Haut auf. Nun ist auch Jäger zu dem Schluß gekommen, daß das Suprarenin nicht spezifisch für die Melaninbildung ist, sondern erst durch das Hinzukommen eines Ferments zu Melanin wird. Vor Erscheinen der Jägerschen Arbeit habe ich außerdem den experimentellen Beweis erbracht, daß in der Haut Fermente vorhanden sind, die auf Adrenalin bzw. Epirenan oxydierend einwirken (Ztbl. f. allgem. Path. XX. Bd., 1909). Ich muß nun die Tatsache konstatieren, daß Jäger meine Bemerkung, daß gleiche Substanzen unter anderen Bedingungen auch zu anderen Endprodukten führen, mit einem von mir kurz angeführten grobchemischen Beispiel in ausschließlichen Zusammenhang bringt und dabei verschweigt, daß ich der Beteiligung von Fermenten an der Pigmentbildung ein ganzes Kapitel gewidmet habe. Wer überhaupt die Darstellung Jägers über die fermentative Pigmententstehung liest,

hat den Eindruck, daß es sich um eine ureigene Entdeckung des Autors handelt, während er doch, wie alle andern Forscher, auf den Schultern seiner zahlreichen Vorarbeiter steht und im speziellen nur die grundlegenden Versuche Neubergs nachgemacht hat. Nur ein prinzipieller Unterschied besteht zwischen Jäger und den anderen Verfechtern der Lehre von der fermentativen Pigmentbildung. v. Fürth und Jerusalem haben sich sehr vorsichtig ausgedrückt: „Die chemische Untersuchung des Hippomelanins hat keine Tatsache zutage gefördert, welche mit der durch zahlreiche biologische Tatsachen gestützten Hypothese einer fermentativen Bildung von Melanin durch Einwirkung von Tyrosinase auf zyklische, aus dem Eiweißmolekül stammende Komplexe unvereinbar wäre.“ Und nachdrücklichst verlangt Neuberg die größte Zurückhaltung in der Beurteilung der Frage, ob das Suprarenin die Muttersubstanz des Pigments sei. Trotz der großen Ähnlichkeit des natürlichen und künstlichen Melanins sei jede Schlußfolgerung bezüglich der Identität beider verfrüht, solange die chemische Struktur der Melanine nicht aufgeklärt und ein hierauf gegründeter Vergleich der Pigmente nicht möglich ist. Für Jäger dagegen ist die Suprareninfernenthypothese keine Theorie mehr. „Der Melaninfarbstoff ist demnach ein aus spezifischer enzymatischer Wirkung hervorgegangenes Oxydationsprodukt des Suprarenins.“ Zu einer mit solch apodiktischer Sicherheit ausgesprochenen Behauptung hätte Jäger nur ein Recht gehabt, wenn er die Forderung Neubergs und anderer erfüllt hätte, nämlich überall da, wo Melanin gebildet wird, auch das Suprarenin nachzuweisen und vor allem die chemische Identität des künstlichen Melaninfarbstoffes mit dem natürlichen Melanin zu beweisen. Jäger hat jedoch keinerlei Versuche gemacht, seine Behauptungen nach dieser Richtung hin zu stützen, und wir haben daher allen Grund, sie nur als eine Hypothese zu betrachten.

Schließlich möchte ich das Verhältnis Eugen Albrechts zu meinen Arbeiten und zur Pigmentfrage klarstellen. Jäger behauptet: „Albrecht kann also Meirowsky gegenüber nur von einer gewissen Bedeutung der pyronoiden (!) Substanzen im Zelleben gesprochen haben, aber nichts weiter.“ In der Tat hat Eugen Albrecht bis zum Herbst 1907 daran festgehalten, daß die Annahme einer Beteiligung des Kerns an der Melaninogenese unrichtig sei, und er hat dieser Überzeugung auf der Dresdener Naturforscherversammlung Ausdruck gegeben. Als ich Eugen Albrecht einige Wochen nach dieser Versammlung meine Präparate demonstrierte, die er auf das eingehendste geprüft hat, hat er, wie bereits ausgeführt, den objektiven Inhalt und die Deutung meiner Befunde anerkannt. Er war es (S. 109 meiner Monographie), der mich davon überzeugte, daß meine bisherige Auffassung, es handle sich bei der Vermehrung und dem Austritt der Kermassen um Nukleolarsubstanz, falsch war, und er war es, der die Einführung der Bezeichnung jener Massen als „pyrenoide Substanz“ vorgeschlagen hat. Das alles habe ich ausführlich und deutlich beschrieben. Als ich dann Eugen Albrecht acht Tage vor seinem Tode das von mir entdeckte Phänomen der postmortalen Pigmentbildung demonstrierte, erklärte er mir, er müsse

jetzt auch seine gegen Rössle und Hertwig ausgesprochene Anschauung dahin revidieren, daß die braunen Massen, in die sich das postmortale aus dem Kernzerfall hervorgegangene Myelin verwandelt, echtes melanotisches Pigment darstellen können. Aber selbst wenn ich Eugen Albrecht nicht auf meiner Seite haben würde, so kann doch die Richtigkeit oder Unrichtigkeit meiner Befunde lediglich durch eine eingehende Nachprüfung entschieden werden.

Zum Schluß möchte ich mit wenigen Worten darauf hinweisen, daß Jäger seinen Lehrer Eugen Albrecht falsch verstanden hat.

Nach Jäger vertritt Eugen Albrecht die Anschauung, daß die pyrenoide Kernsubstanz ein fettverwandter Stoff ist, und „mit der Fett natur der pyrenoiden (!) Substanz schaltet diese für die Melanin genese aus. Ich habe oben dargelegt, wie dieses Pigment sich scharf charakterisiert als Eiweißfarbstoff, und damit ist eine Überbrückung der Kluft nicht mehr möglich“ (S. 83). Jäger sagt also, das hebe ich noch mals hervor: die pyrenoide Substanz, an deren Bildung in allererster Reihe die Nukleolen beteiligt sind, ist ein Fettkörper, aus dem nie und nimmer ein Eiweißfarbstoff gebildet werden kann. Aus den Untersuchungen von Miescher, Hammersten und Kossel über die chemische Zusammensetzung des Kerns, aus Kossels Schema vom Zerfall der Nukleoproteide geht aber hervor, daß Kern und Nukleolus Körper mit einem überwiegenden Gehalt an Eiweißstoffen darstellen. Ich weise darauf hin, daß Eugen Albrecht stets nur von den myelogenen Substanzen in der Oberfläche des Kerns und des Nukleolus und der „Zystotagmen“ gesprochen hat, und daß er weit davon entfernt gewesen ist, deren Eiweißgehalt zu leugnen. Da echtes Myelin in der Epidermis nicht vorkommt (Claribel Cone, Z. Kenntn. d. Zellveränderungen d. norm. u. pathol. Epidermis d. Menschen, Frankf. Ztschr. f. Pathol. Bd. 1 Hft. 1 S. 79), konnte es sich, wenn Jäger recht hätte, bei den Vorstufen des Pigments nur um einen Fettkörper handeln. Alle meine Bemühungen, die Fett natur der pyrenoiden Kernsubstanz zu beweisen, sind mißglückt, was ich in der Frankf. Ztschr. f. Path. mitgeteilt habe (Bd. 2 Hft. 4 S. 446).

Hätte Jaeger mit seiner Auffassung über die Fett natur der pyrenoiden Substanz recht, so wäre es ja unmöglich, diese Substanz in alkoholfixierten Zelloidinpräparaten so scharf und so eindeutig nachzuweisen, wie es in den Abbildungen meiner Monographie geschehen ist. Dieses Moment allein beweist schon den Eiweißgehalt der pyrenoiden Substanz, die daher auch die Mutter substanz eines Eiweißfarbstoffes sein kann.