

**Fig. 2.** Härtung und Färbung wie bei Fig. 1. Zwei nebeneinanderliegende Riesenzenellen von Langhanschem Typus, die randständigen Kerne von ungleicher Größe, ungleich dicke Exoplasmazone (*c*) am Rande mit reichlichen Vakuolen (*h*). Zentral gelegene Gruppe von Zentralkörperchen (*f*) mit zugehöriger Sphäre (*f*), umgeben von deutlich radiär gestreiftem Endoplasma (*d*).

---

## XXVI.

### Die Melanose der Kälber.

Ein Beitrag zum Krebsproblem.

(Aus der bakteriologischen Abteilung der Farbwerke zu Höchst a. M.)

Von

Dr. Alfred Jaeger, Frankfurt a. M.

(Hierzu Taf. VI.)

---

Der in der Veterinärpathologie als Melanose der Kälber bezeichnete Prozeß hat bisher einer näheren wissenschaftlichen Untersuchung noch nicht unterlegen. Offenbar reihte man die Affektion, und zwar zunächst mit einer gewissen Berechtigung, den übrigen melanotischen Prozessen an, über deren Wesen man ja noch völlig im unklaren war. Das galt sowohl hinsichtlich der Melaningenese an sich wie für ihre häufige Begleiterscheinung: die Melanosarkomatose, bzw. Karzinomatose.

Die Erforschung der Melanosarkomatose der Schimmelpferde hat uns einen gesicherten Einblick in diese Fragen gegeben. In meinen Arbeiten über „Die Melanosarkome der Schimmelpferde“ und „Die Entstehung des Melaninfarbstoffs“ — Virch. Arch. Bd. 198 — konnte ich einmal den Nachweis führen, daß die Melaninproduktion gewissermaßen eine Sekretionsleistung des Zellplasmas darstellt. Es liegt ihr eine spezifische, enzymatische Komponente des Zellstoffwechsels — das melanogene Ferment — zugrunde, das im Zytoplasma Suprarenin in einen schwarzen Farbstoff oxydativ umwandelt. Der Eiweißkomplex, der der Ferment-Suprareninbildung dient, schaltet damit aus dem funktionellen Verbande des Zelleibes aus. Er lagert nunmehr dem Protoplasma als funktionslose Masse ein und rundet sich auf Grund seiner zähflüssigen Beschaffenheit zur Pigmentkugel ab. Zu der gleichen Inanspruchnahme des Suprarenins für die Entstehung des Melanins ist dann später auch Neuberg<sup>1)</sup> auf Grund rein chemischer Forschung gelangt.

Des andern konnte ich zeigen, wie speziell die Bindegewebsszelle bei dieser aktiven Melaninabscheidung einen chemischen Prozeß leistet, der für ihre stoffliche Zellorganisation, für ihre entwicklungsgeschichtliche Differenzierung atypisch ist. Nur ektodermale Elemente sind physiologisch zur Melaninproduktion befähigt. Dagegen erfahren die Mesenchymzellen in ihrem organogenetischen Werdegang keine stoffliche Einstellung zur Melaninbereitung<sup>2)</sup>. Sie entwickeln vielmehr diese Fähigkeit erst pathologischerweise als atypische Funktion. Das geschieht speziell bei der Melanosarkomatose der Schimmelpferde im Bereich der Unterhaut

<sup>1)</sup> Zeitschrift für Krebsforschung, Bd. 8.

<sup>2)</sup> Die sog. „Chromatophoren“ können, wie ich in den oben genannten Arbeiten darlegte, nur als Zellen aufgefaßt werden, die verschiedenartiges Pigment aufgenommen haben.

ganz bestimmter Prädilektionsstellen der Körperdecke unter der Wirkung eines gesteigerten Melaninstoffwechsels, der sich an diesen Orten kompensatorisch infolge der im Alter der Tiere ablaufenden Depigmentierung fast des gesamten Hautkleides vollzieht. Das pigmentfähige Material, das sonst der Organismus für die gesamte Körperdecke zur Verfügung stellt, findet nunmehr lediglich im Bereich eines kleinen Bruchteils derselben seinen funktionellen Ausweg.

Für die Bindegewebszelle bedeutet also ihr Melaninstoffwechsel eine funktionelle Entartung. Im Gefolge und wegen dieser Abartung ihrer spezifischen Zellfunktion werden dann die vorher normalen Fibroblasten zu selbständig wuchernden Tumorzellen, zu Melanosarkomzellen<sup>1)</sup>. Sie müssen zu selbständiger Wucherung übergehen, weil es ein der Zelle inhärentes Gesetz ist, daß eine stoffliche Verschiebung in der Molekulärstruktur ihres spezifischen Funktionskerns — also jenes Zelleiweißkomplexes, der die jeder Zellart spezifische Funktion leistet — gewissermaßen in chemischem Reflex auf fermentativem Wege den Proliferationskern<sup>2)</sup> der Zelle aktiviert und so eine selbständige Wucherung derselben bedingt. Ich habe dieses Wachstumsprinzip in seinen wirksamen stofflichen Faktoren in meiner in der Zeitschrift für Krebsforschung, Bd. 9, erschienenen Arbeit: „Der Ursachenkomplex der organotypen Tumorenengenese“ sowohl für die selbständige Zellwucherung der Organogenese<sup>3)</sup> wie für die Geschwulst — die Krebsentwicklung ganz allgemein einheitlich ableiten können<sup>4)</sup>. Ich nahm dort auch Stellung zu den biologischen Bedingungen, die in der Humanpathologie den atypischen Melaninstoffwechsel von normalen Bindegewebszellen einleiten und damit deren sarkomatöse Umwandlung bewirken.

In der genannten Arbeit vermochte ich den Nachweis zu führen, wie sämtliche Erscheinungen, die uns bisher die Geschwulst-, die Krebsforschung erbracht hat, sich restlos in der gegebenen Deutung des Tumorenproblems erklären. Nur ein Prozeß begegnete mir auf meiner Umschau, der sich scheinbar in den Rahmen dieser Erkenntnis nicht einfügte, und der damit für die Krebsätiologie, wie ich sie glaubte gefunden zu haben, eine große Bedeutung gewann: Die Melanose der Kälber. Es handelt sich hier um einen melanotischen Prozeß, bei dem besonders in der Unterhaut, in Lunge und Leber die Zellen anormalerweise eine aktive Melaninproduktion leisten und dabei doch nicht einer proliferativen Entartung zu Tumorzellen anheimfallen. Nach meiner Auffassung mußten diesem Vorgange ganz besondere Verhältnisse zugrunde liegen, worauf auch schon der Umstand hinwies, daß diese Melanose schon bei ganz jugendlichen Tieren, die kaum erst geboren waren, zur Beobachtung kam. In der Tat bestätigte sich diese Vermutung bei der Untersuchung des Prozesses.

Die Melanose der Kälber kommt lediglich bei der Fleischbeschau zur Konstaterung. Klinische Erscheinungen machen sich bei solchen Tieren in keiner Weise bemerkbar. Auch bei der Obduktion weist nichts darauf hin, daß die melanotischen Veränderungen im Organismus irgendwelche krankhaften Zustände auslösen.

Es bietet sich das normale Bild, nur daß einmal die sonst gelbweiße Unterhaut in ihrer ganzen Tiefe über größere oder kleinere Flächen hin mehr oder weniger schwarz verfärbt ist. Eine gesetzmäßige Lokalisation dieser melanotischen Bezirke macht sich nicht bemerkbar. Sie kommen in allen Teilen der Körperdecke vor und können sich hier bis zum halben Umfang des Hautkleides ausbreiten. Ihre Abgrenzung vollzieht sich in ganz unregelmäßiger Linie, teils in allmählichem Übergang zur normalweißen Umgebung, teils in scharfem Farbenkontrast. Ein charakteristisches Bild, auf das ich jetzt schon besonders aufmerksam mache, entsteht dadurch,

<sup>1)</sup> Deswegen erkranken alle Schimmelpferde mit veränderlichem Schimmelhaar im Alter an Melanosarkomatose.

<sup>2)</sup> Das ist die stoffliche Basis im Zellchemismus, deren Wirken die Zellteilung bedingt.

<sup>3)</sup> Das ist die zweite, die organotypische Wachstumsperiode der embryonalen Entwicklung.

<sup>4)</sup> Vgl. dazu meine Darlegung der Virchowschen Lehre in „Rückblicke“ Bd. 200, S. 1.

daß sich in den bald heller, bald dunkler schwarz verfärbten Unterhautpartien allenthalben ein feines Geäst von stärkeren und zarten Zweigen verbreitet, die durch ihre intensiv schwarze Färbung auffallen. Es sind, wie man mit der Lupe erkennen kann, meistenteils die Nervenbahnen, die durch ihre Melaninpigmentierung so deutlich hervortreten.

An dem Prozeß sind lediglich das außerordentlich dicht gefügte Corium, das bei den Kälbern eine Dicke bis zu 1 cm erreicht, und das sehr lockere Stratum subcutaneum beteiligt. Die Oberhaut zeigt ihre normale Beschaffenheit. Von den 7 Fällen, die mir zur Verfügung standen, hatten nur zwei Tiere an ihrer Körperdecke, die im übrigen weiß war, schwarze Abzeichen. Aber diese entsprachen auch nicht einmal in ihrer örtlichen Verbreitung den melanotischen Bezirken in der Unterhaut. Die anderen Tiere waren teils braun-, teils gelb- und rotfleckig gezeichnet. Die Oberhautpigmentierung spielt also bei dem Prozeß offensichtlich gar keine Rolle.

Übereinstimmend war in allen von mir untersuchten Fällen das lockere Unterhautbindegewebe, das die unmittelbar der Haut anliegende Parotis umhüllt und zwischen deren Läppchen hineinzieht, aufs intensivste von der Pigmentierung betroffen. Die Melanose der Parotisgegend scheint sich ausnahmslos, also ganz gesetzmäßig zu entwickeln.

Einen sehr eigenartigen Befund bieten die Lungen. Die Rinderlunge ist wie die Schaflunge durch ihre ausgesprochene Felderung, durch ihre scharf hervortretende Aufteilung in die einzelnen Lungenläppchen gekennzeichnet, zwischen denen relativ breite Bindegewebsstraßen gradlinig dahinziehen. Genau dieser Anordnung entsprechend erfolgt auch die Ausbreitung der Melanose in der Lunge (s. Taf. VI). Ihre Pleuraoberfläche läßt ein Bild nach Art eines Schachbretts erkennen, indem — allerdings in wirrem Durcheinander — tiefschwarz verfärbte Lungenläppchen in scharfer Grenzlinie sich gegen völlig normale Parenchymfelder spitz- und stumpfwinklig abkanten. Andere Lungenläppchen zeigen eine schwächere Pigmentierung, so daß die rosa Eigenfarbe des Organs noch mehr oder weniger zur Geltung kommt. Aber gleichviel, ob der melanotische Prozeß im Parenchym hier eine geringere, dort eine intensivere Ausbildung erfahren hat: charakteristisch ist überall für sein Auftreten, daß die Ausbreitung der einzelnen Herde genau an den Raum der einzelnen Lungenläppchen gebunden ist. Niemals finden sich melanotische Bezirke, die etwa nach Art von pneumonischen Herden Teile von zusammenliegenden Lungenläppchen in rundlicher Abgrenzung umfassen. Einheitlich beschränken sie sich in ihrer Entwicklung auf die räumliche Verbreitung der einzelnen Lobuli, indem sich z. B. oftmals ein melanotischer Herd in Form eines langen, spitzen Keils, wie ihn die Lungenläppchen bei ihrer kantigen Aneinanderlagerung bilden, zwischen völlig normalem Parenchym hineinerstreckt, dabei scharf und gradlinig abgegrenzt durch die interlobulären Bindegewebsstraßen. Die letzteren selbst sind charakteristischerweise stets frei von der schwärzlichen Verfärbung. Dieses Bild kommt sowohl an der Pleuraoberfläche wie in der Tiefe der Lunge mit aller Deutlichkeit zum Ausdruck. Die Pleura selbst ist in den melanotischen Prozeß nicht mit einbezogen. Hepatisationsherde, Verdichtungen des Lungengewebes fehlen vollkommen. Physikalisch gleichen die melanotischen Lungenläppchen ganz und gar den normalen. In einem Falle von sehr vorgeschrittenener Lungenmelanose fand ich in den sonst normalen Bronchialdrüsen kleine, schwärzlich verfärbte Herde.

In ähnlicher Weise wie die Lunge ist die Leber der betroffenen Tiere verändert. Auch hier treten im Organ allenthalben die melanotischen Herde auf, nur daß sie sich vorzugsweise flächenförmig unter dem Peritonealüberzug entwickeln. Dieser selbst bleibt unbeteiligt. Auch zeigen die Herde in der Leber immer eine unregelmäßige, mehr oder weniger rundliche Abgrenzung. In der Masse des Parenchyms selbst erscheinen sie vielfach in kleinsten Flecken versprengt. Ich begegnete ihnen hier aber auch im Rauminhalt einer Haselnuß. Eine Anlehnung in der Ausbreitung der melanotischen Bezirke an den Läppchenaufbau der Leber, nach dem Muster in den Lungen, kommt also nicht zustande. Eine Verdichtung des pigmentierten Lebergewebes macht sich in keiner Weise bemerkbar. Es fehlt, abgesehen von der Melanose, jegliche pathologische Veränderung: wie in den Lungen und der Unterhaut.

Auch die R ü c k e n m a r k s h ä u t e werden fast stets in den melanotischen Prozeß mit einbezogen. All das lockere Gewebe der Arachnoidea und Pia ist tiefschwarz verfärbt, weniger das der Dura. Jegliche Andeutung einer tumormäßigen Veränderung fehlt. Auf Querschnitten des Rückenmarks sieht man die weiße Substanz in scharfer Grenzlinie von ihrer melanotischen Hülle umgeben, die auch die vordere Fissur in ihrer ganzen Tiefe erfüllt. Am intensivsten ist das Ende des Wirbelkanals betroffen. Nach dem Gehirn zu klingt der Prozeß allmählich ab. Die Gehirnhäute selbst fand ich stets frei von dem Melaninpigment.

Diese Veränderungen begegnen einem in den meisten Fällen von Melanose der Kälber. Bei allen von mir untersuchten 7 Tieren wies die Unterhaut den melanotischen Prozeß auf. Außerdem waren in 4 Fällen Lungen und Leber zugleich pigmentiert; in einem Falle blieb die Lunge, in zwei anderen die Leber unbeteiligt. Die Melanose der Rückenmarkshäute wurde fünfmal beobachtet, davon dreimal nur im Anfangsstadium. Es scheint also, daß Unterhaut und Lungen vorzugsweise der Melanose unterliegen.

In drei Fällen war der Prozeß ziemlich weit vorgeschritten. Hier fand ich melanotische Verfärbungen auch an der Außen- wie Innenfläche der Trachea vor, in direkter Berührung mit dem Knorpel, desgleichen unter der Schleimhaut des Ösophagus. Ferner wies das retroperitoneale lockere Bindegewebe längs der großen Gefäßstämme strich- und fleckweise melanotische Veränderungen auf. In einem Falle waren z. B. die Nebennieren und das Ganglion coeliacum in das schwarze Gewebe vollkommen eingebettet. Auch waren einzelne periphere Nervenbahnen, wie der N. cruralis und N. ischiadicus, melanotisch verfärbt. In noch größerer Ausbreitung ist mir der Prozeß nicht zu Gesicht gekommen. Aber in der Literatur sind Fälle niedergelegt, wo z. B. auch die Körpermuskulatur, das Knochensystem, die Hirnhäute umfangreich, zum Teil fleckweise, zum Teil einheitlich tief melanotisch verfärbt waren, bei sonst völlig normalem Gefüge.

Außer bei Kälbern wird diese Melanose in ganz der gleichen Art noch bei S c h a f e n beobachtet, in seltenen Fällen auch beim e r w a c h s e n e n Rind. Bei diesem begegnete ich einmal dem Prozeß in Unterhaut und Lungen. In der Literatur ist über solche Fälle bisher nicht berichtet worden. Doch konnte ich sein vereinzeltes Vorkommen beim ausgewachsenen Rind bei meinen Umfragen unter den Sanitätstierärzten an den Schlachthöfen feststellen. Die zunächst überraschende Tatsache, daß der Prozeß fast nur bei ganz jungen Tieren, nur selten beim volljährigen Rind angetroffen wird, erklärt sich sehr einfach aus dem Umstand, daß die Rinderaufzuchten zu einem sehr großen Teile schon im Alter von durchschnittlich 3 bis 4 Wochen, eben als Kälber, geschlachtet werden. Ein hoher Prozentsatz melanotischer Tiere wird damit für die Befunderhebung am erwachsenen Rind ausgeschaltet. Auf diese Erklärung weist auch das Vorkommen der Melanose bei den Schafen hin. Hier gelangen fast nur vollreife Tiere zur Schlachtung, und demzufolge findet man hier nur bei solchen die Melanose, umgekehrt wie bei der Gattung Bos. Im übrigen bemerke ich, daß sich die Melanose bei Kälbern wie Schafen überhaupt relativ selten entwickelt.

**M i k r o s k o p i s c h e B e s c h r e i b u n g.** Zur Technik erwähne ich, daß ich zur Einbettung der sehr spröden und bis 1 cm dicken Haut die kombinierte Zelloidin-Paraffinmethode verwandte, die mir die Anfertigung von 5  $\mu$  Schnitten ermöglichte. Zur Färbung erwies sich Hämalaun am vorteilhaftesten. Die Schnitte wurden damit überfärbt, dann mehrere Stunden lang gewässert. Auf diese Weise erzielte ich eine sehr distinkte Kerndarstellung und ein sehr klares Hervortreten des Pigments in den blassen Zelleibern. Mit Hämatoxylin gefärbte Präparate boten bei weitem nicht dieses scharfe Bild. Angeschlossen wurde eine leichte van Gieson-Färbung, wonach wiederum vorsichtig ausgewaschen wurde, um eine möglichst schwache Rotfärbung des Bindegewebes zu bewirken. Die Depigmentierung der Schnitte geschah durch Chlor in statu nascendi in der Weise, wie ich es in meiner Arbeit über die Melanosarkomatose der Schimmel-pferde, Virch. Arch. Bd. 198, angegeben habe.

Ich will zunächst wieder die Unterhautveränderungen in die Betrachtung einführen. Dabei wird es zweckdienlich sein, auch kurz die normalen Verhältnisse zu streifen, da sie gegenüber denen beim Menschen einzelne Abweichungen aufweisen. Die Haut des Kalbes, wie des Rindes überhaupt, kennzeichnet sich durch die außerordentliche Dickenentwicklung ihres Coriums, das eine Dicke bis zu 1 cm erreichen kann. Es baut sich auf aus relativ starken, kollagenen Gewebsbündeln, die sich nach allen Richtungen aufs engste durchflechten und so dem Ganzen ein sehr festes Gefüge geben: die Lederhaut. Zwischen und in den Bindegewebsbündeln, die sich im einzelnen wieder in parallel verlaufende Stränge kollagener Substanz aufschließen, sind in regelmäßigen relativ weiten Abständen schmale, dunkle Bindegewebskerne gelagert. Größere, mehr ovale und chromatinärmerne Kerne, wie sie das locker gefügte Bindegewebe, das Stützgewebe kennzeichnen und die sowohl als Fibroblasten wie Endothelien angesprochen werden können, kommen hier nicht vor. Lymphkapillaren fehlen also diesem derben Gefüge der Lederhaut beim Rinde. Hier und da wird das Flechtwerk von schmalen, mehr gradlinig gerichteten Gefäß- und Nervenstraßen durchzogen, die durch ihren größeren Kernreichtum aus der Umgebung scharf hervortreten (s. Taf. VI, Fig. 3). In dem obersten Teile des Coriums, in dem die dicht gedrängten Haarbälge und die Talgdrüsen eingebettet sind, lockert sich sein Gewebe beträchtlich auf, so daß jener Gegensatz, der sich in der ganzen Tiefe zwischen dem Bindegewebe der Gefäßstraßen und dem umgebenden kollagenen Flechtwerk geltend macht, hier schwindet. Die Lymphgefäßbündel in diesem obersten Streifen des Coriums geräumige, länglichovale Erweiterungen, die gewissermaßen als Lymphsinus in regelmäßiger Anordnung den Haarwurzeln und Talgdrüsen dazwischen gelagert sind (s. Taf. VI, Fig. 5). Man erkennt deutlich, besonders in der Reihe der Schnitte, den Übergang, den Anschluß der Lymphsinus an die Lymphgefäßbündel, die in die Tiefe ziehen. Vielfach beherbergen sie in ihrem Binnenraum eine äußerst fein granulierte und, nach dem histologischen Bilde zu urteilen, sehr dünnflüssige Masse, eben Lymphe. Schweißdrüsen besitzen die Rinder hier nicht: die Lymphsinus nehmen ihren Raum ein. Ob die letzteren auch funktionell für das Fehlen der erstenen einen gewissen Ersatz bedeuten, muß dahingestellt bleiben. Ich habe in der Literatur keine diesbezüglichen Angaben finden können. Man könnte sich vorstellen, daß Ausgangsstoffe durch die Lymphsinus ihren Ausweg finden und an die Lymphe abgeführt werden.

An das Corium schließt sich in der Tiefe in ziemlich scharfer Abgrenzung das Stratum subcutaneum, dessen Bindegewebsbündel mehr in der Fläche, parallel zur Oberhaut verlaufen, und die beträchtlich lockerer angeordnet sind wie in der Hauptmasse des Coriums.

Dieses gegensätzliche Verhalten im Gewebsaufbau des Coriums und des Stratum subcutaneum übt nun auch seine Rückwirkung auf die Art des Auftretens des melanotischen Prozesses aus. Im Corium, abgesehen von seinem obersten Teile mit Haarbälgen, Lymphsinus und Talgdrüsen, zeigen sich die melaninproduzierenden Zellen lediglich im Verlaufe der Nerven- und Gefäßbahnen, in mehr oder weniger dichter Anordnung. Dagegen sind die Fibroblasten, die dem eng gefügten kollagenen Flechtwerk, dem „Eigengewebe“ des Coriums angehören,

niemals melaninhaltig. Auf diese Weise treten die geschwärzten Gefäß- und Nervenstraßen in dem sonst unveränderten Bilde des Coriums ausgeprägt hervor. Sie waren schon bei makroskopischer Betrachtung in der Lederhaut vereinzelt als jene schwarzen Äste zu erkennen. Es handelte sich da um größere Gefäß- und Nervenbahnen. Die Masse ihrer kleinen Verzweigungen muß natürlich dem Corium, mit dem bloßen Auge betrachtet, eine diffuse Schwarzfärbung geben. Aber ich betone, daß das Eigengewebe des Coriums, d. h. die Fibroblasten des dicht gefügten kollagenen Flechtwerks, an dem melanotischen Prozesse nicht beteiligt ist.

Eine ganz charakteristische Verbreitung zeigen die Pigmentzellen auch in den Nerven- und Gefäßbahnen selbst. Sie sind in Längsschnitten derselben, sobald sie sich in größerer Anzahl vorfinden, stets in Strängen angeordnet, die dem Verlauf der Lymphgefäß, bzw. der feinen Venen entsprechen. Das veranschaulichen auch sehr deutlich Querschnitte von großen Gefäßstraßen, in denen die Anordnung von Arterie, Venen, Lymphgefäßen und Nerven und deren gegenseitige Abtrennung durch Bindegewebe klar zu übersehen ist. Den mittleren großen Raum nimmt dann gewöhnlich die Arterie mit ihrer reichlichen bindegewebigen Umgebung ein. In diese sind an einigen Punkten der Peripherie eine Anzahl<sup>1)</sup> sehr zartwandiger Gefäße eingebettet, an denen man bei der Kleinheit des Objekts nicht entscheiden kann, ob es Venen oder Lymphgefäß sind. Aber gerade auf die Wandzellen dieser Gefäße beschränkt sich das Auftreten des Melanins (s. Taf. VI, Fig. 3). Die Stützzellen der Gefäßstraßen sind niemals an der Pigmentierung beteiligt.

Örtlich noch ausgeprägter zeigt sich an diesen Stellen die Melanose der Perineuralscheiden der Nervenbahnen. Die Nerven werden einheitlich von einer scharf gezogenen schwarzen Linie, Membran, begrenzt, die schon die feinsten Nervenverzweigungen in aller Deutlichkeit hervortreten läßt. Die melaninproduzierenden Zellen legen sich direkt dem Nervenfaserbündel an, während nach außen ihre bindegewebige Nachbarschaft wieder frei von Pigment ist (Taf. VI, Fig. 4). Also auch hier sind es wieder Endothelien, und zwar die Elemente der perineurale Lymphe scheiden, die der Melaninpigmentierung unterliegen.

In dem obersten Teile des Coriums ist bedeutsamerweise vielfach auch das W and e n d o - t h e l der beschriebenen Lymphe in Melaninproduktion begriffen, wobei sich gelegentlich die melanotischen Zellen bis in die anschließenden engen Lymphbahnen verfolgen lassen (s. Taf. VI, Fig. 5). Im Gegensatz zu der ganzen tieferen Partie des Coriums, wo das Pigment nur in den Zellen der Gefäß- und Nervenbahnen vorkommt, nicht aber in der Masse der Fibroblasten des kollagenen Flechtwerks, des Eigengewebes des Coriums — treten hier neben den in Strängen angeordneten Pigmentzellen auch im freien Bindegewebe, unabhängig von Gefäß- und Nervenstraßen, melaninhaltige Zellen auf. Dabei ist zu berücksichtigen, daß das Bindegewebe hier seinen systematischen Aufbau zu einem geordneten Flechtwerk, wie es die ganzen tieferen Teile des Coriums kennzeichnet, verloren hat. Es bildet nur noch ein lockeres Stützgewebe, in das Haarbälge, Talgdrüsen, Lymphsinus, Gefäße und Nerven eingebettet sind, und das selbstverständlich auch Lymphkapillaren aufzuweisen hat. Welcher Art die Pigmentzellen sind, ob Fibroblasten oder Endothelien, läßt sich natürlich an diesem Ort nicht mit Sicherheit sagen. Sie haben wohl, wie man im halb entpigmentierten Präparat, wo das Melanin sich noch als gelbe Fleckchen, Punkte bemerkbar macht sehr gut erkennen kann, ovale, chromatinarme, fein bestäubte Kerne. Aber dieses Bild zeigen hier im lockeren Bindegewebe auch die Fibroblasten.

Das Gleiche gilt für das l o c k e r aufgebaute S t r a t u m s u b c u t a n e u m. Auch hier finden sich in der Masse des kollagenen Gewebes allenthalben Pigmentzellen, im Gegensatz zu den darüber gelagerten Coriumschichten. Gleichwohl tritt aber die Melanose der Lymphgefäß wie besonders der Perineuralscheiden der Nerven stark in den Vordergrund. Im Verlaufe der Gefäßstraßen befinden sich die schmalen Stränge der Lymphbahnen in dichtester Melaninpigmentierung, wobei vereinzelt zwischen den pigmentierten Zellen ein deutliches Lumen zur

<sup>1)</sup> Auf eine Arterie kommen ja in der feineren Gefäßverbreitung immer 2 bis 3 Venen, bzw. Lymphgefäß.

Geltung kommt. Die dicken Nervenbündel sind in ihrer ganzen Verbreitung von einer geschlossenen schwarzen Hülle umgeben, die die Perineuralscheide aufs deutlichste zum Ausdruck bringt (s. Taf. VI, Fig. 4). Die Verbreitung der Nervenbahnen erfährt auf diese Weise eine überaus instruktive Veranschaulichung.

Außerhalb der Zellen habe ich in der Unterhaut wie auch in der Lunge, Leber usw. niemals das Melaninpigment nachweisen können.

Die Oberhaut bietet den normalen Befund. In den von mir untersuchten melanotischen Hautstückchen war sie oftmals nicht pigmentiert — weißgefleckte Tiere —, während das angrenzende Stratum subpapillare des Coriums eine intensive Melaninproduktion aufwies. Aber auch dort, wo die Retezellen melaninhaltig waren, fanden sich keinerlei Anzeichen, die als ein „Abfließen“ des Pigments von der Oberhaut in die Tiefe hätten aufgefaßt werden können.

In den Lungen beschränkt sich der melanotische Prozeß scharf gezeichnet auf das Parenchym. Nur die Zellen innerhalb der Lungenläppchen, die die alveolare Endverbreitung der Alveolengänge und Infundibula umfassen, unterliegen der Pigmentierung. Das interlobuläre Bindegewebe führt kein Melanin. (s. Taf. VI, Fig. 2) Dieser Gegensatz tritt um so deutlicher hervor, als in der Lunge von Kalb und Schaf das interlobuläre Bindegewebe sehr reichlich entwickelt ist und in breiten, graden Straßen dahinzieht. Auf diese Weise kommt eine scharfe Trennung zwischen dem interlobulären Stützgewebe und dem in den Lungenläppchen zusammengefügten Alveolarenparenchym zustande. Allenthalben sieht man in dem letzteren zwischen den Alveolen, wo die Kapillaren verlaufen, melaninhaltige Zellen. Die Alveolarepithelien kommen hierfür nicht in Betracht. Niemals begegnete ich Pigmentzellen, die die direkte Abgrenzung des Binnenraums der Alveolen bildeten. Wohl sind hier und da die Pigmentzellen der Alveolarwandung unmittelbar angelagert. Aber man kann doch immer noch zwischen ihnen und dem Alveolenlumen die zarte Grenzmembran nachweisen. Auch in Flächenschnitten der Alveolarwandung, die ja das Epithel sehr deutlich zum Ausdruck bringen, fand ich niemals Melanin vor. Die Pigmentzellen können also nur als Elemente der Kapillarwände aufgefaßt werden, da sich Bindegewebe an dem Aufbau der alveolären Endverbreitung des Bronchialbaums innerhalb der Lungenläppchen nicht mehr beteiligt. Die Alveolensepten setzen sich lediglich zusammen aus der respiratorischen Epithelmembran, elastischen Fasern und dem Blut- und Lymphkapillarnetz. Ich habe diese histologischen Verhältnisse speziell für die Kälberlunge nachgeprüft und weder nach dem Bielschowsky'schen Verfahren noch nach dem von Ribbert-Mallory innerhalb des Parenchyms der Lungenläppchen kollagene Fasern nachweisen können.

Ein auffälliges Bild gewährt die peripherische Abgrenzung der Lungenläppchen. Sie wird von einer zusammenhängenden schwarzen Linie, einer Membran, gebildet, die noch dem Parenchym angehört und deren einzelne Zellen sich nach dem Innenraum des Läppchens zu an interalveolare Pigmentzellen anschließen. Nach außen gegen das anliegende interlobuläre Stützgewebe, das ja pigmentfrei ist, ist die schwarze Linie in gradem Verlaufe scharf abgegrenzt. Den gleich scharfen Abschluß haben die melanotischen Lungenläppchen gegen die Pleura. Deren Elemente sind stets frei von Melanin. Da, wo sich vereinzelt in den interlobulären Bindegewebsstraßen Pigmentzellen vorfinden, sind sie immer, wie im Corium, in Strängen angeordnet. Bisweilen macht sich zwischen ihnen eine zarte Lichtung bemerkbar.

Der Melaninpigmentierung unterliegt also einzlig und allein, abgesehen von einzelnen interlobulären Lymphgefäßen, das alveolare Parenchym der Lungenläppchen. Bei starker Melanose bildet dann das letztere ein einheitlich intensiv schwarz verfärbtes Netz. Noch größere Geltung erlangt der melanotische Prozeß in atelektatischen Parenchymteilen, die sich in den Lungen der erst wenige Tage alten Kälber noch ziemlich häufig finden. Das Lungengewebe zeigt hier eine geschlossene Schwarzfärbung. Entpigmentiert man melanotische Lungensechritte, so erhält man das normale Gewebsgefüge: nirgends eine Einlagerung, ein Plus an Zellen.

In der Leber tritt die eigenartige, örtliche Beschränkung des melanotischen Prozesses auf bindegewebefreie Gewebsparten nicht mit der Deutlichkeit in Erscheinung wie in der Lunge,

da an dem Organaufbau der Kälberleber nur wenig Bindegewebe beteiligt ist. Es findet sich nur an den peripheren Winkelstellen der Leberläppchen in Form von zackigen Figuren. Mit ihren Breitflächen gehen die Leberläppchen unmittelbar ineinander über. Dieses interlobuläre Bindegewebe ist nun auch in der Leber im wesentlichen frei von Pigmentzellen. Wo sich solche vorfinden, sind sie in Strängen angeordnet und weisen mit dieser Lagerung auf Gefäßendothelien hin. In der Masse des eigentlichen Parenchyms kommen sie allenthalben zwischen den Leberzellen in regelloser Verbreitung vor, bald vereinzelt zerstreut, bald in größerer Zahl fleckweise die Leberläppchen durchsetzend. Vielfach nehmen diese melanotischen Herde den Raum von mehreren Acini ein; bis 9 konnte ich ihrer zählen. Dabei hält sich der Prozeß nicht an die Grenzen der Leberläppchen. Der einzelne Herd kann sich über zusammenliegende Abschnitte benachbarter Acini erstrecken. Zu den Zentralvenen hat das Auftreten des Pigments keine Beziehung. Die Pigmentkügelchen sind hier außer in längsovaler auch in zackiger Form zusammengelagert, die den Kupfferschen Sternzellen, besser Flügelzellen, entspricht. Auch kantige Pigmentfiguren treten vielfach auf, indem das Melanin in schmalem, in seiner Mitte fast rechtwinklig geknicktem Saum sich um eine Kante einer Leberzelle, bzw. um einen Teil von deren Peripherie herumlegt. Die Leberzellen selbst sind immer frei von Melanin. Entpigmentiert man die melanotischen Herde, so bietet sich auch hier wieder das normale Organgefüge.

Eine starke Entwicklung erfährt der melanotische Prozeß an der Oberfläche der Leber, unmittelbar unter dem peritonealen Überzuge. Zwischen diesem und dem Leberparenchym verbreiten sich die Pigmentzellen in dichter Lagerung, zum Teil in einfacher, zum Teil in doppelter Schicht, so daß sie, in ihrer Anordnung rekonstruiert, in flächenförmigen Herden der Leberoberfläche aufliegen. Die Peritonealzellen selbst führen niemals Melanin. Dagegen ist die Abgrenzung der melanotischen Bezirke nach der Tiefe, nach dem Parenchym zu vielfach nicht scharf gezogen, indem hier Pigmentzellen im direkten Anschluß an den subperitonealen Herd auch zwischen den Leberepithelien der oberflächlich gelegenen Leberläppchen in mehr oder weniger großer Zahl auftreten. Die subperitonealen Pigmentzellen zeigen nach halb ausgeführter Entpigmentierung, wo die Melaninkügelchen nur noch als gelbe Schatten erscheinen, relativ große, ovale, chromatinarme Kerne.

An den Rückenmarkshäuten ist das Gewebe der Pia bei weitem am intensivsten betroffen. Hier liegen die Pigmentzellen in der lockeren Grundsubstanz relativ nahe beieinander, so daß die Pialscheide, bei schwacher Vergrößerung betrachtet, wie ein dicht schwarzgesprengelter Saum das Rückenmark umgibt. Auch in der vorderen Fissur finden sich die melanotischen Elemente. In halb entpigmentierten Präparaten gewahrt man in ihnen einen überall gleichartig gestalteten Kern: längsoval und arm an Chromatin, das sehr fein verteilt ist.

Ein interessantes Bild gewährt der subdurale Lymphraum. Dieser ist sowohl in seiner pialen wie duralen Begrenzung von einer zarten, einheitlich tief schwarzen Linie umschlossen, die sich bei stärkerer Vergrößerung in eng aneinandergefügte Pigmentzellen auflöst. Der Binnenraum der Lymphscheide führt ziemlich viel freien Farbstoff in Form kleiner, geometrischer Kügelchen. Das durale Gewebe zeigt die melanotischen Elemente weit weniger. Immerhin kommen in jedem Schnitt eine ganze Anzahl von ihnen vor. Aber da, wo sie auftreten, zeigen sie in ihrem längsovalen, chromatinarmen Kern einen deutlichen Gegensatz zu den kleinen, schmalen, dunklen Fibroblastenkernen des sehnigen Duragewebes. Das restlos entpigmentierte Präparat bietet keine Abweichung von der Norm. Es ist das normale Bild der Rückenmarkshäute. Im Rückenmark selbst kommen keine Pigmentzellen vor.

Von andern pigmentierten Gewebsteilen habe ich noch retroperitoneales Bindegewebe vom Plexus solaris und von der Nebennierenhumhüllung untersuchen können, des weiteren die Wand des Ösophagus und der Trachea.

Im retroperitonealen Gewebe sind die melaninhaltigen Zellen allenthalben zerstreut, ohne daß man hier entscheiden könnte, ob man es mit endothelialen Elementen oder Fibroblasten zu tun hat. In dem lockeren Gewebe gleichen sich beide außerordentlich. Freies Pigment ist hier nicht vorhanden.

In der Wand des *Ösophagus* fand sich die Melanose in der Submukosa. Aber auch hier boten die Pigmentzellen, wie in der Umgebung der Nebennieren, des Plexus solaris, keinerlei Merkmale, daß man sie, sei es als Endothelien, sei es als Bindegewebzellen hätte ansprechen können. Die Muskularis war frei von Melanin. Nur vereinzelt habe ich hier an den Gefäßdurchbruchstellen Pigmentzellen gefunden, die bei geeigneter Schnittrichtung zum feinen Gefäßstrang angeordnet waren.

Eine überraschende, überaus instruktive Veranschaulichung des Wesens dieses melanotischen Prozesses kommt in der *Trachea* zustande. Hier ist die Melaninproduktion auf jene Zellen beschränkt, die eng aneinandergefügt dem hyalinen Knorpelgewebe direkt anliegen, während sie sich in dem lockeren Gewebe der Submukosa nur vereinzelt vorfinden. Man erkennt dies besonders klar in Flächenschnitten, die von der Horizontale eine Spur abweichen. Der etwas schräge Verlauf der Schnittrichtung läßt dabei die einzelnen Schichten der Trachealwand in beträchtlicher Breite erscheinen, so daß auch sehr dünne, in sich abgeschlossene Wandanteile noch in relativ großem Durchmesser zur Geltung kommen. So ist dies der Fall bei jener dünnen, endothelialen Zellschicht, die sich dem Knorpel direkt anschließt und nach der anderen Seite sich in das Gewebe der Submukosa fortsetzt. In Querschnitten prägt sie sich naturgemäß nur wenig aus. In den sehr flachen Schrägschnitten erkennt man zahlreiche, ziemlich dicht gedrängt liegende Kerne, die auffallend groß, längsoval sind und ein spärliches, sehr fein verteiltes Chromatin aufweisen (s. Taf. VI, Fig. 6). So sind alle Zellen in dieser Schicht einheitlich gestaltet. Kollagene Fasern kommen zwischen ihnen nicht vor. Alle diese eng aneinander gelagerten Elemente, die einen ausgeprägt endothelialen Charakter haben, sind nun durchgängig auf das intensivste pigmentiert. Und zwar führen sie das Melanin in einer sorgfältig geordneten Lagerung, wie ich es bei meinen Untersuchungen über die verschiedenen melanotischen Prozesse noch nie in den Melaninzellen angetroffen habe: Kügelchen liegen neben Kügelchen, eins dicht neben dem andern, aber deutlich getrennt. Es ist das anschaulichste Bild von Zellen, die mit Sekretkügelchen vollgestopft sind. Der Kern der Zellen, bzw. sein Chromatin zeigt keinerlei Beziehungen zu dem Auftreten des Melanins. Die Chromatinlagerung ist überall eine einheitliche. Nirgends sind in diesen selten klaren Bildern Andeutungen vorhanden, die als eine Chromatinumlagerung oder ein Austreten von Chromatin in den Zelleib anzusprechen wären. Ich bemerke dies ausdrücklich in Rücksicht auf die von Rössle und Meirowsky aufgestellte, von mir aber bereits widerlegte Hypothese von der Herkunft des Melanins von dem Kernehchromatin. Auch die zackigen Formen der Zellen kommen unter der Pigmentierung des Zelleibes aufs deutlichste zum Ausdruck. Nach allen Richtungen sieht man vom Zellzentrum um den Kern herum die kurzen, gedrungenen Zellausläufer sich erstrecken, die mit denen von Nachbarzellen ineinander greifen. An der Knorpel- bzw. Submukosagrenze bricht die Pigmentierung in scharfer Linie ab. Die wenigen Pigmentzellen der Submukosa bieten in ihrem Gewebsmilieu kein charakteristisches Bild, wie es auch in der Submukosa des Ösophagus und im retroperitonealen Gewebe der Fall war.

#### Deutung des Prozesses.

Um gesicherte Grundlagen für eine Erkenntnis der Melanose der Kälber zu gewinnen, hat unsere Fragestellung nach zwei Richtungen zu gehen. Einmal steht die Art der Pigmentzellen zur Erörterung. Die andere Frage betrifft das Wesen ihrer Melaninproduktion: ob diese eine zellartfreie Leistung darstellt und so die Zelle zur Entartung ihrer spezifischen Funktion gebracht hat oder ob sie in ihrer stofflichen, zellulären Basis organogenetisch der Zellorganisation gegeben, also angeboren ist. Denn diese beiden letzteren Momente sind es, die nach der von mir gegebenen Erklärung der Tumorengene (Ztschr. f. Krebsforschung Bd. 9) darüber entscheiden, ob speziell eine Pigmentzelle proliferativ entartet und so zur Tumorzelle wird oder nicht.

Bei der näheren Bestimmung der pathologischen, melaninproduzierenden Elemente handelt es sich, um gleich in medias res zu treten, um die Frage: Bindegewebszelle oder Endothelzelle. Andere Zellen kommen nicht in Betracht. In der Haut ist der Prozeß lediglich auf Corium und Stratum subcutaneum beschränkt. Die Oberhaut bleibt völlig unbeteiligt. In den inneren Organen, wie Lunge, Leber, sind die Parenchymzellen stets frei von Melaninpigment. Elemente des Zwischengewebes führen hier das Melanin. Und daß diese keine metastatisch verschleppten Zellen vorstellen, zeigen die histologischen Bilder auf das eindeutigste. Auch darüber kann kein Zweifel bestehen, daß das Melanin von den Pigmentzellen selbst produziert wird. Es bieten sich keinerlei Anhaltspunkte für eine sekundäre Aufnahme von mit dem Lymphstrom fortgespülten Melaninkügelchen. Fürs erste dürfte hier eine Entscheidung als unmöglich erscheinen, da beide Zellarten: ein Fibroblast und eine Wandzelle der Lymphkapillaren wenigstens im lockeren Bindegewebe, im Gegensatze zu dem derben, sehnigen Gewebe, sich außerordentlich gleichen. Immerhin gibt uns das Auftreten des melanotischen Prozesses, die Art seiner Lokalisation, eine Reihe von Kriterien an die Hand, die uns, wie wir sehen werden, ein sicheres Urteil über diese Frage gewinnen lassen.

In der Unterhaut fällt zunächst an den vielen Nervenbahnen die außerordentlich verbreitete und intensive Melaninpigmentierung der perineuralen Lymphscheiden auf. Ihre direkte bindegewebige Nachbarschaft erweist sich stets frei von Pigment. Hier steht es also außer Zweifel, daß es tatsächlich Lymphendothelien sind, die der Pigmentierung unterliegen. Die gleiche Einsicht vermittelt auch jene vielfach strangförmige Anordnung der Pigmentzellen zu feinen Gefäßbahnen, die bisweilen einen Binnenraum gerade angedeutet erkennen lassen. Daß es sich hier speziell um kleinste Lymphgefäß handelt, zeigen jene Gefäßstraßen, die von dem lockeren Stratum subcutaneum aus das dicht gefügte, bis 1 cm dicke Corium baumartig verzweigt durchdringen, während in dem scheinigen Gewebe der weiten Maschen dieses Netzwerkes keine Gefäße auftreten. Auf Querschnitten solcher Gefäßstraßen, besonders der größeren, bietet sich immer wieder das gleiche Bild, daß zwei, drei Pigmentzellen zu kleinstem Kreise angeordnet an zwei oder drei Stellen dicht neben Nerven- und Venenbahnen liegen. Dagegen bleiben die melanotischen Elemente in dem Zwischengewebe zwischen der die Mitte einnehmenden einen Arterie und den an mehreren Punkten der Peripherie verteilten Gefäßen und Nerven aus. Die örtliche Verteilung der Pigmentzellen ist also scharf gezeichnet. Eventuell könnten es hier noch Venenendothelien sein. Aber damit sind die anderen Befunde unvereinbar.

Einen gesicherten Beweis für die lymphendothiale Natur jener Pigmentzellenstränge erbringen die im obersten Teile des Coriums aus den Lymphgefäßen hervorgehenden kleinen Lymphsinus, deren Wandzellen vielfach pigmentiert sind. Bisweilen lassen sich die Pigmentzellen der Sinuswand in der Reihe der Schnitte im direkten Zusammenhang bis in das anschließende feine Lymphgefäß verfolgen.

Nicht eindeutig ist die lymphendotheliale Natur bei den zahlreichen Melaninzellen, die vereinzelt zerstreut das lockere Gewebe des Stratum subcutaneum durchsetzen. Die Masse der durcheinanderliegenden pigmentierten und nicht pigmentierten Zellen hat, abgesehen von ihrem Farbstoff, eine gleichförmige Beschaffenheit. Einen Einblick, einen Rückschluß auf das Wesen dieser farbstoffführenden Elemente gewährt aber das Verhalten des darüber gelagerten Coriums. Hier weisen die Bindegewebszellen, die mit ihren stark entwickelten kollagenen Bündeln in systematisch gefügtem Aufbau die Maschen zwischen den Gefäßstraßen ausfüllen, niemals Melanin auf. Kapillare Gefäß- und Nervenverzweigungen sind in diesem derben Lederhautgewebe nicht vorhanden, bis auf jene Gefäß- und Nervensträßen, die das Corium lediglich durchdringen. Und auf deren Lymphbahnen ist die Melanose des Coriums ausnahmslos beschränkt. Die Bindegewebszellen scheiden also hier im charakteristischen Gefüge des Coriums offensichtlich für den Pigmentierungsprozeß aus.

Zu dem analogen Resultat gelangen wir bei der kritischen Betrachtung der Lungenmelanose, die, wie wir sahen, eine sehr eigenartige Gestaltung aufweist. Der Pigmentierungsprozeß greift hier lediglich im Parenchym der Lungenläppchen Platz und ist an deren Grenze gegen die breiten, interlobulären Bindegewebsstraßen in scharfer Linie abgeschlossen. An dem Aufbau der bronchialen Endverzweigungen — des alveolären Lungenparenchyms — zu den einzelnen Lungenläppchen nimmt aber Bindegewebe s. str. keinen Anteil. Das findet in der Kälberlunge um so deutlicher seinen Ausdruck, als hier das interlobuläre Bindegewebe sehr reichlich entwickelt ist und eine sehr ausgeprägte, gradlinige Abgrenzung der Lungenläppchen durchführt. Das alveolare Parenchym setzt sich nur aus den aus dem respiratorischen Epithel und elastischen Fasern bestehenden Alveolarwandungen und den in, bzw. zwischen ihnen gelegenen Kapillaren zusammen. Ein Stützgewebe mit kollagenen Fasern ermangelt vollkommen. Und doch treten gerade in den Alveolarsepten allenthalben die melaninproduzierenden Zellen auf. Sie können also nur als Gefäßendothelien angesprochen werden, denn entpigmentierte Präparate bieten das normale Gefüge, so daß etwa mit dem Blutstrom eingeschleppte Pigmentzellen nicht in Betracht kommen können. Jedenfalls werden für diese Gefäßmelanose speziell wieder die Lymphkapillaren in Anspruch zu nehmen sein, entsprechend den Befunden, denen wir in der melanotischen Unterhaut begegneten. Es sind also Lymphendothelien, die die Melaninproduktion im eigentlichen Lungenparenchym in so umfangreicher Weise leisten. Andernfalls wäre auch gar nicht einzusehen, daß die breiten, interlobulären Bindegewebszüge so gut wie frei von der Pigmentierung bleiben. Da, wo in diesen an vereinzelten Orten und nur bei vorgesetzter Entwicklung des Prozesses Pigmentzellen auftreten, sind sie bedeutsamerweise in ganz schmalen Strängen angeordnet: ein Hinweis auf ihre Zugehörigkeit zu einer Gefäßwandung.

Das Leberparenchym gewährt in seinem Aufbau für die Beurteilung des melanotischen Prozesses nicht so eindeutige Anhaltspunkte, als daß sich daraus allein die bindegewebige, bzw. endotheliale Natur der Pigmentzellen mit Sicherheit festlegen ließe. Die Gitterfasern, das Stützgerüst der Leberzellbalken im Acinus, sind kollagener Beschaffenheit, und demzufolge werden wohl auch Fibroblasten dem Gefüge der Läppchen selbst angehören. In der histologischen Literatur wird diese Frage offen gehalten. Immerhin ist auch für die Lebermelanoze charakteristisch, daß die Pigmentzellen fast nur wieder dem eigentlichen Parenchym angehören, also nur zwischen den Leberzellbalken auftreten, während sie im interazinösen Bindegewebe fast gänzlich ausbleiben. Des andern erkennen wir in den vielfach zackigen, eigenartig kantigen Formen der melanotischen Elemente zwischen den Leberzellreihen die Kupfferischen Sternzellen wieder, die dem intralobulären Lymphgefäßnetz zuzurechnen sind.

In sehr typischer Weise verbreitet sich dagegen der Pigmentierungsprozeß an der Oberfläche der Leber, wo die melanotischen Herde gerade besonders zahlreich auftreten. Sie sind hier nicht körperlich, d. h. nach allen vier Dimensionen entwickelt, sondern flächenförmig und liegen direkt unter dem peritonealen Überzug. Aber hier weist gerade die Leber sehr umfangreiche Lymphgefäßverbreitungen, Lymphsinus auf, deren Endothelien also wieder der Melanoze anheimgefallen sind. Wir werden daher auch die Pigmentzellen der melanotischen Herde im Innern der Leber auf die gleiche Basis zurückzuführen haben.

Am Rückenmark ist es ganz überwiegend das lockere piale Gewebe, das der Pigmentierung unterliegt: gerade wieder jene Stelle, wo die Lymphkapillaren eine außerordentlich reiche Verbreitung finden. Daß es in der Tat die Lympheendothelien sind, die die Melaninproduktion leisten, beweist eindeutig die intensive Pigmentierung der pialen wie duralen Grenzmembran des subduralen Lymphraums, die hier infolge ihrer schwarzen Verfärbung auf Querschnitten sich als zusammenhängende schwarze Linien von der Umgebung scharf abheben. Des weiteren besteht in dem derben, sehnigen Gewebe der Dura ein ausgesprochener Gegensatz zwischen den ovalen, chromatinarmen, fein bestäubten Kernen der Pigmentzellen, die hier übrigens nur eine geringe Verbreitung haben, und den kleineren, erheblich dunkleren Kernen der Fibroblasten, wie halb entpigmentierte Präparate klar veranschaulichen. Die ersten werden daher jedenfalls als Lympheendothelien anzusprechen sein, die ja überall im Gewebe vorhanden sein müssen.

Besonders scharf gezeichnet trat uns der melanotische Prozeß noch an der Lufttröhre entgegen. Hier ist der Übergang von Submukosa zum Knorpelgewebe auf kleinere und größere Flächen hin einheitlich pigmentiert: das analoge Bild, wie unter dem peritonealen Überzug der Leber. In Flächenschnitten ist eine Pigmentzelle dicht neben der andern gelagert, ohne jedes Zwischengewebe. In Querschnitten sieht man sie in schmalem Saum, der dem Knorpelgewebe direkt

angrenzt, dicht geschlossen beieinander liegen. Die Pigmentzellen weisen das Prototyp eines Endothelkerns auf. In der Tat verlaufen hier auch in der Tiefe der Submukosa an der Grenze gegen den hyalinen Trachealkorpel ausgebreitete Lymphgefäßverzweigungen, deren Wandelemente eine geschlossene endotheliale Zellschicht bilden. Die Melanose der Trachea hat also im histologischen Bilde ein sehr charakteristisches Gepräge: es sind auch hier, scharf gezeichnet, Endothelzellen, die die Melaninproduktion leisten. Unter diesen Umständen werden aber auch die vereinzelt zerstreuten Pigmentzellen in der übrigen Submukosa der Trachea lymphendothelial vorstellen.

Hiernach kann kein Zweifel bestehen, daß es bei der Melanose der Kälber Lymphendothelien sind, die Melanin produzieren und so zur Pigmentzelle werden. Fast an allen Orten des Prozesses gewannen wir hierfür eindeutige Beweismomente, die zugleich die Fibroblasten für die Pigmentierung mit Sicherheit ausschließen ließen. Unter diesen Umständen können wir aber nur annehmen, daß auch an jenen Stellen, wo die Melanose nicht jene charakteristische Gestaltung hinsichtlich des Wesens der Pigmentzellen aufweist — wie im Stratum subcutaneum der Unterhaut, im retroperitonealen Gewebe —, die Pigmentzellen lymphendothelialer Natur sind.

Damit nimmt die Melanose der Kälber unter den übrigen melanotischen Prozessen eine Sonderstellung ein. Aber noch in einer zweiten Richtung wird ihr eine solche gewährleistet. Während die bisher näher untersuchten pathologischen Melaninbildungen einheitlich dem späteren, postembryonalen Leben angehören — abgesehen von abnormen Melaninpigmentierungen des Ektoderms beim Menschen —, finden wir hier den melanotischen Prozeß schon in den ersten Lebenstagen der Tiere vor, und zwar in einem Umfange, daß eine postembryonale Entwicklung als ausgeschlossen anzusehen ist. Die Melanose ist hier also angeboren. So ist auch nur die Tatsache zu verstehen, daß die pathologische Pigmentierung fast nur bei Kälbern gefunden wird, nur vereinzelt bei erwachsenen Tieren. Ein sehr hoher Prozentsatz der Kälber wird geschlachtet. Das Gros der melanotischen Tiere wird damit für die Befunderhebung am erwachsenen Rind ausgeschaltet. Postembryonal erwerben aber eben die Tiere nicht mehr die Melanose.

Haben wir aber die Melanose der Kälber erst einmal als embryonaler Natur erkannt, so können wir sie ursächlich jedenfalls nur zu den entwicklungsgeschichtlichen Vorgängen selbst in Beziehung bringen, zu jener intrazellulären chemischen Differenzierung, die den Werdegang des Organismus bedeutet. Wir können hier bei der Art des Prozesses dessen Auslösung nimmermehr auf Einflüsse von Seiten des Muttertieres her zurückführen, wie z. B. bei kongenitaler Tuberkulose. Die Melanose der Kälber bietet uns keine Erkrankung, keine pathologischen Vorgänge, die das Gewebsgefüge irgendwie beeinträchtigen. Im entpigmentierten Präparat tritt, wie wir sehen, das normale histologische Bild hervor. Nein, es handelt sich hier lediglich um

eine Abartung in der stofflichen Leistungsfähigkeit von Zellen. Die Ursache der Melanose kann demnach nur in dem sich entwickelnden Zellechemismus des Fötus liegen. Die Zellsysteme der drei Keimblätter differenzieren sich im Laufe der Organogenese zu den verschiedensten Zellarten. Das können wir uns nur so vorstellen, daß dem spezifischen Funktionskern<sup>1)</sup> der verschiedenen Zellgruppen sich jeweils neue Atome in ganz bestimmter Konfiguration angliedern, deren Molekül dann einer ganz bestimmten Leistung vorsteht. Eine Ausnahme von diesen gesetzmäßigen Vorgängen, wie sie für die stoffliche Ausbildung der einzelnen Zellarten jeweils typisch sind, machen bei der Melanose der Kälber jene Mesenchymelemente, die sich zu Endothelien entwickeln. Sie erfahren bei ihrer stofflichen endothelialen Differenzierung in mehr oder weniger großem Umfange eine chemische Einstellung zur Melaninproduktion<sup>2)</sup>. Offenbar geschieht dies unter der Wirkung eines atypischen fötalen Gewebsstoffwechsels der betreffenden Körpergegend, da es gerade Endothelien sind, die ja im Gewebsstoffwechsel als Resorptionselemente für die abfließende Lymphe dienen. Bezeichnenderweise sind es stets bestimmte Organe — Unterhaut, Parotis, Lunge, Leber —, die der Melanose anheimfallen. Und in diesen ist es gerade das Parenchym, in dessen Bereich die endothiale Melanose sich entwickelt, nicht im breiten Stützgewebe. Das läßt erkennen, daß gerade das stoffliche Milieu des betreffenden Gewebes für die Melanineinstellung der regionalen Lymphendothelien ursächlich wirken muß<sup>3)</sup>.

Nur auf diesem Wege läßt sich m. E. für die Tatsache ein Verständnis gewinnen, daß die Melanose der Kälber als endothelialer Prozeß den Tieren angeboren ist. Die stoffliche zelluläre Basis der Melaninproduktion, d. h. jenes Molekül, das das melanogene Ferment liefert, stellt

<sup>1)</sup> Das ist die Molekularstruktur jenes Leistungskerns der Zelle, der die für jede Zellart verschiedene Funktion bewirkt.

<sup>2)</sup> Also zur Bildung des melanogenen Ferments, dessen Molekül dann unter oxydativer Bindung mit dem Suprarenin im Zytoplasma das Melanin erzeugt.

<sup>3)</sup> Wie unter dem Einfluß abgeänderter Stoffwechselverhältnisse bestimmter Körpergegenden selbst stofflich vollwertig ausgebildete Zellsysteme nun ihrerseits einer Änderung in ihrem spezifischen Chemismus anheimfallen können, lehrt die Melanosarkomatose der Schimmelpferde. Hier ist es ein exzessiv gesteigerter Melaninstoffwechsel an bestimmten Stellen des Hautkleides, der die Schweißdrüseneipithelien und Fibroblasten dieser Orte zu melaninproduzierenden Zellen umprägt. Bei der Stoffwechselanomalie, die der Melanose der Kälber zugrunde liegt, sind die auslösenden Vorgänge nicht zu überblicken. Es sind die organogenetischen Bildungskräfte, die hier eine Atypie schaffen. Aber die Melanosarkomatose der Schimmelpferde läßt uns im Prinzip einen solchen Vorgang verstehen. In diesem Zusammenhang ist es interessant, daß sowohl bei der Melanosarkomatose der Schimmelpferde wie bei der Melanose der Kälber dem periparotidealen Stützgewebe der Charakter einer stark bevorzugten Prädilektionsstelle für die Entwicklung der Melanose zukommt. Beide Erscheinungen zeigen, daß speziell die Ohrspeicheldrüse in ihrem Gewebschemismus unter gewissen Umständen zu einer Atypie besonders neigt, die für die regionalen Mesenchymelemente, Bindegewebszellen, bzw. Lymphendothelien die Melanose in dem dargelegten Sinne bedingt.

also bei den melanotischen Endothelien das Ergebnis einer organogenetischen Entwicklung vor. Damit ist ausgedrückt, daß die Endothelien schon bei ihrer Differenzierung aus dem Mesenchym ihre stoffliche Einstellung zur Melaninbereitung erhielten. Wir haben es hier nicht mit einem Entartungsvorgang im Zellchemismus zu tun. Die Melaninproduktion der Endothelien bedeutet eine zellart eigene Leistung, insofern sie sich schon bei ihrer Absonderung aus dem Mesenchym, also mit Beginn ihrer physiologischen stofflichen Ausbildung, zu „Pigmentzellen“ differenzierten. Pathologisch ist der Vorgang nur insofern, als die Endothelien normaliter bei ihrer organogenetischen Entwicklung keine stoffliche Einstellung zur Melaninproduktion nehmen.

Wir erkennen hier den Gegensatz zu der Melaninproduktion der Bindegewebszellen. Die Entstehung der Melanosarkomatose der Schimmelpferde zeigt eindeutig, daß für die Fibroblasten der Melaninstoffwechsel zellart fremd ist, und daß sie wegen dieser atypischen Leistung proliferativ entarten, d. h. zur Tumorzelle werden. Sie sind von der Organogenese her zur Melaninbereitung nicht stofflich eingestellt, sie gewinnen die Fähigkeit hierzu erst später unter der Wirkung eines pathologischen Chemismus im Körper, der in seiner Auslösung und seinem Ablauf bei dem Prozeß aufs deutlichste zum Ausdruck kommt. Die Bindegewebszellen entarten also in ihrer spezifischen stofflichen Konstitution. Ihr Charakter wird umgeprägt. Bei der Melanose der Kälber werden dagegen die Endothelien schon von vornherein bei ihrer organogenetischen Entwicklung zu „Pigmentzellen“ geprägt. Damit bedeutet für sie die Melaninproduktion eine zellart eigene Leistung. Mangels einer funktionellen Entartung sehen wir daher auch bei den pigmentproduzierenden Endothelien jegliche Wucherungserscheinungen ausbleiben. Es fehlt die Quelle für jene fermentativen Kräfte, die sich nach meiner Tumoren-Genese aus einem abgetrennten spezifischen Zellchemismus herleiten, und die dann die stoffliche Basis der Wucherungsfähigkeit der Zelle aktivieren.

Die Melanose der Kälber erbringt einen erneuten Beleg für die Richtigkeit meiner Tumoren-, meiner Krebsgenese. Rein theoretisch betrachtet, können hier die Pigmentendothelien nicht zur Tumorzelle werden, weil ihnen die Melaninproduktion — allerdings pathologischerweise — von der Organogenese her gegeben ist. Und der Prozeß bestätigt diese Forderung.

Der Vorgang ist hier ein ähnlicher, wie er sich bei der pathologischen Melaninproduktion der Schweißdrüsenepithelien bei der Melanosarkomatose der Schimmelpferde abspielt. Auch in diesem Falle kommt es zu keiner proliferativen Entartung der Zelle, denn die Schweißdrüsenepithelien sind als Abkömmlinge der Epidermiszellen für diese pigmentären Vorgänge spezifisch eingestellt. Das Ektoderm wird entwicklungschemisch zur Melaninproduktion ausgebildet. Den Schweißdrüsenepithelien gewährt daher ihre relativ spät einsetzende ektodermale Genese in ihrem spezifischen Chemismus eine Molekularstruktur, in der die Fähigkeit zur Me-

laninbereitung gewissermaßen als latente Eigenschaft geblieben ist. Diese wird hier durch den erhöhten Funktionsreiz aktiviert, der sich aus einem kompensatorisch gesteigerten Melaninstoffwechsel folgert. Der letztere setzt infolge der Depigmentierung fast der gesamten Körperdecke primär gerade an den Bezirken ein, in deren Bereich die Schweißdrüseneipithelien dann zur Melaninproduktion übergehen. Auch hier bedingt also die pathologische Melaninsekretion der Zellen keine Entartung ihres spezifischen Chemismus. Demzufolge bleibt auch die Wucherung aus. Hingegen bedeutet für die benachbarten Fibroblasten, — die Entwicklungsgeschichtlich zur Pigmentproduktion nicht eingestellt sind —, der sich in ihnen entwickelnde Melaninstoffwechsel eine Entgleisung ihrer *s p e z i f i s c h e n* Molekularstruktur. Demzufolge müssen sie zu selbständiger Wucherung übergehen, wie ich das in der oben erwähnten Tumorenarbeit des eingehenden begründen konnte. Hier prägt der pathologische Melaninstoffwechsel die Fibroblasten zu Sarkomzellen um. Demzufolge erkranken *alle* im Alter depigmentierten Schimmelpferde einheitlich an Melanosarkomatose. Das Wesen der Kälbermelanose ist, wie wir sahen, ein grundsätzlich anderes.

Ich bin der Meinung, daß es sich auch bei den in der *M e n s c h e n p a t h o - l o g i e* vereinzelt verzeichneten Fällen von abnormen Melaninpigmentierungen der Hirn- und Rückenmarkshäute um Endothelien handelt, denen analog wie bei der Kälbermelanose die Fähigkeit zur Melaninproduktion *a n g e b o r e n* ist. Die Frage, ob die Pigmentzellen als Endothelien anzusprechen waren, ist von den Autoren wohl erörtert, aber nicht entschieden worden. Das war nach Lage des Materials nicht möglich. Die Kälbermelanose bietet das gleiche Bild an Hirn und Rückenmark. Aber die Intensität des Prozesses und seine weite Ausbreitung auch an andern Orten im Organismus lassen nur den einen Schluß zu, daß es allgemein Endothelien sind, die den Pigmentierungsprozeß leisten. Es liegt nahe, diese Ergebnisse auch für die Deutung der aus der menschlichen Pathologie genannten Melanosefälle in Anspruch zu nehmen. Bindegewebszellen, die nachträglich die Fähigkeit zur aktiven Melaninproduktion erworben haben, können es nicht sein, denn dann müßten sie proliferativ entarten, zu Sarkomzellen werden, was nicht der Fall ist. Die Melanosarkomatose der Schimmelpferde läßt über diese unausbleibliche Konsequenz keinen Zweifel. Die Pigmentzellen können dann also nur Fibroblasten vorstellen, die aus Ektodermelementen frei gewordenes und dann mit dem Lymphstrom verschlepptes Melaninpigment aufgenommen haben. Dieser Prozeß liegt ja vielfach bei vereinzelt auftretenden Pigmentzellen vor. Hierzu sind *R i b b e r t s* Chromatophoren zu rechnen, wie ich oben darlegte. Für dieses verschleppte Melaninpigment fehlt aber in den vorliegenden Fällen die Bezugsquelle. Für die melanotischen Gehirnhäute käme eventuell der Augenhintergrund in Betracht. Aber die betreffenden Sektionsfälle haben an der Chorioidea keine Veränderungen ergeben, die jene so reiche Pigmentabfuhr erklären könnten. Auf dem Wege der Ausschließung bleibt also nur die Auffassung dieser Pigmentzellen als Endothelien, die bereits Entwicklungsgeschichtlich in

ihrer stofflichen Differenzierung zur Melaninproduktion eingestellt wurden, d. h. bei den Melanoseprozessen, wo es sich um eine *aktive* Melaninabsonderung in Mesenchymelementen handelt, ohne daß die Zellen hierbei eine tumormäßige Wucherung eingehen. Die Kälbermelanose bietet gewissermaßen das Paradigma eines solchen Vorganges.

Nicht verfehlten möchte ich, nochmals darauf hinzuweisen, wie speziell die Endothelien, die den Lymphsinus unmittelbar an den Trachealknorpeln angehören, die Melanogenese morphologisch geradezu musterhaft veranschaulichen. Ich habe das in keinem andern Falle in solcher Vollkommenheit wiedergefunden. Die großen, ganz flachen Endothelien greifen ungefähr sternförmig unmittelbar ineinander, die großen ovalen, chromatinarmen Kerne bilden das Zentrum des Zelleibs. In diesem liegen die braunschwarzen Pigmentkugelchen, absolut sphärisch, eins neben dem andern, eins so groß wie das andere: das klassische Bild einer sekretgefüllten Zelle. Eine Konfluenz des Melanins, wie es in den Pigmentsarkomzellen so häufig vorkommt, ist hier bei der relativ geringen Intensität des Melaninstoffwechsels ausgeblieben. Die Kerne bieten einheitlich das gleiche Bild. Jede Beziehung zur Melanogenese, wie sie Rößle, Meirowsky glaubten gefunden zu haben, fehlt. Die Pigmentzellbilder lassen sich nur erklären unter Zugrundelegung eines Eiweißsubstrats, in dessen Komplex die Farbstoffproduktion abläuft. Ich vermochte in meiner Arbeit: Die Entstehung des Melaninfarbstoffs, Virch. Arch. Bd. 198, zu zeigen, wie die stoffliche Bindung: melanogenes Ferment-Suprarenin, aus der das Melanin hervorgeht, sich unter Mitbeteiligung von Eiweißkomplexen des lebenden Protoplasmas vollzieht. Diese lagern infolge ihrer Verankerung an die beiden Melaninkomponenten dem Zelleib nunmehr als funktionslose, gleichsam fremde Gebilde ein und runden sich auf Grund ihrer zähflüssigen Beschaffenheit zur Pigmentkugel ab, gleichwie jeder Sekrettropfen, der als solcher aus dem Stoffwechsel der Zelle ausgeschaltet wird.

#### E r g e b n i s s e .

1. Die Melanose der Kälber und Schafe, wie in den vereinzelt vorkommenden Fällen beim erwachsenen Rind, ist den Tieren angeboren.
2. Die Pigmentzellen sind Endothelien der Lymphkapillaren: sie produzieren das Melanin aktiv. Ihre stoffliche Einstellung hierzu haben sie schon im Laufe ihrer organogenetischen Entwicklung aus dem Mesenchym erhalten.
3. Die Melaninproduktion stellt also für diese Endothelien eine zellart *eigene* Leistung vor, keine zellartfremde, die ihre ursprüngliche Differenzierung zur Entgleisung gebracht hätte. Da also keine Entartung des *spezifischen* Zellchemismus vorliegt, bleibt auch die selbständige Zellwucherung aus, die Umprägung zur Tumorzelle.
4. Das Wesen der Kälbermelanose steht im ausgesprochenen Gegensatz zu dem der Melanosarkomatose. Bei letzterer sind es Bindegewebsszellen, die nachträglich, im späteren Leben des Organismus, unter bestimmtem Einfluß eine

stoffliche Einstellung zur Melaninproduktion gewinnen. Durch diese zellart-fremde Leistung entarten sie in ihrem spezifischen Chemismus. Damit wird aber auch ein der Zelle von der Organogenese her inhärentes Gesetz ausgelöst, wonach durch eine molekulare Änderung der spezifischen Zellkonstitution die selbständige Wucherungsfähigkeit der Zelle ausgelöst wird: die Zelle wird durch die primäre Entartung ihres spezifischen Funktionschemismus sekundär zur Tumorzelle.

### Erklärung der Abbildungen auf Taf. VI.

- Fig. 1. Melanose der Kälberlunge. Man erkennt den scharf gezeichneten Läppchenaufbau, zwischen-durch allenthalben tiefschwarze, scharf abgekantete melanotische Lungenläppchen.
- Fig. 2. Lungenläppchen, zum Teil in intensiver Melaninproduktion begriffen. Das interlobuläre Bindegewebe ist frei von Melanin.
- Fig. 3. Melaninführende Gefäß- und Nervenstraße im Querschnitt aus der Tiefe des Coriums.  
*a* die breiten kollagenen Gewebsbündel, die sich nach allen Richtungen aufs engste durchflechten und so die Lederhaut aufbauen. Dieses Eigengewebe des Coriums ist stets frei von Melanin. *b* Arterien. *c* Venen. *d* Lymphgefäß und Nerven, deren Wandelemente das Melanin aufweisen.
- Fig. 4. Drei zusammenliegende Hautnervenäste im Schräg- bzw. Querschnitt aus dem lockeren Stratum subcutaneum. Die perineurale Lymphscheiden sind stark pigmentiert.
- Fig. 5. Lymphsinus aus dem obersten Streifen des Coriums mit zu- und abführendem Lymphgefäß. Die Wandendothelien sind zum großen Teil melaninhaltig.
- Fig. 6. Melaninproduzierende Endothelien der Lymphsinus, die den Trachealknorpeln unmittelbar anliegen. Das gleiche instruktive Bild gewähren die Wandendothelien des subduralen Lymphraumes im Rückenmark.

## XXVII.

### Über die vitale metachromatische Färbung mit Sulforhodamin.

(Aus dem Königl. Institut für experimentelle Therapie und aus dem Georg Speyer-Hause, Frankfurt a. M.)

Von

N. Andrew,  
Vorstand des bakteriologischen Laboratoriums in Kiew.

(Hierzu Taf. VII.)

Als ich auf Veranlassung von Geheimrat Ehrlich über die vitale Färbung der Niere mit Sulforhodamin arbeitete, beobachtete ich bei der histologischen Untersuchung, daß die nach Zener behandelten Nieren sich manchmal nicht nur rosarot, sondern auch violett und blau färbten. Diese Erscheinung veranlaßte mich, die vitale Färbung mit Sulforhodamin genau zu studieren.



Fig.1.

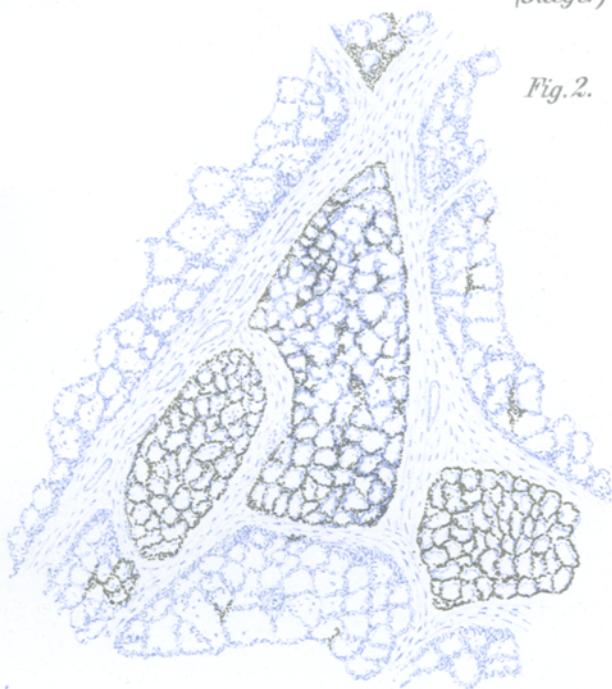


Fig.2.

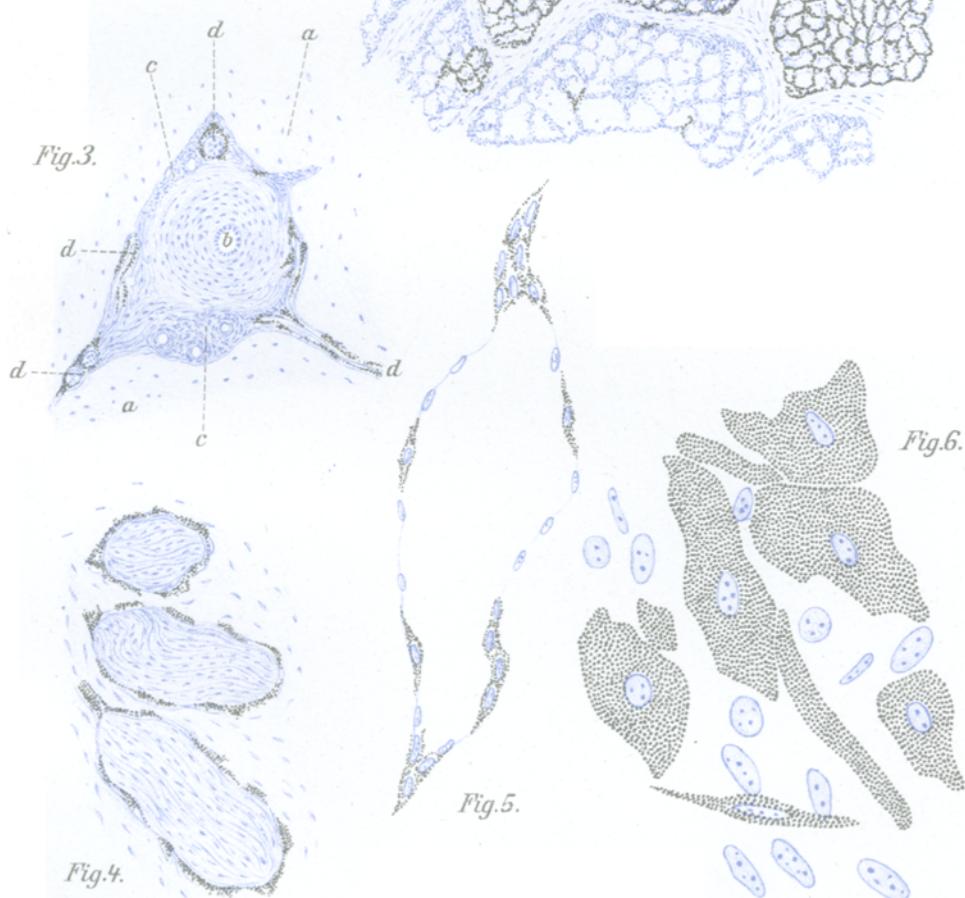


Fig.6.