

6. Das Melanin besteht, wie Nencki und Berdez nachgewiesen haben, zu einem großen Teil aus Atomkomplexen der zyklischen bzw. heterozyklischen Reihe, enthält jedoch auch solche der aliphatischen Reihe.

Um Mißverständnisse zu vermeiden, bemerke ich nochmals ausdrücklich, daß in dieser Zusammenstellung die bei der Untersuchung von Hippomelanin und Melanoidin erhaltenen Ergebnisse nicht berücksichtigt sind.

X.

Pigmentstudien.

Zur Kenntnis des Melanins und des braunen Abnutzungspigments.

(Aus der chem. und anat. Abteil. d. Institutes.)

Von

B. Brahn und M. Schmidtman.

Assistenten am Institut.

I. Melaninuntersuchungen.

Von B. Brahn.

In diesem Heft gibt E. Salkowski ein Verfahren an, nach dem Melanin in größerer Reinheit wie bisher gewonnen werden kann. Nach diesem Verfahren aus menschlichen Geschwülsten hergestelltes Melanin war das Ausgangsmaterial für die folgenden Untersuchungen. Außerdem wurde, der unbeschränkten Mengen wegen, die zur Verfügung standen, das Melanin aus Hornsubstanzen und Eiweißkörpern benutzt, nachdem Aussehen, Elementaranalyse und physikalisches Verhalten die Identität der beiden Melanine in den Grenzen, in denen sich Melanine auch sonst nur gleichen, erwiesen hatte.

Bei der Reinigung des Melanins zeigte sich eine Eigenschaft der frisch gefällten Substanz, die bemerkenswert ist. Das schwach saure Filtrat wurde beim Auswaschen naturgemäß immer heller. In dem Augenblick aber, wo die Waschflüssigkeit genau neutral wurde, wo sich also in ihr, je nach dem Fällungsmittel, Salzsäure oder Schwefelsäure nicht mehr nachweisen ließ, wurde sie plötzlich ziemlich dunkelbraun und behielt diese Farbe auch bei weiterem Waschen bei. Es zeigte sich, daß es sich um eine kolloide Lösung des Melanins in Wasser handelte, aus der die Substanz durch einen Tropfen Säure nach längerem Stehen wieder ausfiel. Auch schon die schwachen Aminosäuren, die bei der Aufspaltung des Eiweißes entstehen, wie Alanin und Leucin, genügten, um nach längerer Zeit aus dieser kolloiden Lösung das Pigment auszufällen. Die kolloide Lösung ist nur aus frisch gefälltem Material herstellbar. Der Nachweis der kolloiden Natur wurde nach dem schon Graham bekannten Prinzip geführt, daß die Diffusionsgeschwindigkeit

in verdünnten Gallerten praktisch dieselbe ist wie bei freier Diffusion. Es wurden also Reagenzgläser zur Hälfte mit 2 % Gelatinegallerte gefüllt und die wässrige Melaninlösung auf die festgewordene Gallerte geschichtet. Zur Kontrolle wurde Kupfersulfatlösung benutzt. Während die Kupfersulfatlösung nach drei Tagen tief in die Gallerte eingedrungen war, war die Grenze der Melaninlösung gegen die Gelatinegallerte unverändert scharf geblieben. Diese Fähigkeit des Melanins, sich kolloidal im Wasser zu lösen, ist vielleicht physiologisch von Wichtigkeit zur Erklärung des Transportes von Farbstoff, der durch Zerfall von Pigmentzellen frei geworden ist. Schwache Säuren, wie die erwähnten Animosäuren, könnten ihn dann wieder ausfällen.

Die Elementaranalyse des Melanins aus menschlichen Tumoren ergab als Mittel: C = 51,92 %, H = 5,21 %, N = 11,03 %, S = 3,42 %, die des Melanoidins aus Hornsubstanz: C = 52,85 %, H = 5,91 %, N = 10,04 %, S = 5,41 %. Die Analysenzahlen der beiden Melaninarten liegen nicht sehr nahe zusammen, wie die folgende Zusammenstellung zeigt, aber auch nicht weiter auseinander wie die bisher bekannten. Zu beachten ist der hohe Schwefelgehalt. Eisen habe ich im menschlichen Melanin nie, im Melanoidin nur einmal in Spuren gefunden. Es folgt hier eine Tabelle der mir aus der Literatur bekannt gewordenen Elementaranalysen der Melanine:

	Pathologisches menschliches Melanin							Normales Pigment der Chordoides		Pigm. der Haare	Hippomelanin				Eig. Präpar. aus Horn- u. Elweißsubstanzen
	Heintz	Dreßler	Bardenneki	Mörner	Brandl u. Pfeiffer	Schmiedeburg	Eigenes Präparat	Scherer	Steber	Steber	Miura	Adler-Herzmark	Rona u. Rießer		
C	53,44	51,42	53,46	55,72	53,83	54,93	51,92	57,54	60,12	56,14	54,50	49,10	55,56	52,85	
H	4,02	4,76	4,03	6,00	4,20	5,11	5,21	5,98	4,81	7,57	5,06	3,03	3,68	5,91	
N	7,10	13,33	10,55	12,30	10,56	9,28	11,03	13,77	10,81	8,50	11,75	10,56	9,90	10,04	
S	—	—	10,67	7,97 u. 5,90	3,63	2,13	3,42	—	—	4,10	2,72	1,17	—	5,41	

Versuche, das Melanin außerhalb des Tierkörpers durch Reduktionsmittel in Melanogen überzuführen, machte Miura¹⁾. Er wandte Zinn bzw. Zink + Salzsäure, Zinkstaub + Natronlauge, Schwefelammoniumlösung, Stokesche Eisenoxydullösung, Traubenzucker in alkalischer Lösung an, aber ohne Erfolg. Auch mir gelang die Reduktion erst nicht, bis ich zu dem von Wislicenus²⁾ angegebenen Verfahren mit aktiviertem Aluminium griff. Aluminiumgrieß wird zunächst mit 10 % iger Natronlauge bis zur lebhaften Wasserstoffentwicklung angeätzt, darauf mit Wasser etwa dreimal nachgewaschen und zu dem noch mit Wasser bedeckten Aluminium eine kleine Menge verdünnter ca. 1 %

¹⁾ Virch. Arch. Bd. 107, S. 250.

²⁾ Journ. f. prakt. Chemie 54, S. 54.

Sublimatlösung gegeben. Nach einigen Sekunden wird wieder mehrmals der auftretende schwarze Schlamm abgespült. Eventuell werden alle Operationen wiederholt. Auf diese Weise frisch hergestelltes Aluminiumamalgam wurde mit der alkalischen Melaninlösung versetzt. Bei sehr starker Wasserstoffentwicklung trat eine starke Erhitzung und Schaumbildung des Gemisches ein, sodaß die Benutzung großer Kolben nötig ist. Allmählich wurde die Melaninlösung heller, zuletzt wurde sie farblos. Wurde die farblose Lösung angesäuert, so gab sie keinen Niederschlag mehr. Mit Oxydationsmitteln wie Eisenchlorid, Wasserstoffsuperoxyd und anderen behandelt, wurde sie auch nicht wieder dunkel. Es lag also nicht das Melanogen vor, sondern das Molekül des Melanins war bei der kräftigen Reduktion weit aufgespalten worden. Mit der Untersuchung des Reaktionsproduktes bin ich beschäftigt.

Nun muß ich kurz auf die in letzter Zeit geäußerten Meinungen über die Bildung des Melanins eingehen. Nach O. v. Fürth¹⁾ ist man dahin gelangt, „die Prozesse physiologischer und pathologischer Melaninbildung in zwei Phasen aufzulösen und anzunehmen, daß unter der Mitwirkung eiweißspaltenden Enzyms zunächst eine Abspaltung zyklischer Komplexe aus dem Proteinmoleküle erfolgt, worauf sich dann durch die Wirkung oxydativer Fermente die Überführung dieser zyklischen Komplexe in Melanin vollzieht“. Rona und Rießer²⁾ hatten bei der Oxydation von Hippomelanin mit Wasserstoffsuperoxyd eine klare, tiefgelbe Lösung erhalten, die 56% des Melaninstickstoffs als Ammoniak, den Rest von 44% in Form stickstoffhaltiger organischer Verbindungen enthielt. In der Lösung konnten sie Guanidin nachweisen. Dieser Befund, der der Fürthschen Ansicht von der zyklischen Natur der Eiweißspaltungsprodukte, die im wesentlichen das Material für die Melaninbildung liefern sollten, entgegenstand, wurde in der erwähnten Arbeit von Adler-Herzmark nachgeprüft und nicht bestätigt. Wie mir Herr Rona persönlich mitteilt, haben neue Versuche von ihm und Rießer seine ersten Angaben, wenn auch nicht quantitativ, bestätigt; er gibt an, wiederum Guanidin sicher nachgewiesen zu haben.

Eine wichtige Stelle unter den neueren Arbeiten über das Problem der Pigmentbildung in der Haut nehmen die interessanten Untersuchungen von Bloch³⁾ ein. Nach ihm „beruht die Pigmentbildung in der Haut und in den Haaren auf einem enzymatischen Oxydations- und Kondensationsprozeß. Sie wird bewirkt durch die Tätigkeit eines bis dahin unbekannten, absolut spezifischen, intrazellulären Oxydationsfermentes, der ‚Dopa oxydase‘, deren Vorhandensein wir daran erkennen, daß sie Dioxyphenylalanin (das Bloch abgekürzt Dopa nannte), welches fermenthaltigen Hautstücken zugesetzt wird,

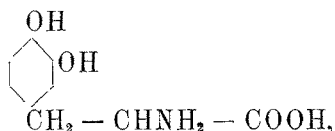
¹⁾ Adler-Herzmark, Biochem. Ztschr. Bd. 49, S. 130.

²⁾ Ztschr. f. physiol. Chem. Bd. 57, S. 143 u. S. 12.

³⁾ Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 124, S. 129. Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 98 S. 226. Ztschr. f. exper. Med. Bd. 5, S. 179.

zu einem dunklen, unlöslichen, teils diffus, teils in Form von Granula im Protoplasma der Zellen abgelagerten Reaktionsprodukt oxydiert. Zwischen dem Auftreten von Pigment und der Oxydase besteht infolgedessen ein enger kausaler Zusammenhang.“

Bloch sagt, daß mit großer Wahrscheinlichkeit das Dioxyphenylalanin selbst oder ein ihm sehr nahestehender, verwandter Körper als die Muttersubstanz des Melanins anzusehen ist, und hält die Dopaoxydase für ein durchaus spezifisches Ferment, weil von allen, von ihm bisher geprüften aromatischen Substanzen allein das Dopa durch dieses Ferment angegriffen (oxydiert) wurde. Weiter sagt er: „Der Schluß, daß auch innerhalb des lebendigen Organismus das Dioxyphenylalanin oder ein ihm nahestehender Komplex das Substrat der Dopaoxydase und damit die unmittelbare Vorstufe des Pigments bildet, ist zwar nicht zwingend, denn es existieren möglicherweise auch noch andere, von mir nicht untersuchte Verbindungen, welche ebenfalls durch das Ferment oxydiert werden — aber doch sehr einleuchtend und naheliegend.“ Bloch sagt selbst, daß diese Theorie keineswegs als strikt bewiesen anzunehmen ist, sondern daß weitere Forschungen, besonders über die chemische Natur des Pigments hier einsetzen müßten. Daß eine dem Dioxyphenylalanin in wesentlichen Punkten ähnliche Substanz dem Melanin zugrunde liegt, ist nach diesen Arbeiten Blochs wahrscheinlich. daß das Melanin aber nicht einfach ein durch Fermentwirkung kondensiertes und oxydiertes Dioxyphenylalanin ist, dafür spricht folgende Überlegung: Alle Autoren haben gleichmäßig, soweit sie das Melanin daraufhin untersucht haben, in ihm reichlich Schwefel gefunden. Der Gehalt an Schwefel schwankt in weiten Grenzen, ist aber in allen Befunden hoch, und fast überall höher wie der Schwefelgehalt des Eiweißes. Die Formel des Dioxyphenylalanins kann diesen Schwefelgehalt nicht erklären. Sie ist



also ein Brenzkatechin als Kern und α -Aminopropionsäure in der Seitenkette. Bloch sagt, es sei wahrscheinlich, „daß die hohen Schwefelwerte, welche einzelne Untersucher gefunden haben, aus den beigemengten keratinhaltigen Gebilden, in welchen das Pigment ursprünglich eingeschlossen war (Haare), herrühren“. Das ist aber für den immer wieder, auch in nicht keratinhaltigem Material gefundenen hohen Schwefelgehalt keine irgendwie zureichende Erklärung. Man kann nicht anders, als den Schwefel für einen integrierenden Bestandteil des Melanins betrachten. Mehr Aussichten, dem natürlichen Melanin gleich zu werden, hätte deshalb ein dem Dopa ähnliches, aber schwefelhaltiges Ausgangsmaterial, wobei ich vor allem an folgende Verbindung denke:



Diese Verbindung ist ein Dioxyphenylalanin, dessen Seitenkette in α -Stellung noch eine Thio-Gruppe hat, also statt des Dioxyphenylalanins ein Dioxyphenyl-Cystein. Das Cystein als Spaltungsprodukt des Eiweißes ist ja stets ebenso zur Verfügung wie das Alanin. In Betracht käme vielleicht, wenn man auf die Abstammung vom Brenzkatechin verzichten will, auch ein an derselben Stelle wie die oben genannte Verbindung mit einer Thio-Gruppe beladenes Tyrosin, also ein Körper, der sich von dem vorigen nur durch das Fehlen einer OH-Gruppe unterscheidet. und aus einem Phenolkern mit einem Cystein in der Seitenkette besteht. Mit der Darstellung dieser beiden Körper bin ich zur Zeit beschäftigt, um sie dann nach dem Vorgang von Bloch weiter zu prüfen. Die Aufnahme dieser Arbeit in eine Festschrift, und damit die Beendigung an einem bestimmten Termin, verursachte die Aufstellung dieser Theorie ohne experimentelle Belege.

II. Untersuchungen über das braune Abnutzungspigment.

Von Martha Schmidtman.

Allgemein teilt man die autochthonen menschlichen Pigmente in zwei Gruppen ein: in die der Melanine und die der braunen Abnutzungspigmente. Diese Einteilung wird vorgenommen auf Grund morphologischer wie mikrochemischer Unterschiede.

Nach den bisherigen Untersuchungen kommt das Melanin nur in Zellen ektodermaler Herkunft vor: nämlich in der Epidermis mit Cutis, der Retina mit Chorioidea, in den Ganglienzellen. Es wird in diesen Zellen wahrscheinlich durch die Einwirkung eines spezifischen oxydatischen Ferments auf eine ungefärbte Pigmentvorstufe gebildet. Mikrochemisch ist das Melanin nach Hueck charakterisiert durch die Unlöslichkeit in Säuren und Alkali, die Bleichung durch Wasserstoffsuperoxyd, die Nichtfärbbarkeit durch Fettfarbstoffe und basische Farben, die Schwärzung durch Silbernitrat.

Das sogenannte „braune Abnutzungspigment“ verdankt seinen Namen dem Auftreten erst im höheren Lebensalter, und zwar ist es besonders reichlich bei solchen Krankheiten zu finden, die mit schwerer Kachexie einhergehen wie bei der Tuberkulose und dem Krebs. Während es in sehr vielen Organen vorkommen kann, sind Herz und Leber meist besonders stark an der Pigmentablagerung beteiligt. Lubarsch und Sehn haben nun zuerst nachgewiesen, daß das Pigment eine gewisse Affinität zu Fettfarbstoffen zeigt, indem die Pigmentkörner sich häufig mit Sudan resp. Scharlachrot färben. Auf die weitere Entwicklung der Literatur über den Fettgehalt der Abnutzungspigmente möchte ich hier nicht näher eingehen, sondern mich

gleich zu Huecks Darstellung wenden. Nach den Untersuchungen dieses Verfassers nehmen die Pigmentkörner, die sich bei der Scharlachrotfärbung nicht färben, mit Nilblausulfat eine tiefdunkelblaue Färbung an, wie sie nach Huecks Anschauungen für Fettsäuren charakteristisch ist. Außerdem soll sich das Pigment zum Teil in Fettlösungsmitteln lösen. Im übrigen zeigt es, bis auf sein negatives Verhalten gegenüber Silbernitrat, die gleichen mikrochemischen Eigenschaften wie das Melanin. Aus dem Verhalten gegenüber der Färbung mit Nilblausulfat sowie der Löslichkeit in Fettfarbstoffen leitet Hueck die Möglichkeit ab, die Abnutzungsprodukte könnten Produkte des Fettstoffwechsels sein und aus lipoiden Stoffen hervorgehen, ja, Hueck hält es für möglich, daß die Pigmentkörnchen umgewandelte oder zersetzte Fettsäuren seien. Die gleiche Annahme hat auch Aschoff bereits angedeutet, er hält das Melanin für einen Eiweißabkömmling, das braune Abnutzungspigment für das Endprodukt des Fettstoffwechsels. Diese Darstellungen veranlaßten mich, systematisch in einer größeren Zahl von Fällen des Kieler Sektionsmaterials das Verhalten des braunen Abnutzungspigments gegenüber Fettfarbstoffen sowie Fettlösungsmitteln zu prüfen, und es ergab sich, daß die Fettreaktion in vielen Fällen negativ war, und zwar bestand ein gewisser Zusammenhang zwischen dem allgemeinen Ernährungszustand und dem Fettgehalt des Pigments, bei Säuglingen war die Abhängigkeit von der Ernährung (nämlich fast reine Fettkost) deutlich zu erkennen. Eine spezifisch dunkelblaue Färbung durch Nilblausulfat konnte ich nicht hervorrufen, vielmehr sahen die Körner meist grünlich aus, eine Färbung, die aus der Mischung des blauen Farbstoffes mit den braungelben Pigmentkörnern leicht erklärlich ist. Weder in Alkohol noch in Äther löste sich das Pigment, auch bei tagelangem Einwirken. Ich kam also zu dem Resultat, daß die Fettfärbung der Pigmentkörner lediglich eine Beimengung mehr oder weniger zufälliger Natur ist, das Pigment jedenfalls nicht als Fettsäure angesehen werden kann.

Weitere Untersuchungen auf mikrochemischem Wege waren aussichtslos, es lag daher nahe, nunmehr auf eine andere Weise zu versuchen, über die Natur dieses eigenartigen Pigmentes näheren Aufschluß zu erlangen. Deshalb schien mir erstrebenswert, aus braun atrophischen Organen das Pigment darzustellen und seine physikalischen und chemischen Eigenschaften zu prüfen. Aus diesen Erwägungen heraus stellte ich gemeinsam mit Dr. Brahn folgende Untersuchungen an: Nach, der von Salkowski zur Melaningewinnung angegebenen Methode wurde aus einem braun atrophischen Herz (S. 540) der Farbstoff dargestellt:

Der Herzmuskel wurde zerkleinert und so lange ausgewaschen, bis er als blutfrei anzusehen war. Danach wurde die Substanz mit der zehnfachen Menge 2% Salzsäure unter Zusatz von Pepsin versetzt und diese Lösung bis zum negativen Ausfall der Biuretprobe auf sie wirken gelassen. Die Verdauung nahm ungefähr eine Zeit von

3 Wochen in Anspruch. Der auf das Filter gebrachte Rückstand zeigte bereits eine auffallend dunkle Farbe. Er wurde nun mit Alkohol und Äther gründlich gewaschen, danach zur vollkommenen Befreiung von Fett mit Äther im Soxleth'schen Apparat behandelt und dann nach dem Salkowskischen Verfahren durch Eisessig von den letzten Spuren Eiweiß befreit. Das Pigment zeigte infolge der Verdichtung eine noch dunklere Farbe. Es erwies sich in Säuren unlöslich, löste sich aber leicht in Alkalien. Beim Waschen des wieder durch Säure gefällten Farbstoffes zeigte es sich, daß derselbe sich wie das Melanin beim Verschwinden des letzten Restes von Säure in der neutralen Spülflüssigkeit kolloidal löst und sich aus dieser Lösung durch den kleinsten Zusatz irgendeiner Säure wieder ausfällen läßt. Wird dieser braune Niederschlag mit Alkohol nachgewaschen, so geht er stark zusammen und sieht dann tiefschwarz aus. Das schwarze, mit Äther nachgewaschene, amorphe Pulver wurde bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Wir haben also aus einem braun atrophischen Herzen durch Entfernen des Eiweißes und Fettes einen Farbstoff gewonnen, der in seinem Aussehen und allen seinen physikalischen Eigenschaften dem Melanin entspricht. Die chemische Untersuchung ergibt bei der Elementaranalyse folgende Zusammensetzung:

$$\begin{aligned} \text{C} &= 50,40\% \\ \text{H} &= 5,94\% \\ \text{N} &= 10,80\% \end{aligned}$$

Es wurde ferner der Schwefelgehalt in der Schmelze durch Fällung als Bariumsulfat bestimmt, und zwar beträgt er 3,25%. Aus der Tatsache, daß Eisen in dem Pigment nicht enthalten ist, fällt die Möglichkeit der Ableitung von dem Blutfarbstoff fort.

Vergleichen wir die durch die Analyse gewonnenen Zahlen mit der Tabelle im ersten Abschnitt dieser Arbeit, so zeigt sich, daß die Differenzen gegen diese Zahlen nicht größer sind, als die der Tabelle untereinander. Auch die von Brahn in dem vorigen Abschnitt der Arbeit beschriebene Reduktion mit aktiviertem Aluminium führte zu derselben farblosen Lösung.

Da sich nicht nur das chemische, sondern auch, wie schon oben gesagt, das physikalische Verhalten, sowohl was Farbe wie Löslichkeit betrifft, in keiner Weise vom Melanin unterscheidet, so kommen wir zu dem Schluß, daß das nach der Salkowskischen Methode aus braun atrophischem Herzmuskel dargestellte Pigment sich als Melanin erweist.

Dies überraschende Ergebnis legt zunächst die Frage vor: Ist die Methode einwandfrei oder ist die Möglichkeit vorhanden, daß wir ein künstliches Melanin gebildet haben, wie es z. B. beim Kochen von Organen mit konzentrierter Salzsäure entsteht?

Zur Prüfung dieses Einwands wurden folgende Kontrollversuche angestellt: 1. Es wurde Hühnereiweiß in derselben Weise behandelt. Nach der Verdauung bleibt eine helle, klare Lösung zurück, die keinerlei Farbstoff enthält.

2. Es wurde bei Herz- und Skelettmuskulatur von jungen Kindern die gleiche Methode angewandt, auch hier kommt es zu keiner Farbstoffausscheidung.

3. Aus in gleicher Weise behandeltem Blut geht ein schwärzliches Pigment hervor, das beim Lösen in Natronlauge einen ausgesprochen grünen Schimmer zeigt und in dem sich reichlich Eisen nachweisen läßt (Hämatin).

4. Die weitere Untersuchung von braunen Organen (Herz und Leber) führt stets zu dem gleichen Ergebnis.

Diese Versuche beweisen, daß das aus den braunen Organen dargestellte Pigment nicht künstlich gebildet ist, sondern tatsächlich dem braunen Abnutzungspigment entspricht. Es ist also das braune Abnutzungspigment weder ein Abbauprodukt der Fette, noch läßt es sich vom Blutfarbstoff ableiten, noch ist es ein besonderer, für sich stehender Farbstoff, sondern es ist Melanin, und wie bei diesem spricht auch hier der Schwefelgehalt für die Abstammung von Eiweiß.

Das Überraschende des Befundes liegt darin, daß wir in Organen nicht ektodermaler Herkunft eine im Laufe des Lebens zustande kommende Melaninablagerung finden. Wie ist diese zu erklären? Nach den bisherigen Untersuchungen müssen wir annehmen, daß das Melanin in den Pigmentzellen durch Oxydation seiner ungefärbten Vorstufe gebildet wird, und daß dies durch ein spezifisch oxydatisches Ferment geschieht, das Bloch durch die Dunkelfärbung des Dioxyphenylalanins in den betreffenden Zellen nachweist. Läßt sich im Herzmuskel und in der Leber sowie in den vielen Organen, in denen es zur Ablagerung des braunen Abnutzungspigmentes kommt, eine derartige Oxydase nachweisen?

Zu diesem Zweck habe ich die Organe eines frisch getöteten Kaninchens nach der Blochschen Methode untersucht. Die Haut zeigt die von Bloch beschriebene teils diffuse, teils körnige Farbstoffablagerung. Die Leber sowie die Nieren lassen eine Farbstoffablagerung in ihren Zellen nicht erkennen, in der Milz enthalten die in der Pulpa gelegenen Leukozyten dunkle Granula, die sich mit der Schulzeschen Reaktion blau färben, der Herzmuskel ist diffus gebräunt wie die unter der Haut gelegenen Bindegewebsfasern. Demnach enthält also keines dieser Organe die Blochsche Oxydase, und die Möglichkeit, daß hier das Pigment in der gleichen Weise wie in der Haut gebildet wird, fällt damit fort. An und für sich ist es ja auch nicht zu erwarten, daß das gleiche Ferment in dem einen Organ eine konstante Pigmentierung hervorruft, in dem anderen nur unter den besonderen Bedingungen, die wir als Abnutzung bezeichnen. Einstweilen läßt sich über die Vorgänge, die zur Melaninablagerung im Herzen, in der Leber usw. führen, noch nichts Bestimmtes sagen, die chemischen Eigenschaften des Melanins, sich bei neutraler Reaktion kolloidal zu lösen und durch die geringste Säuremenge gefällt zu werden, legen einem den Gedanken nahe, daß

das „braune Abnutzungspigment“ durch eine derartige Fällung von Melaninen die beim erhöhten Eiweißabbau besonders reichlich entstehen, bedingt würde. Für diese Annahme wäre die Färbbarkeit der Pigmentkörner mit basischen Farbstoffen, wie Hueck sie beschreibt, ein besonders schöner Beweis. aber leider konnte ich mich bei jetzt von neuem angestellten Färbungen noch immer nicht davon überzeugen: die braunen Pigmentkörner färbten sich fast ausnahmslos grün.

Tierversuche zur Klärung der Frage über die Bildung des „braunen Abnutzungspigmentes“ sind im Gange. Da die Arbeit zur Aufnahme in die Festschrift jetzt abgeschlossen werden muß, möchte ich unsere bisherigen Untersuchungen dahin zusammenfassen:

Das aus braun atrophischen Herzen und Lebern dargestellte „braune Abnutzungspigment“ läßt sich mit dem Melanin identifizieren. Über seine Entstehungsweise läßt sich Genaueres noch nicht aussagen, jedenfalls führen andere Vorgänge zur Melaninablagerung in den braunen Organen als in der Haut. Ist somit die Einteilung der autochthonen menschlichen Pigmente in zwei wesensverschiedene Gruppen hinfällig, so erscheint es empfehlenswert, die zwei Formen der Melaninablagerung mit Rücksicht auf ihre verschiedene Entstehung und Bedeutung auch weiterhin zu trennen.

Literatur.

Hueck, Ziegler Beitr. 54, S. 68 (siehe dort Literatur). — Schmidtman, Ztschr. f. angew. Anat. 1901 2, S. 75.

III. Die Beziehungen zwischen Melanin und Adrenalin.

Von B. Brahn.

Außer dem Tyrosin ist vor allem das Adrenalin von vielen Seiten als Melaninbildner in Betracht gezogen worden. Es sollte von einem oxydierenden Ferment in Melanin verwandelt werden. Arbeiten verschiedener Natur, die wieder von den verschiedensten Gesichtspunkten ausgehen, münden in diesem Gedanken. Sie sind von Bloch in seiner Arbeit über das Problem der Pigmentbildung in der Haut diskutiert worden, und werden deshalb hier nicht noch einmal aufgeführt. Bloch fand, daß weder das Tyrosin noch das Adrenalin von seinem pigmentbildenden Ferment, der Dopaoxydase, angegriffen wird. Trotzdem bringt er das Melanin in nahe Beziehungen zu dem Adrenalin. So nimmt er mit Löffler an, daß die Hyperpigmentation der Haut bei der Addisonschen Krankheit von einer Überschwemmung der Haut mit der normalen Pigmentmuttersubstanz herrührt. Diese Vermehrung, die nur die Folge des Ausfalls der Nebennierenmarksubstanz sein könne, werde dadurch verursacht, daß durch die Zerstörung der Nebenniere wenig oder kein Adrenalin mehr erzeugt werde. Das würde, wie Bloch schreibt, „zur

Voraussetzung haben, daß die Muttersubstanz des Adrenalins und des Hautpigments ganz oder nahezu dieselbe ist“. Bleibt die Bildung des Adrenalins aus, so häufen sich seine Muttersubstanzen im Kreislauf an, überschwemmen die Haut und werden dort von der Dopaoxydase in Pigment umgewandelt. Die Haut übernimmt gewissermaßen eine regulatorische Funktion, Pigment und Adrenalin sind End- bzw. Zwischenprodukte aus demselben Ausgangsmaterial, Etappen im Kreislauf des Brenzkatechinstoffwechsels.

Für die chemische Verwandtschaft von Melanin und Adrenalin könnte man geltend machen die in der Literatur behauptete Fähigkeit des fertigen Pigments und seiner Abbauprodukte, Silbernitrat schon in der Kälte zu reduzieren, die auch dem Adrenalin zukommt, eine Eigenschaft, die allen Abkömmlingen des Brenzkatechins gemeinsam ist.

Im übrigen findet bei der Oxydation — sowohl bei der durch Wasserstoffsuperoxyd als auch bei der durch Kalischmelze — und bei der von mir durchgeführten Reduktion ein so weiter Zerfall des Melaninmoleküls statt, daß es schwer ist, die chemische Verwandtschaft mit dem Adrenalin zu untersuchen. Ich versuchte deshalb den biologischen Nachweis dieser Verwandtschaft zu erbringen, indem ich die bekannten physiologischen Eigenschaften des Adrenalins am Melanin nachprüfte.

Bei diesen Arbeiten half mir Herr Dr. van Ewevk, dem ich besonders für die Anfertigung des Trendelenburgschen Präparates zu Dank verpflichtet bin.

Die kolloidale Natur der Melaninlösungen machte sich bei der Untersuchung von vornherein als Schwierigkeit bemerkbar, indem die gebräuchlichste Methode zur Demonstration der Adrenalinwirkung, der Ehrmannsche Versuch am Froschauge, nicht in Betracht kam, da die kolloidale Substanz durch die Membran des Froschbulbus nicht diffundiert.

Die Prüfung des Melanins am Trendelenburgschen Froschpräparat bot bessere Aussichten; einmal darum, weil die zu untersuchende Substanz in die unmittelbare Nähe sehr zahlreicher glatter Muskelfasern gebracht wird, dann auch, weil die Empfindlichkeit des Trendelenburgschen Präparates mit der Zeit zunimmt und 48—72 Stunden nach der Tötung maximal wird. Diese Erscheinung kann nur dadurch erklärt werden, daß mit fortschreitendem Absterben die Zugänglichkeit der Gefäßmuskulatur vom Lumen aus eine bessere wird, so daß vielleicht die Durchströmungsflüssigkeit direkt an die glatten Muskeln gelangt.

Das Froschpräparat, an dem das Melanin geprüft wurde, war in folgender Weise hergestellt:

Eine mittelgroße Eskulenta wurde durch Zerstören des Zentralnervensystems getötet und die vordere Bauchwand durch einen halbkreisförmigen Schnitt von der linken Darmbeingegend zum Sternum, von da zur rechten Darmbeingegend durchtrennt und nach vorn umgeklappt. Die Eingeweide

wurden dann von der hinteren Bauchwand stumpf bis zur Teilungsstelle der Aorta abpräpariert und fest abgebunden. Jetzt wurde in die Aorta und in die v. cava, die in der vorderen Bauchwand verläuft, je eine passende Glaskanüle eingeführt und in den Gefäßen festgebunden. Durch die Aortankanüle wurde aus der Mariotteschen Flasche Ringerlösung in das Gefäßsystem der hinteren Extremitäten eingeleitet, der Abfluß erfolgte durch Abtropfen aus der Kavakanüle. Die Tropfen wurden in der üblichen Weise am Kymographion registriert.

Nachdem das Präparat drei Stunden lang durchspült worden war, wurde es auf Eis gestellt, am nächsten Tag wieder drei Stunden lang durchspült und so fort. 72 Stunden nach der Anfertigung des Präparates wurde der Durchströmungsflüssigkeit Melanin zugesetzt, indem man mittels einer Spritze mit Hohlneedle eine Melaninlösung in den die Ringerlösung zuführenden Schlauch einspritzte. Die Wirkung ist aus den Kurven A und aus der Tabelle ersichtlich.

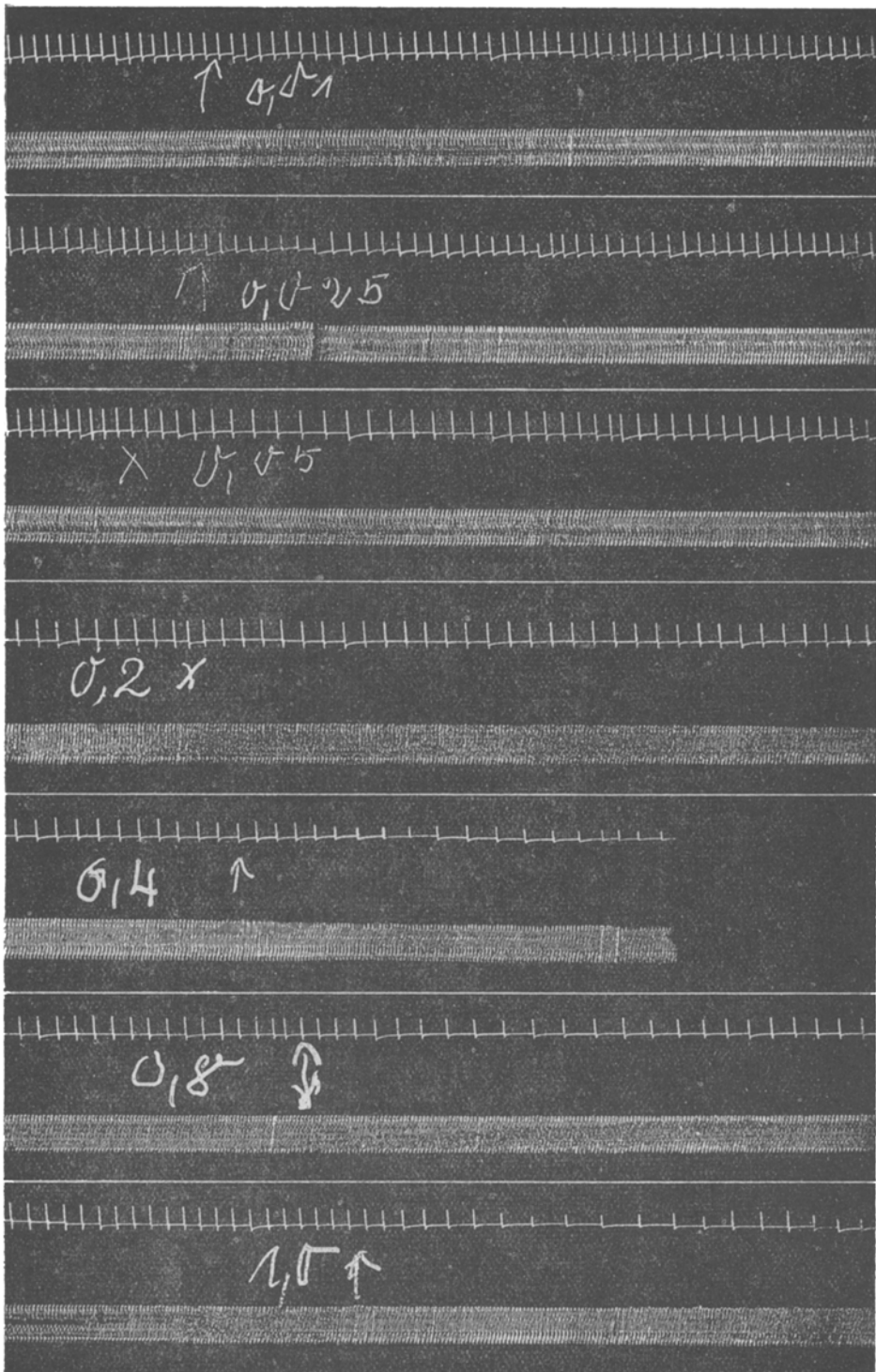
Melaningehalt in Proz.	0,01	0,025	0,05	0,2	0,4	0,8	1,0
Tropfenzahl vor der Einspritzung	48,7	44,4	53,2	38,6	32,4	36,3	40,0
Tropfenzahl nach der Einspritzung	44,2	38,6	29,1	32,4	24,0	23,7	20,3

Die Abnahme der Tropfenzahl in der Zeiteinheit schwankte mithin zwischen 9,4 % bei 0,01 % Melaninlösung und 49,2 % bei 1 % Lösung. Wird die Abnahme von 9,4 % als eben noch sicher festzustellende Differenz angenommen, so lag die Grenze der Wirksamkeit des Melanins bei einer Verdünnung von 1 : 10 000 des Melanins. Der Versuch ergibt eine deutliche vasostriktorische Wirkung des Melanins, eine Eigenschaft, in der es mit dem Adrenalin übereinstimmt; allerdings gibt letzteres einen weit intensiveren Ausschlag.

Bekannt ist die Wirkung subkutaner und intravenöser Injektion von Adrenalin auf den Blutzuckergehalt; es kommt kurze Zeit danach eine Hyperglykämie bei den Versuchstieren zustande. Intravenöse Injektion von Melanin bewirkte in zwei Tierversuchen keine Änderung des Blutzuckergehaltes. Der Blutzucker wurde nach der Bangschen Mikromethode geprüft, und zwar vor und in halbstündigen Zwischenräumen nach der Einspritzung.

Schließlich wurde die Wirkung des Melanins auf die Zirkulation eines Kaninchens geprüft. Die folgenden Kurven zeigen die Wirkung von intravenösen Melanininjektionen auf den Puls und auf den Blutdruck des Kaninchens. Sie wurden mittels einer in die Karotis eingebundenen Kanüle am Kymographion registriert. Vergleiche *Kurven*.

I. Unmittelbar nach der Injektion von 10 ccm einer 2,5 % Melaninlösung erfolgt eine geringe Drucksenkung, wobei die Pulse höher und weniger frequent werden, dann setzt, während die Höhe des Pulses und seine Frequenz un-

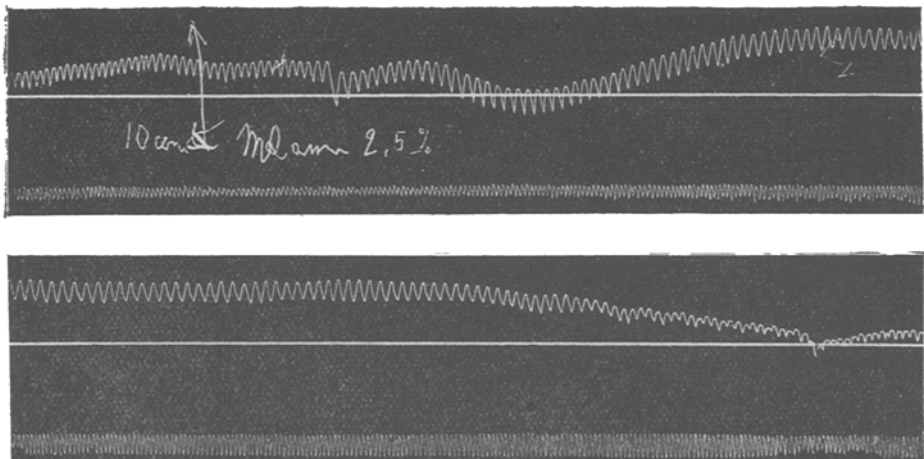


Kurve A.

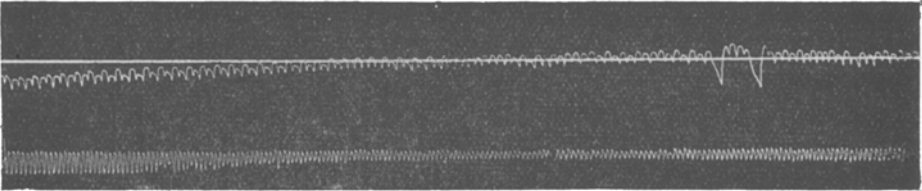
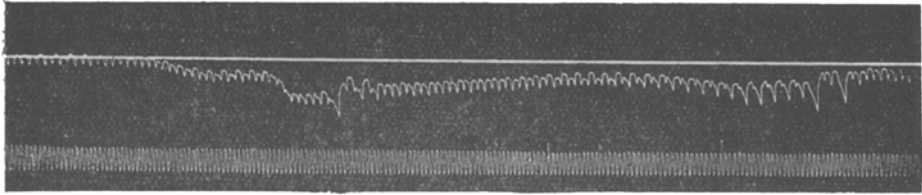
verändert bleiben, eine Drucksteigerung ein, die nach kurzer Zeit in eine Drucksenkung übergeht. Mit dem Absinken des Blutdrucks werden die Pulse kleiner, frequenter, schließlich unregelmäßig, indem sie den Charakter des Bigeminus annehmen. Bisweilen fallen einige Pulse aus (Ia). Der Puls und der Blutdruck nehmen dann die gleiche Beschaffenheit wie vor der Injektion an (Ib).

II. Nach der zweiten Injektion derselben Melaninmenge ist die unmittelbar folgende Drucksenkung deutlich, dabei ist die Herzaktion unregelmäßig, an das Delirium cordis erinnernd. Dann setzt die nach der ersten Injektion ebenfalls beobachtete Drucksteigerung mit nachfolgender Drucksenkung ein. Die Arrhythmie ist erheblicher als nach der ersten Injektion (IIb). Der Blutdruck und der Puls bessern sich nicht während drei bis vier Minuten.

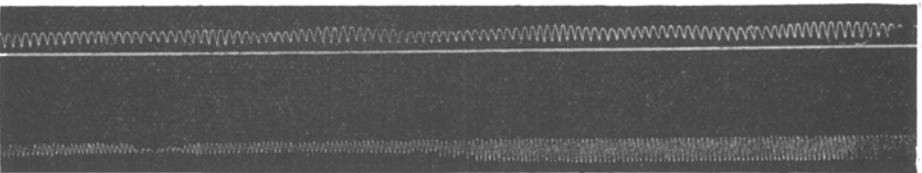
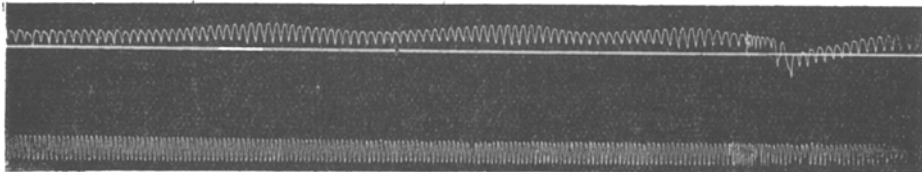
III. Die dritte Injektion wird bei schlechtem Puls und niedrigem Blutdruck vorgenommen. Darauf erfolgt weiteres Absinken und weitere Verschlechterung des Pulses, das Tier erholt sich nicht mehr. Aus dem Versuch geht hervor, daß nach Melanininjektionen erst eine Blutdrucksenkung, dann eine Steigerung, schließlich wieder eine Senkung zustande kommt. Die Blutdrucksteigerung stimmt gut zu den am Trendelenburgschen Präparat erhobenen Ergebnissen: sie ist mit großer Wahrscheinlichkeit als Folge der Vasokonstriktion aufzufassen. Die ihr voraufgehende und folgende Blutdrucksenkung kann nur — eine andere Deutung lassen die Herzarhythmien nicht zu — als Herzwirkung im Sinne einer Lähmung gedacht werden. In welcher Weise diese Lähmung zustande kommt, ist aus dieser Kurve nicht zu ersehen. Versuche, den Angriffspunkt des Melanins am Herzen zu ermitteln, sind bereits in Angriff genommen, haben aber zu eindeutigen Ergebnissen bisher nicht geführt.



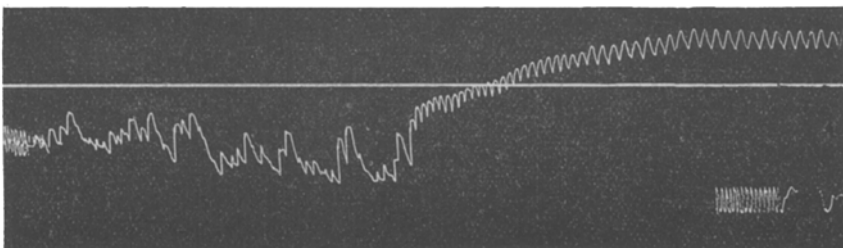
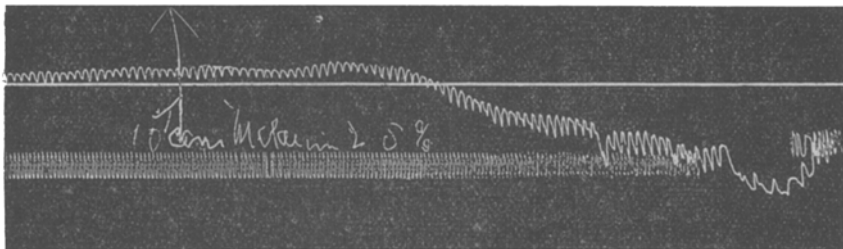
Kurve I.



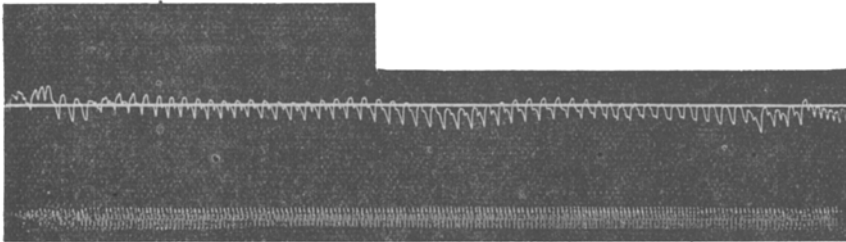
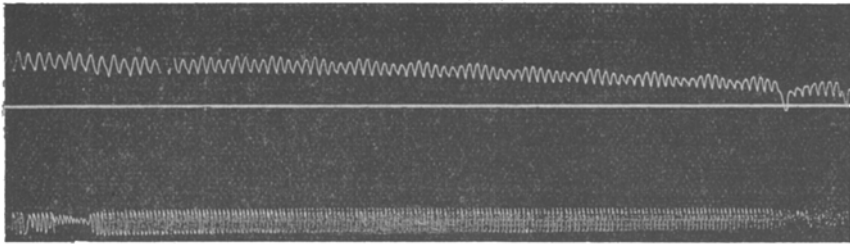
Kurve Ia.



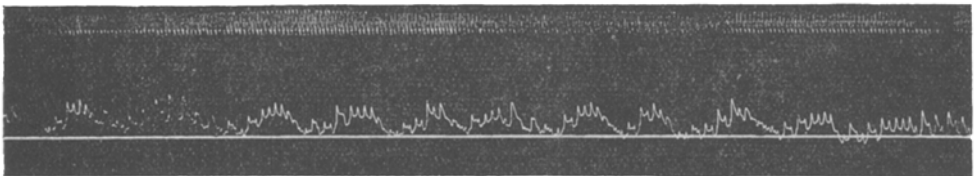
Kurve Ib.



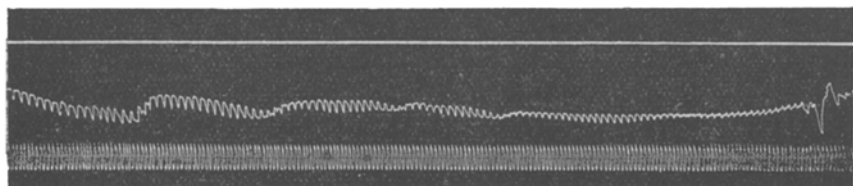
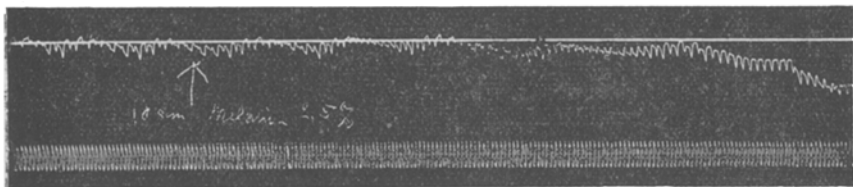
Kurve II.



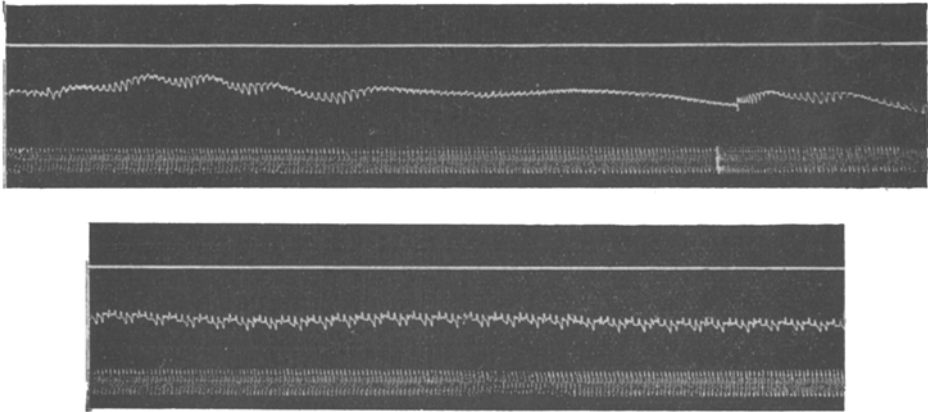
Kurve II a.



Kurve II b.



Kurve III.



Kurve IIIa.

Zusammenfassend ist zu sagen:

1. Eine wesentliche Eigenschaft des Adrenalins, die Vaskonstriktion, finden wir beim Melanin wieder (Trendelenburgsches Präparat und Kaninchenversuch).
2. Die Hyperglykämie nach der intravenösen Injektion, wie sie nach Adrenalinvergiftung stattfindet, war nicht nachweisbar.
3. zeigt das Melanin eine Wirkung auf das Herz, die von der des Adrenalins verschieden ist.

XI.

Über Gehirnbefunde bei Neugeborenen und Säuglingen.

(Encephalitis congenita Virchows.)

(Aus der Anatomischen Abteilung.)

Von

W. Ceelen, Prosektor.

(Hierzu Tafel I.)

Die Aufgabe, die dem pathologischen Anatomen bei der Leichenschau neugeborener Kinder erwächst, ist insofern eine abweichende von der, die ihm bei der Sektion der übrigen Kinder und der Erwachsenen obliegt, als von ihm in erster Linie die Beantwortung der Frage verlangt wird, ob das Kind gelebt hat; wenn es gelebt hat, woran es gestorben ist, wenn es nicht gelebt hat, ob es überhaupt lebensfähig war. Es ist bei vielen zu einer bedauerlichen Gewohnheit ge-