

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg
[Direktor: Prof. Dr. *M. Versé*].)

Die Melanose der Kälber.

Von
Dr. Erich Rix.

Mit 4 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 21. März 1931.)

Die Untersuchung zweier Fälle besonders ausgeprägter Melanose der Kälber gab uns Veranlassung, die über sie bestehenden mannigfachen Anschauungen an Hand der vorliegenden Präparate kritisch gegeneinander abzuwägen. Dazu berechtigte besonders das in ähnlicher Weise nur einmal beschriebene Ergriffensein bestimmter Zellgebiete. Daß nur die Organe, die durch ihre starke Pigmentierung dem das Material einsendenden Schlachthoftierarzt auffielen, zur Untersuchung gelangten, fällt dabei nicht besonders ins Gewicht. Auch diese beschränkte Anzahl von Organen genügte, um einige der bisher vertretenen Anschauungen zu widerlegen, bzw. für die eine oder andere von ihnen gewisse Stützpunkte zu finden.

Die dem Kreis der endogenen Pigmentierungen zugehörige Melanose der Kälber wird wohl allgemein als eine angeborene Abweichung, bzw. eine angeborene Erkrankung des pigmentbildenden Systems aufgefaßt, die sich eben durch ihre besondere Stärke und die Betonung bestimmter Organe von den sonst bei den Kälbern vorkommenden Pigmentierungen abhebt. Über die Bedeutung dieser phänotypischen Abirrung wie über die Art der pigmentführenden Zellen ist man sich dabei durchaus noch nicht im Klaren. Die vorherrschende Anschauung neigt bislang dazu anzunehmen, daß diese Pigmentanomalie auf Abkömmlinge des Mesoderms beschränkt ist, daß also beispielsweise die dabei naturgemäß auch vorkommenden Schwankungen innerhalb der Abkömmlinge des Ektoderms, also z. B. der Haut, im Bereich der physiologischen Variationsbreite liegen, zumal eine faßbare Begrenzung des Normalen zum Pathologischen bei der so wechselnden Pigmentierung der Kälber in Farbe wie Ausbreitung und Stärke kaum vorzunehmen ist. So glaubte man, sich bei der Melanose der Kälber die sonst bei der Betrachtung der melanotischen Pigmentierungen so sehr im Vordergrund stehende

Frage der Wechselbeziehung zwischen Ektoderm- und Mesodermpigmentierung, zwischen Epithelbelag und darunter befindlicher Bindegewebslage ersparen zu können. Daß man im übrigen aber zur Erklärung der Herkunft der Melanophoren auch hier alle, insbesondere in der Menschenpathologie herrschenden Anschauungen herangezogen hat, liegt auf der Hand. Im Gegensatz zu diesen Theorien, die also die Melanophoren in die auch sonst bekannten pigmentführenden Zellsysteme eingruppieren, unternahm *Jäger* 1911 den Versuch, die Melanose der Kälber aus dem Rahmen der übrigen Pigmentierungen herauszuziehen und ihr eine Sonderstellung einzuräumen, indem er behauptete, daß die pigmentierten Zellen in Sonderheit Lymphcapillarendothelien, in der Leber die *Kupfferschen* Sternzellen sein sollten. Auf diese Anschauung stützte er dabei gleichzeitig seine Theorie über die Entstehung der Melanosarkomatose der Schimmel, des weiteren eine Theorie über die Entstehung der Gewächse ganz allgemein. Trotz dieser weitgehenden Folgerung ist bislang eine eingehende Untersuchung und kritische Auswertung der Behauptung von *Jäger* nicht erfolgt. So weist *Oberndorffer* noch 1921 in seinem Bericht über die pathologischen Pigmente darauf hin, daß noch weitere Untersuchungen zur Entscheidung der Frage nach der Richtigkeit dieser Anschauung erforderlich wären. *Joest* vertritt 1921 in seiner „Speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere“ die Ansicht, die Angabe von *Jäger*, daß das Pigment nur in den Lymphcapillarendothelien vorkomme, lasse sich nicht aufrechterhalten. Es kann in diesem Rahmen natürlich nicht unsere Aufgabe sein, die weitgehenden Schlüsse *Jägers* nachzuprüfen; eingehend müssen wir uns aber vor allem mit seiner Annahme auseinandersetzen, daß die Melanose der Kälber auf Lymphcapillarendothelien beschränkt sein sollte.

Wie wir schon ausführten, stehen uns leider von den vorliegenden, besonders charakteristischen Fällen nicht sämtliche Organe zur Verfügung. Bei Durchsicht des einschlägigen Schrifttums stellte sich aber heraus, daß wenigstens in dem ersten Fall fast ausschließlich Proben von den Organen vorhanden waren, an denen auch bislang eine starke Pigmentierung gefunden wurde.

In dem von uns untersuchten ersten Fall handelt es sich nun um ein schwarz-weißes Kalb. Von den Organen sind schon makroskopisch sichtbar und in besonders starkem Maße ergriffen Lunge und Leber, die harten wie weichen Gehirn- und Rückenmarkshäute, sowie das Periost des Unterkiefers. Makroskopisch erkennbar ist ferner eine jeweils in ihrer Stärke wechselnde Pigmentierung der peripheren Nerven, eine fleckweise und strichförmige, geringe Schwarzfärbung der Schleimhaut der Luft- wie der Außenschichten der Speiseröhre. An der Lunge finden sich läppchenweise bzw. in Läppchengruppen kräftig schwarze Flecken unter der Pleura, die gegen das Rötlich-weiß-grau der übrigen Lunge stark abstechen und scharf abgegrenzt sind. Sie setzen sich auf dem Durchschnitt ebenfalls scharf begrenzt und keilförmig in das Lungenparenchym fort. Die ganzen Lungen erhalten dadurch ein grobfleckiges, marmoriertes, mit Recht im Schrifttum als „schachbrettartig“ bezeichnetes Aussehen. Die Lymphknoten des Hilus und in der Umgebung der

Luftröhre sind teilweise leicht grau gefärbt, aber makroskopisch anscheinend frei von Pigmentierung.

Die makroskopisch streng auf die Läppchen beschränkte Felderung kommt nun auch mikroskopisch sehr gut zum Ausdruck. Das Pigment läßt die Alveolarepithelien vollkommen frei, ist vielmehr in Zellen der Alveolarsepten gelagert. Innerhalb der Interlobulärsepten ist das Pigment im allgemeinen so verteilt, daß die mittleren Teile vollkommen frei sind, die Pigmentierung vielmehr auf eine ziemlich scharfe Grenzlinie beschränkt ist, die, in den Interlobulärsepten gelegen, dem Alveolargewebe eng angelagert ist. Eine besondere Bevorzugung in der Pigmentierung weisen neben den Alveolarsepten und Interlobulärsepten die größere Gefäße und Bronchien führenden bindegewebigen Stränge auf. Es findet sich dabei in den um die Gefäße liegenden lockeren Bindegewebsmänteln eine Anreicherung von Pigment, und zwar sind in erster Linie die konzentrisch um die Gefäße liegenden Zellen damit angefüllt. Die Endothelien der größeren Gefäße wie der Blutcapillaren sind vollkommen frei. Etwas anders sind sie Verhältnisse bei den Bronchien. Hier ist das Melanin außer in den tieferen Schichten auch in dem bindegewebigen Anteil der Schleimhaut deutlich erkennbar, während die Epithelien ebenfalls frei sind.

Im Hinblick auf die von *Jäger* verfochtene Theorie haben wir nun unser Augenmerk besonders auf die Lymphgefäß und Capillaren gerichtet. Nach unserer Ansicht kann im Gegensatz zu der Annahme von *Jäger* bei der Lunge von einer Bevorzugung der Lymphgefäßendothelien nicht die Rede sein. Mit Sicherheit sind an reichlich pigmentierten Gewebsbezirken häufig Lymphgefäßcapillaren vollkommen frei von melanotischem Pigment, während das umliegende Gewebe durchsetzt ist von vielgestaltigen, mit Pigment beladenen Zellen. Naturgemäß liegen die Verhältnisse bei den kleinen Lymphgefäßcapillaren etwas schwierig, weil man häufig nicht entscheiden kann, ob im fraglichen Fall tatsächlich Lymphgefäßendothelien vorliegen oder nicht. Wir halten daher im Hinblick auf diese morphologische Schwierigkeit die Möglichkeit für durchaus gegeben, daß eventuell auch die Lymphcapillarendothelien an dem Bild der Pigmentierung beteiligt sein können. Nur können wir mit ziemlicher Bestimmtheit nach unseren Bildern für die Lunge eine Bevorzugung oder gar ein *alleiniges* Ergriffensein der Lymphcapillarendothelien ausschließen, da wir eben vielfach Bilder gesehen haben, bei denen sicher die vorliegenden Lymphcapillarendothelien vollkommen frei, im gleichen Schnitt liegende, im lockeren Bindegewebe verstreute Zellen dagegen ergriffen waren.

Jäger vertritt zur Stützung seiner Annahme die Behauptung, daß „das Bindegewebe sich an dem Aufbau der alveolären Endausbreitung des Bronchialbaumes innerhalb der Lungenläppchen nicht mehr beteiligt“. Wir können auf Grund unserer Präparate des Falles I dieser Ansicht nicht beipflichten. Nach seiner Ansicht, die sich unter anderm auf Untersuchungen mittels der Malloryfärbung stützt, setzen sich die Alveolarsepten lediglich aus der respiratorischen Epithelmembran, elastischen Fasern und dem Blut- und Lymphcapillarnetz zusammen, während in den Alveolarsepten angeblich keine Bindegewebefasern vorhanden sein sollen, so daß eine Beteiligung des Bindegewebes bei der Melanose

nicht in Frage käme. In nach *Mallory* gefärbten Präparaten erkennt man sehr wohl neben den elastischen Fasern *auch kollagene Fasern in reichlicher Menge*, so daß seine Ansicht, daß schon aus diesem Grunde das Bindegewebe nicht beteiligt sein könne, irrig ist. Außerdem würde selbst die Abwesenheit von kollagenen Fasern natürlich beispielsweise niemals die Anwesenheit von histiocytären Wanderzellen des Bindegewebes ausschließen.

Gegen die Anschauung von *Jäger* spricht noch eine einfache, durch die histologische Untersuchung stützbare Überlegung. Wenn wirklich die Lymphcapillarendothelien in bevorzugter, nach ihm sogar in alleiniger Weise von dem Pigmentierungsvorgang ergriffen sein sollten, so wäre zu erwarten, daß schon allein durch die biologische Mauserung dieser Endothelien die benachbarten Lymphknoten in betonter Weise in Mitleidenschaft gezogen werden, wenn man dabei natürlich auch die Kürze der Lebensdauer der Kälber in Rechnung setzen muß. Die von uns in dieser Richtung vorgenommene Untersuchung gerade der Hilusknoten der Lunge, die makroskopisch eine geringe rauchgraue Verfärbung aufweisen, ist fast vollkommen negativ. Es finden sich nur wenige mit einem körnigen Pigment beladene, anscheinend dem Reticulum angehörende Zellformen, deren Menge in keinem Verhältnis zu der besonders starken Pigmentierung der Lunge steht. In ähnlicher Weise verhalten sich uns zugängliche Lymphknoten aus anderen Organgebieten. Diese Tatsache scheint nach unserer Auffassung doch ganz entschieden gegen die Annahme der bevorzugten, bzw. alleinigen Beteiligung der Lymphcapillarendothelien an der Pigmentierung zu sprechen.

Jäger zieht nun ferner die vielfach auf die Ränder der Interlobulärsepten beschränkte fast streifenförmige Ablagerung des Melanins zum Beweise seiner Theorie heran, indem er annimmt, daß eben diese charakteristische Lagerung auf die Natur der Melanophoren als Lymphgefäßendothelien hinweise. Diese Schlüsse können wir nicht bestätigen. Der Bau der Interlobulärsepten ist beim Kalb im allgemeinen so, daß sich in den mittleren Teilen ein ziemlich kern- und zellarmes Bindegewebe befindet, während ein schmaler Randabschnitt reichlicher von Zellen durchsetzt ist. Dabei ist es sehr häufig schwierig zu entscheiden, ob man sich hier bereits im Bereich des eigentlichen Alveolargebietes oder noch in dem der Interlobulärsepten befindet. Jedenfalls kann man auf keine Weise die Tatsache, daß es sich etwa um Lymphgefäßendothelien handelt, sicherstellen. Die Bevorzugung der Grenzgebiete erklärt sich vielmehr ganz zwangsläufig aus der Tatsache, daß eben die Mittelgebiete der Septen sehr viel zellärmer sind, daß in den Randteilen stets funktionsbereite histiocytäre Zellen des Bindegewebes liegen. Ähnlich verhält es sich mit den Bildern, die *Jäger* von dem subduralen Lymphraum beschreibt, der nach ihm sowohl in seiner pialen wie seiner duralen Begrenzung von einer zarten, tiefschwarzen Linie umschlossen ist. Auch

hier sind natürlich an der Seite des stärksten Stoffwechsels ganz allgemein die meisten Zellen gelagert.

Die Befunde an der Leber sind in unserem ersten Fall im Verhältnis zu der starken Beteiligung der Lunge gering. Makroskopisch sind an der Oberfläche kleine, fleckförmige, schwarzgefärbte Bezirke wahrzunehmen, die sich wieder in feinstreifenförmige Gebiete auflösen. Diese Veränderungen sind vorwiegend auf den Bauchfellüberzug und die in nächster Nachbarschaft gelegenen Lebergebiete beschränkt. Die großen Gallengänge am Hilus und auch innerhalb der Leber sind auffallend schmutzig, grau-schwärzlich gefärbt. Eine feine graustreifige Verfärbung erkennt man auch an dem Bauchfellüberzug des Zwerchfells.

Mikroskopisch finden sich im Bereich des Bauchfellüberzuges lange, schmale, dem Verlauf der Bindegewebsfasern angepaßte Zellen, die stark mit Pigment beladen sind. In der Tiefe der Leber ist der Prozeß vorwiegend auf zwei Stellen beschränkt. Innerhalb der *Glissionschen* Scheide ist in erster Linie das lockere, den Ästen der Pfortader unmittelbar anliegende Bindegewebe reichlich von Melanophoren durchsetzt. In gleicher Weise sind die kleineren und größeren Gallengänge ergriffen. Das Endothel bzw. Epithel beider ist frei; ebenso ist eine Beteiligung der Lymphgefäße wie Arterien auszuschließen. Innerhalb des Leberparenchyms sind die Leberzellen selbst frei von Pigment. Im Gegensatz dazu zeigen die *Kupfferschen* Sternzellen eine stark ausgeprägte Pigmentierung.

Betrachten wir die eben geschilderten, für die Leber charakteristischen Zustandsbilder, so können wir auch hier wieder feststellen, daß von einer Bevorzugung der Endothelien wenigstens der etwas größeren Lymphgefäß nicht die Rede sein kann. Wenn diese auch bekanntlich in der Leber in erster Linie in der Umgebung der Äste der Pfortader verlaufen und diese, wie eben beschrieben, eine stärkere Ablagerung von Pigment in ihrer Umgebung aufweisen, so spricht doch schon die reichliche Zahl der melaninführenden Zellen gegen die Annahme, daß es sich hier lediglich um Lymphgefäßendothelien handelt. Abgesehen von ihrer Form scheint vielmehr die Art der Lagerung innerhalb des lockeren perivasculären Gewebes für ihre Eigenschaft als Zellen der mesenchymalen Gefäßadventitia zu sprechen. In ähnlicher Weise verhält es sich mit den Gallengängen. Bekanntlich sind ja die größeren Gefäße von einem lokalen Zellmantel umgeben, der von dem indifferenten Mesenchymgewebe abstammt. Dabei können wir, wenn wir uns streng an die Begriffsbestimmung *Marchands* halten, diese Zellen nur im übertragenen Sinne als Adventitialzellen bezeichnen, da dieser Begriff nach ihm nur die vom Endothel der Capillaren stammenden Zellen umfaßt. Der adventitielle Zellmantel enthält nun erfahrungsgemäß auch mit Endothelzellen ausgekleidete Lymphgefäßcapillaren. Das mesenchymale Netz, hier das perivasculäre indifferenten Mesenchymgewebe hat bekanntlich im embryonalen Stadium die Möglichkeit verschiedene Zellen, hier im besonderen auch die Endothelien zu bilden. Die in dem perivasculären Zellmantel liegenden Lymphcapillarendothelien sind daher auch eine Spielart, die im Laufe der Entwicklung aus dem indifferenten Mesenchymgewebe hervorgegangen sind. Fassen wir die Melanose der Kälber als eine angeborene Anomalie, als eine im frühen Embryonal-

stadium bedingte Pigmentabweichung auf, so können wir uns daher sehr gut vorstellen, daß hier beide Zellarten nebeneinander mit Pigment beladen sind.

Betrachten wir die Veränderungen der Leber und ziehen dabei die von *Jäger* verfochtene Ansicht zur Erklärung heran, so fällt uns auf, daß nach ihm einmal in Form der *Kupfferschen Sternzellen* ein Glied des „reticulo-endothelialen Systems“ (*Aschoff*) ergriffen ist. Daneben soll es sich bei den übrigen Zellformen um Endothelien der Lymphcapillaren handeln, also um Zellen, die selbst außerhalb des „reticulo-endothelialen Systems im weiteren Sinne“ stehen. Es würde sich also, sollte die *Jägersche* Anschauung richtig sein, in der Leber um zwei Zellarten handeln, von denen eine innerhalb des reticulo-endothelialen Systems, die andere vollkommen außerhalb steht. Eine derartige Vorstellung scheint uns bei unserer heutigen Kenntnis dieses Systems etwas gezwungen. Wir sind uns natürlich durchaus bewußt, daß rein morphologisch niemals ein zwingender Beweis für die histiocytaire Natur der melaninbeladenen Zellen erbracht werden kann. Es müßten vielmehr vor allem Vitalspeicherungsversuche zur restlosen Klärung herangezogen werden. Das war uns im vorliegenden Fall nicht möglich, da wir ja das lebende Gewebe selbst nicht zur Verfügung hatten. Im übrigen werden derartige Versuche bei den Kälbern wohl immer auf große Schwierigkeiten stoßen, da eine Pigmentanomalie der inneren Organe am lebenden Tier kaum vermutet werden kann.

Eine besonders starke Pigmentierung ist im vorliegenden ersten Fall ferner im Bereich der ganzen harten wie weichen Gehirnhäute zu verzeichnen. Auch dieser Befund ist nach den Angaben der bisherigen Untersucher wechselnd. Die pigmentierten Zellen erweisen sich histologisch als langgestreckte, dem Verlauf der Bindegewebefasern entsprechende Zellen, die wahllos im ganzen Gewebe verbreitet sind. Das eigentliche Gehirn- wie Rückenmarksgewebe ist vollkommen frei. Es dringt vielmehr das Melanin nur im Verlauf der pialen Bindegewebszüge in die eigentliche Gehirn- wie Rückenmarksubstanz ein, auch hier in langen, schmalen Zellformen. Ähnlich verhält es sich mit den peripheren Nerven. Auch diese sind in betonter Weise in Mitleidenschaft gezogen. Die Nervenfasern sind dabei vollkommen frei; der ganze Vorgang ist vielmehr auf die Neural-Perineuralscheiden und größeren bindegewebigen Stränge beschränkt.

In der Speise- und Luftröhre finden sich verschiedentlich an den einander zugewandten Seiten streifig-schwarzhäute Einlagerungen. Histologisch handelt es sich dabei um eine Pigmentierung verschieden gestalteter Zellen, vorwiegend des lockeren Bindegewebes der Unterschleimhaut, in der Speiseröhre auch des intermuskulären Bindegewebes der *Muscularis*. Das Schleimhautepithel ist in beiden Fällen frei, dagegen die *Tunica propria* ebenfalls von melaninführenden Zellen durchsetzt.

Sehr lehrreiche Befunde haben wir an den Schleimhautgebieten des hinteren Nasen- wie Rachenraumes erheben können. Es war nämlich in dem ersten Falle die Nasenscheidewand in den oberen Bezirken mäßig und strichförmig, im hinteren unteren Abschnitt wie im hinteren Teil des weichen Gaumens, im Bereich des Rachens und des Anfangsteils

der Speiseröhre dagegen stark schwarz verfärbt (Abb. 1). Ein ähnliches Bild sah bisher, wie aus dem einschlägigen französischen Schrifttum hervorgeht, nur *Morot*, und zwar an der Rachenschleimhaut einer Kuh.

In Schnitten durch diese Schleimhautgegenden des weichen Gaumens und der Nase haben wir nun eine Pigmentierung auch der Epithelzellen gefunden, die sich vorwiegend auf die basalen Zellagen erstreckt, so daß eine scharfe linienförmige Begrenzung gegen das darunterliegende Bindegewebe gebildet wird (Abb. 2). Auffallenderweise sind auch die

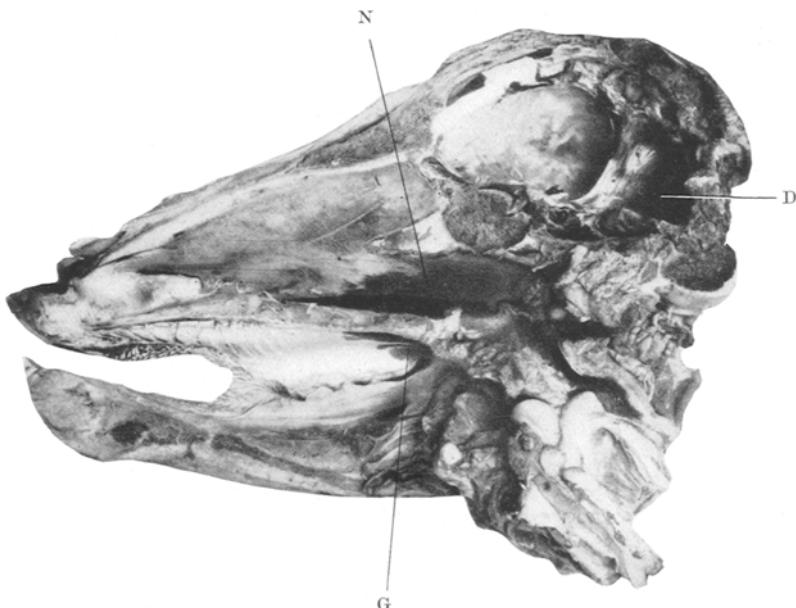


Abb. 1. Kalb Nr. 1. Medianschnitt durch den Schädel. Pigmentierung der hinteren Teile der Nasenscheidewand (N), des weichen Gaumens (G) und der Dura (D).

Ausführungsgänge der mehr in der Tiefe liegenden Drüsen in Mitleidenschaft gezogen, ein Befund, der besonders stark bei Durchtritten durch das Epithel der Schleimhaut ins Auge fällt. Es sind hier die Epithelien dieser innerhalb des Epithelbelags der Schleimhaut liegenden Ausführungsgänge bis an die Oberfläche pigmentiert. Da, wie schon erwähnt, die Epithelien der Schleimhaut nur in den basalen Zellagen stärker ergriffen sind, kann man in sehr eindrucksvoller Weise den Durchtritt der Drüsenausführungsgänge durch die Mucosa verfolgen. Die Unterschleimhaut weist demgegenüber nur wenige und vereinzelt liegende pigmentierte Zellen auf.

Bei stärkerer Vergrößerung (Abb. 3) erkennt man einmal in den Epithelzellen selbst eine feinstkörnige Ablagerung von Melanin. Daneben ist dieses aber auch zwischen den Epithelien in eigentlich wurst-

förmigen Bildungen abgelagert. Mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit können wir ausschließen, daß es sich bei der Gaumenschleimhaut etwa entsprechend der menschlichen Haut um die bekannten dendritischen, zwischen den Epithelzellen liegenden Melanophoren handelt, die ja von vielen Seiten bekanntlich vom Mesenchym abgeleitet werden. Das Pigment scheint vielmehr, außer in den Epithelzellen, frei in den interepithelialen Lymphspalten zu liegen. Über die Bedeutung dieser Lagerung außerhalb

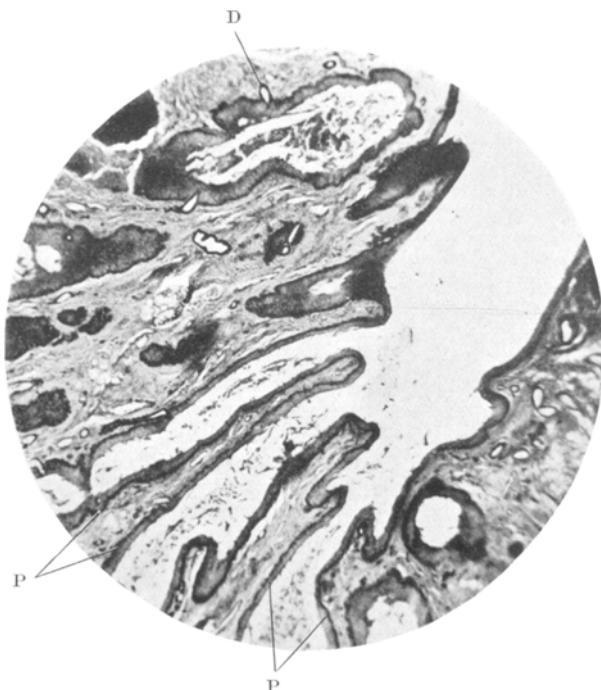


Abb. 2. Kalb Nr. 1. Streifenförmige Pigmentierung (P) der basalen Zellage in dem geschichteten Plattenepithel des weichen Gaumens. Durchtritt eines Drüsenausführungsganges durch das Epithel (D). Carmin. Zeiß Planar 3,5 cm. Ok. K. 4.

der Zellen können wir uns auf Grund unserer Bilder keine endgültigen Schlüsse erlauben. Wahrscheinlich handelt es sich um Saftspalten, die mit dem aus den Zellen freiwerdenden Melanin ausgefüllt sind. Es würden für diese Tatsache zwei Erklärungsmöglichkeiten vorhanden sein. Einmal wäre natürlich auch hier anzunehmen, daß die Epithelien noch weiter melanotisches Pigment bilden, das dann durch die Saftspalten abgeführt wird. Eine derartige Vorstellung würde durchaus im Sinne der Untersuchungen der Menschenpathologie liegen, daß das Epithelgewebe in erster Linie als Bildner des melanotischen Pigments aufzufassen ist. Wir verweisen hier außerdem auf die ausgedehnten Untersuchungen von *Wieting* und *Hamdi* über die Pigmententstehung der

Hundeschnauze, auf Grund deren sie zu ihrer scharf formulierten Theorie der rein epithelialen Abstammung gelangen. Sie sprechen dabei in auffallender Übereinstimmung mit unseren Bildern in erster Linie den basal gelagerten Epithelien die Eigenschaft der Pigmentbildung zu. Eine andere Möglichkeit der Deutung wäre darin gegeben, daß die Epithelzellen das Pigment, das schon im Embryonalstadium abgelagert ist, allmählich an die Saftspalten und Lymphgefäß abgeben, um so nachher frei von

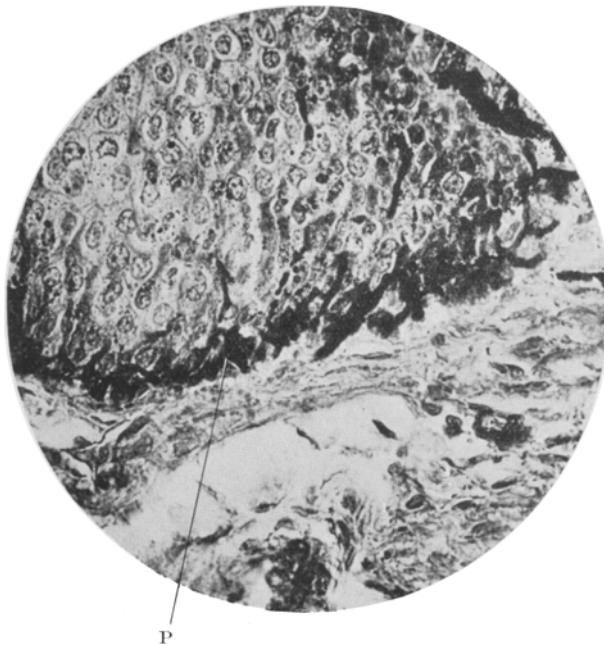


Abb. 3. Kalb Nr. 1. Starke Pigmentierung (P) der basalen Schleimhautepithelien des weichen Gaumens. Carmin. Zeiß Obj. 4 mm, Ok. K. 6.

Pigment zu werden. Für diese Auffassung spricht die Beobachtung der Tierpathologie, daß die Melanose eben vorwiegend auf die Kälber beschränkt ist, während die prozentuale Beteiligung der Rinder wesentlich niedriger einzuschätzen ist. Wie dem aber auch sei, gerade im Hinblick auf die bisherigen Untersuchungen ist es wesentlich und von nicht geringer Bedeutung, daß überhaupt Epithelgewebe von der abnormen Pigmentierung mitbetroffen ist. Wie wir schon eingangs erwähnten, ist es ja bei der schon normalerweise vorhandenen starken Pigmentierung der Haut der Kälber sehr schwierig, eine etwaige Überpigmentierung als pathologisch vom Normalen abzugrenzen, zumal in dieser Hinsicht sicher fließende Übergänge vorhanden sind. Um so eindrucks voller ist es, daß hier sonst sicher nicht pigmentierte Schleimhautbezirke

eine sehr deutliche Epithelpigmentierung aufweisen. Die bisher vertretene Anschauung, daß es sich bei der Melanose der Kälber um eine allein auf Abkömmlinge des Mesoderms beschränkte Pigmentierung handelt, ist somit widerlegt. Dabei können wir sehr wohl dem Einwand, daß diese Pigmentierung als eine sekundäre Aufnahme des Pigments aus dem darunterliegenden Gewebe zu erklären ist, begegnen. Für diesen Fall wäre nämlich zu erwarten, daß die Pigmentablagerung in der lockeren Unterschleimhaut stärker wäre als in der Epithellage. Im vorliegenden Fall ist im Gegenteil das Verhältnis gerade umgekehrt. Außerdem spricht die Pigmentierung der innerhalb der Abkömmlinge des Mesoderms, in der Unterschleimhaut, liegenden Ausführungsgänge der Drüsen — Abkömmlinge des Ekto- oder Entoderms — ganz entschieden gegen diese Annahme.

Die von uns vor allem im Hinblick auf unsere Befunde an der Schleimhaut des weichen Gaumens vorgenommenen Untersuchungen von uns zugänglichen pigmentierten Hautbezirken des ersten Falles ergab ein etwas anderes Bild, als wir es in der Gaumenschleimhaut antrafen. Hier war das Verhältnis so, daß die Epidermis im Gegensatz zu dem Corium fast ausschließlich ergriffen war. Auch innerhalb der Epidermis selbst war die Pigmentverteilung eine etwas andere. Sie war entgegen der vorwiegenden Beschränkung auf die basalen Zellagen bei der Schleimhaut des Gaumens in der Haut diffus auf alle Zellen verteilt, wenn auch eine Bevorzugung der basalen Zellen zu erkennen war. Die Mitteilung von *Jäger*, der die Unterhaut besonders stark beteiligt fand, können wir also in diesem Fall trotz der ihn auszeichnenden starken Ausbreitung nicht bestätigen. Von dieser Tatsache konnten wir uns vor allem auch an histologischen Präparaten der Haut von Kälbern, die keine Melanose aufwiesen, überzeugen.

Jäger beobachtete nun, daß die Melanophoren im Bereich des straffen Corium nur im Verlauf der Gefäß- und Nervenbahnen vorhanden waren, während im lockeren Unterhautgewebe eine sehr viel reichlichere Verteilung vorhanden war. Die Tatsache, daß das lockere Bindegewebe in erster Linie ergriffen ist, scheint uns nicht darauf zurückzuführen zu sein, daß in dem straffen Bindegewebe weniger Lymphgefäß vorhanden sind, wie *Jäger* annimmt, sondern daß die Histiocyten und Adventitialzellen eben mehr in dem lockeren Bindegewebe der Unterhaut bzw. in den bindegewebigen Gefäßmänteln gelagert sind.

Die wohl auch bei der Melanose der Kälber seltene Pigmentierung des Fettgewebes beschränkte sich lediglich auf Zellen des Zwischengewebes. Eine Beteiligung der Fettzellen selbst haben wir an keiner Stelle beobachten können.

Innerhalb schon makroskopisch etwas schwärzlich erscheinender, verschiedenster Knorpelbezirke, z. B. am Sternum, sind die Knorpelzellen vollkommen frei von Pigment. Dieses ist vielmehr Zellen eingelagert, die sich in den um die kleinen Gefäße liegenden lockeren Bindegewebsmänteln befinden. Ebenso ist die Pigmentierung im Bereich der Knochen auf das Periost beschränkt. In der Milz

ist makroskopisch in Fall 1 keinerlei Pigmentierung zu erkennen. In den Schnittpräparaten findet sich nur ganz vereinzelt und in feinstkörniger Form melanotisches Pigment, das gewöhnlich außerhalb von Zellen liegt.

In dem von uns untersuchten zweiten Fall von ausgedehnter Kälbermelanoze handelte es sich um ein rot-weißes Kalb. Hier waren von der Pigmentierung in erster Linie die Schleimhaut der Nase und die harte Hirnhaut ergriffen. Während in dem Fall 1 die Pigmentierung im Bereich dieser Gebiete nur auf ganz bestimmte, ziemlich weit dorsal gelegene Abschnitte beschränkt ist, erkennt man hier eine sehr starke, die gesamte

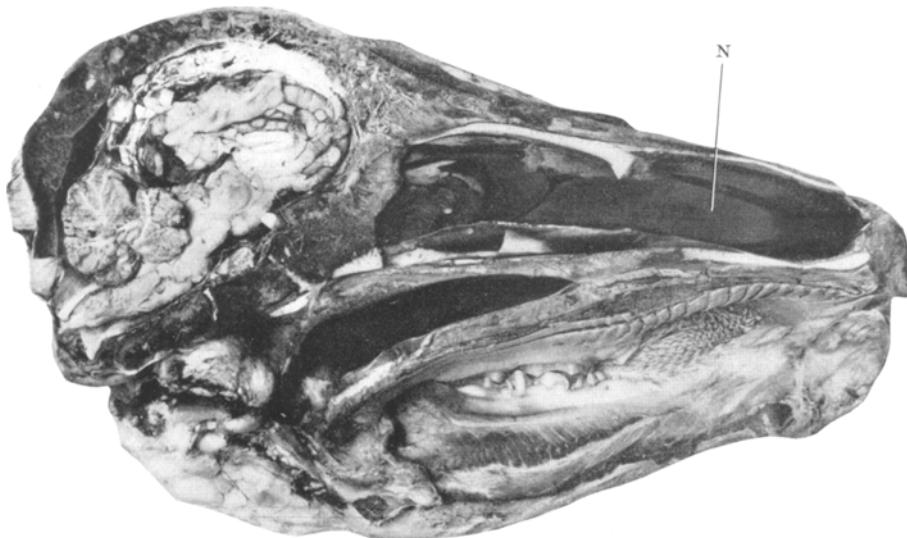


Abb. 4. Kalb Nr. 2. Medianschnitt durch den Schädel. Diffuse Pigmentierung der Nasenscheidewand (N).

Nasenschleimhaut gleichmäßig ergreifende tief schwarze, direkt samtartige Pigmentierung (Abb. 4).

Der histologische Befund an der Nasenschleimhaut weicht ebenfalls von den Beobachtungen in Fall 1 an der Schleimhaut des weichen Gaumens ab. Das Gewebe der Unterschleimhaut ist in starkem Maße durchsetzt von vielfach spindeligen oder sternförmigen, mit melanotischem Pigment beladenen Zellen. Eine bevorzugte Lagerung ist direkt unterhalb der Schleimhautschicht festzustellen, während das Epithel der Schleimhaut selbst eigentlich vollkommen frei von Pigment ist. Nur hin und wieder erkennt man eben angedeutet eine feinste Ablagerung von Pigment zwischen den Epithelzellen, die in ihrer Morphologie an die schon bei Fall 1 geschilderte Ablagerung in den interzellulären Saftspalten erinnert. Jedenfalls scheint es sich auch hier nicht um die bekannten dendritischen Zellformen zu handeln. Von den übrigen Organen stand uns nur noch die Lunge zur näheren Untersuchung zur Verfügung. Die von ihr gewonnenen histologischen Bilder entsprechen durchaus denen des Falles 1.

Um nun die Zellform der im lockeren Bindegewebe liegenden Melanophoren besser untersuchen zu können, haben wir Schnitte beider Fälle einer *unvollkommenen* Bleichung mit Wasserstoffsuperoxyd unterzogen. Die darauf in Erscheinung tretenden Zellformen lassen, soweit man das rein morphologisch beurteilen kann, am ehesten den Gedanken an Gewebshistiozyten wach werden. Infolge der vor der Bleichung sehr starken Beladung der Zellen mit Pigment ist es vielfach unmöglich, ihre eigentliche Form zu erkennen. Nach unvollkommener Bleichung erscheinen sie dagegen in den verschiedensten Gewebsgebieten als ziemlich vielgestaltig. Im lockeren Bindegewebe z. B. der Unterschleimhaut der verschiedensten Schleimhäute und um die größeren Gefäße herum handelt es sich häufig um große, teils runde, teils breite spindelige Zellen mit ziemlich großen, vollkommen unpigmentierten Kernen, während in dem mehr straffen Bindegewebe, z. B. der Dura mater und des Periosts, entsprechend den schmalen interfibrillären Spalten eine längliche schmale Form überwiegt. Eine starke Verzweigung der Endausläufer, wie etwa der Bindegewebszellen, konnten wir in keinem Fall feststellen, auch im übrigen keinerlei Anhaltspunkte für eine Beteiligung derartiger Zellen finden.

Von uns herangezogene verschiedene spezifische Färbemethoden ergeben eine eindeutige Gleichheit der Eigenschaften des bei unseren Untersuchungen vorhandenen Pigments mit denen des Melanins. Die Färbung mit den verschiedensten Fettfärbungsmethoden und die Berliner-Blauraktion sind vollkommen negativ. Mittels Wasserstoffsuperoxyd, Kaliumpermanganat und nascierendem Chlor ist eine vollkommene Bleichung zu erzielen. Die D opaquektion und eine Beizung haben wir aus technischen Gründen nicht mehr vornehmen können. Doch dürfte ja wohl entsprechend den früheren Untersuchungen schon auf Grund der uns möglichen Methoden an der Melaninnatur des uns vorliegenden Pigments nicht zu zweifeln sein.

Betrachten wir am Schluß dieser histologischen Befunde die Ergebnisse unserer Untersuchungen und versuchen, ein klares Bild über die Art der Melanophoren bei der Melanose der Kälber zu entwerfen, so haben wir unser Augenmerk in zwei Richtungen zu lenken. Einmal müssen wir danach trachten, die aus dem Vorhergehenden ersichtliche, ganz besondere Art der Verteilung des Pigments mit den bisherigen Theorien in Einklang zu bringen; andererseits haben wir uns die Frage nach der Art und Herkunft der pigmentführenden Zellen vorzulegen.

Wie wir gesehen haben, kann von einer Beschränkung der Pigmentierung auf Abkömmlinge des Mesoderms nicht die Rede sein. Unsere Befunde am Epithel der Schleimhaut, wie an den Ausführungsgängen der Schleimdrüsen des weichen Gaumens in Fall 1 sprechen eindeutig gegen eine derartige Auffassung. Damit fällt von vornherein die bisherige Sonderstellung, die in dieser Hinsicht der Melanose der Kälber von den bisherigen Untersuchern eingeräumt wurde. Insbesondere ist

ferner die Anschauung *Jägers* von der alleinigen Beteiligung der Lymphcapillarendothelien, in der Leber der *Kupfferschen* Sternzellen nicht aufrechtzuerhalten, da ja auf Grund unserer Untersuchungen die Tatsache einer Ekto-Entodermbeteiligung gesichert ist und außerdem sehr häufig sicher festgestellt werden konnte, daß unzweifelhaft Lymphgefäßendothelien frei von Pigment, dagegen in der Umgebung liegende andersartige Zellelemente ergriffen waren.

Was nun die Feststellung der Verteilung des Pigments auf ganz bestimmte Gewebsgebiete betrifft, so hat bekanntlich *Weidenreich* auf Grund umfangreicher vergleichend-anatomischer Untersuchungen eine Theorie der Pigmentverteilung aufgestellt, die diese auf vier Gebiete beschränkt haben will. Nach ihm gibt es in der Tierwelt grundsätzlich vier Arten von Pigmenthüllen: 1. die cutane, 2. die perineurale, 3. die perivasculäre, 4. die pericoelomatische. Während alle vier Pigmentgebiete gleichzeitig nur bei den niederen Wirbeltieren vertreten sind, findet sich bei den Warmblütern eine Beschränkung auf die cutane und perineurale Pigmentscheide. Außerdem ist die cutane Pigmentierung bei poikilothermen wie homoiothermen Tieren insoweit wieder verschieden, als bei den poikilothermen vorwiegend das Corium, bei homoiothermen die Epidermis ergriffen ist. Wie wir ja schon im Gegensatz zu den Untersuchungen von *Jäger* feststellen konnten, ist in dem von uns genauer untersuchten ersten Fall tatsächlich das Corium fast vollkommen frei von melaninführenden Zellen. Weiter lassen sich unsere sämtlichen Befunde durchaus in den Rahmen der von *Weidenreich* aufgestellten vier Pigmenthüllen einordnen; nur treten auch die normalerweise bei den Säugetieren nicht vorhandenen Pigmenthüllen in Erscheinung. *Weidenreich* selbst hat schon die Feststellung *Jägers* bezweifelt und darauf hingewiesen, daß es sich nach den von *Jäger* der Abhandlung beigefügten Bildern tatsächlich um Zellen der pericoelomatischen Hülle handelt. Der von *Feuereißen* aufgestellten Behauptung, daß bei der Kälbermenalose eine ins Auge fallende Neigung der Pigmente, sich besonders in der Nähe der Blutgefäße abzulagern, nicht zu verzeichnen war, können wir auf Grund unserer Untersuchungen nicht beipflichten. Eine derartige betonte Lokalisation in der Umgebung der Gefäße ist sogar häufig.

Die Grundlage der von *Weidenreich* vertretenen Theorie bildet nun allerdings wiederum die Annahme, daß die Melanin tragenden Zellen eine besondere Zellart bilden, die nicht etwa mit Bindegewebs- oder Wanderzellen gleichzustellen ist. Wir kommen damit zu der Frage, ob auch bei der Melanose eine solche spezifische Zellnatur vorliegt oder ob es sich vielmehr um Zellen handelt, die infolge einer entwicklungsbedingten Abirrung eine Sonderfunktion übernommen haben. Eine vollkommen eindeutige Antwort ist naturgemäß darauf nur schwer zu geben. Jedenfalls ist in unsrern histologischen Bildern nirgendwo ein Hinweis oder ein starker Beweis zu erblicken, daß die über die vielen Organsysteme ver-

breiteten Zellen eine spezifische Zellart darstellen. Daß es sich im vorliegenden Fall etwa um Bindegewebszellen handelt, können wir mit ziemlicher Sicherheit ausschließen. Dagegen erscheint es uns auf Grund der vorliegenden Bilder sehr viel wahrscheinlicher, wie wir schon früher verschiedentlich ausführten, daß neben den Epithelien der Schleimhaut und der Drüsenausführungsgänge in erster Linie Zellen des reticulo-endothelialen Systems, in Sonderheit Histiocyten, als Träger des Melanins aufzufassen sind. Wir können dabei andererseits durchaus der Ansicht von *Joest* beipflichten, daß es „verschiedene Zellarten sind, die das Pigment beherbergen“, wobei wir nur den Histiocyten den Vorzug geben möchten. Die Möglichkeit, daß daneben auch Endothelien der Lymphgefäßcapillaren ergriffen sein können, ist vor allem im Hinblick auf die Befunde in den perivasculären, mesenchymalen Zelllagern nicht vollkommen von der Hand zu weisen. Ein Netzwerk bzw. irgendwelche Zellverbindungen untereinander konnten wir in keinem Fall trotz sorgfältigster Untersuchungen feststellen. Außerdem waren die Zellen weit voneinander gelagert und oft abgerundet, so daß die Möglichkeit einer unmittelbaren Verbindung nur schwer vorstellbar wäre. Würden wir die Möglichkeit einer spezifischen Zellnatur ins Auge fassen, so wäre dieses ja nur so zu verstehen, daß sich in einem frühembryonalen Stadium bestimmte Zellgruppen ausdifferenzieren, die nur diese eine Sonderfunktion der Pigmentbildung haben. Da nun erfahrungsgemäß die Melanose der Rinder prozentual sehr viel geringer ist als die der Kälber, müssen wir andererseits annehmen, daß sich im Laufe der Zeit die abnorm starke Pigmentbildung wieder verliert. Diese Tatsache ist nur so zu erklären, daß eine bestimmte Zellart sozusagen ausstirbt oder aber allmählich die pigmentbildende Fähigkeit verliert. In diesem Fall würden die Zellen dann funktionslos im Gewebe weiter fortbestehen oder andere Leistungen übernehmen. Im Gegensatz dazu scheint es uns viel wahrscheinlicher, daß bestimmte Zellgruppen, die auch normalerweise vorhanden sind, eine gewisse Sonderfunktion bekommen, die sie dann gegebenenfalls im Laufe der Zeit wieder verlieren. Daß dazu gerade die Histiocyten besonders befähigt sind, liegt wohl im Sinne ihrer vielfachen Funktionsmöglichkeit.

Die von uns vertretene Ablehnung einer spezifischen Zellnatur scheint uns durchaus kein Hinderungsgrund für die Annahme zu sein, daß die Zellen trotzdem im Sinne der *Weidenreichschen* Pigmenthüllen verteilt sind. Wir würden in seiner Theorie dann eben nur ein Verteilungsprinzip erblicken, das etwa bestimmten entwicklungsmechanischen Bedingungen unterliegt, nach dem sich weiter bei der Melanose der Kälber an sich unspezifische, mit Sonderleistungen ausgestattete Zellen anordnen.

Die Auffassung einer derartigen Bevorzugung des reticulo-endothelialen Systems erhält auch in Beispielen der Menschenpathologie

ihre Stütze, So beschreibt neuerdings *Brandt* einen Fall von angeblich primärem Melanocytoblastom der Leber, bei dem anscheinend die *Kupfferschen* Sternzellen ebenfalls die Träger des Melanins sind. Das dieser Arbeit beigefügte histologische Bild der Leber weist eine große Übereinstimmung mit den von uns beobachteten histologischen Feinheiten bei der Melanose der Kälber auf. Außerdem wird von *Liebmann* von einer bevorzugten Beteiligung des reticulo-endothelialen Systems an der Bildung von Melanin bei generalisierter Melanomatosis des Menschen berichtet.

Zusammenfassung.

Aus der Untersuchung von 2 Fällen besonders hochgradiger Kälbermelanose ergibt sich:

1. Der überwiegende Teil des Pigmentes ist in mesenchymalen Zellen abgelagert, die wahrscheinlich Gewebshistiocyten und Adventitialzellen sind.
2. In der Schleimhaut des weichen Gaumens und der Nase findet sich auch eine starke Pigmentablagerung in den Deck- und Ausführungsgangsepithelien, ein Befund, der im Gegensatz zu der bisherigen Auffassung von einer Beschränkung der Pigmentierung auf Abkömmlinge des Mesoderms steht.
3. Die *Jägersche* Ansicht von der alleinigen Ablagerung in Lymphgefäßdeckzellen und (in der Leber) den Sternzellen ist nicht zutreffend.
4. Die Pigmentverteilung entspricht dem *Weidenreichschen* Schema von der Beschränkung der Ablagerung auf 4 (bzw. 2) Hüllen.

Schrifttum.

- Aschoff*: Das reticulo-endothiale System. *Erg. inn. Med.* **26** (1924). — *Baumecker*: Zur Frage des primären Entstehens und der Wachstumsbedingungen des Melanoms im Gehirn. *Frankf. Z. Path.* **37**. — *Brahn* u. *Schmidmann*: Pigmentstudien. Zur Kenntnis des Melanins und des braunen Abnutzungspigments. *Virchows Arch.* **227**. — *Brandt*: Melanocytoblastom der Leber. Beitrag zur Pathologie der *Kupfferschen* Sternzellen. *Z. Krebsforschg.* **31**. — *Casper*: Geschwülste der Tiere. II. Die bösartigen Geschwülste. *Lubarsch-Ostertag*, *Erg. Path.* **1896** **III**. — *Eberth*: Die Nerven der Chromatophoren. *Verh. anat. Ges.* 7. *Versl. Göttingen*. — *Ehrmann*: Zur Kenntnis von der Entwicklung und Wanderung des Pigments bei den Amphibien. *Arch. f. Dermat.* **1892**. — *Feuereisen*: Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Pigmentierungen in den Organen der Schlachttiere. *Diss. Leipzig* 1906. — *v. Gierke*: Über Beeinflussung des Zellstoffwechsels durch benachbarte Geschwulstzellen. *Beitr. path. Anat.* **7**. — *Hueck, W.*: Die path. Pigmentierung. *Krehl-Marchands Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. 3, 2. — *Jäger*: Die Entstehung des Melaninfarbstoffs. *Virchows Arch.* **198**. — Die Melanosarkome der Schimmelpferde. *Virchows Arch.* **198**. — Die Melanose der Kälber. *Virchows Arch.* **204**. — *Joest*: Spezielle path. Anatomie der Haustiere. Berlin 1921. — *Kitt*: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie für Tierärzte. Stuttgart 1921. — *Kuklenski*: Über

das Vorkommen und die Verteilung des Pigments in den Organen und Geweben bei japanischen Seidenhühnern. *Arch. f. mikrosk. Anat.* **1916**, 87. — *Liebmann*: Über das Auftreten von melaninhaltigen Monocyten bei generalisierter Melanomatosis. *Schweiz. med. Wschr.* **1929**. — *Morot*: Zit. *Casper*. — *Oberndorffer*: Die pathologischen Pigmente. *Lubarsch-Ostertag* Bd. 19, 2. 1921. — *Rößle*: Der Pigmentierungsvorgang im Melanosarkom. *Z. Krebsforschg* **2**. — *Tuczek*: Über die Beziehungen der Nebennierenpigmentation zur Hautfarbe. *Beitr. path. Anat.* **58**. — *Weidenreich*: Die Lokalisation des Pigments und ihre Bedeutung in Ontogenie und Phylogenie der Wirbeltiere. *Z. Morph. u. Anthropol.* **1912**. Sonderh. 2. — *Wieting* u. *Hamdi*: Über die physiologische und pathologische Melaninpigmentierung und den epithelialen Ursprung der Melanoblastome. Ein primäres Blastom der Gallenblase. *Beitr. path. Anat.* **1907**, 42. — *Ziegler*: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Menschen. 9. Aufl. Bd. 1.
