

# **Über die Entstehung des melanotischen Pigmentes im Auge der Wirbeltierembryonen und in Choroidealsarkomen / von Adolf Szili.**

## **Contributors**

Szili, Aurel v.  
University College, London. Library Services

## **Publication/Creation**

Bonn : Verlag von Friedrich Cohen, 1911.

## **Persistent URL**

<https://wellcomecollection.org/works/gsqgsxd8>

## **Provider**

University College London

## **License and attribution**

This material has been provided by This material has been provided by UCL Library Services. The original may be consulted at UCL (University College London) where the originals may be consulted.

Conditions of use: it is possible this item is protected by copyright and/or related rights. You are free to use this item in any way that is permitted by the copyright and related rights legislation that applies to your use. For other uses you need to obtain permission from the rights-holder(s).

**wellcome  
collection**

Wellcome Collection  
183 Euston Road  
London NW1 2BE UK  
T +44 (0)20 7611 8722  
E [library@wellcomecollection.org](mailto:library@wellcomecollection.org)  
<https://wellcomecollection.org>

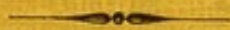
E. 3 <sup>III</sup> 33

**Über die Entstehung  
des melanotischen Pigmentes im  
Auge der Wirbeltierembryonen und  
in Chorioidealsarkomen**

von

**Dr. Aurel v. Szily**

Privatdozent in Freiburg i. Br.



Mit 71 Figuren auf 4 Tafeln



**BONN**  
VERLAG VON FRIEDRICH COHEN  
1911



184306

NO. 1148 | H

U. 41.

110



THE INSTITUTE  
OF  
OPHTHALMOLOGY  
LONDON

EX LIBRIS

OPHTHALMOLOGY Hc736 SZILLI [2]

II  
A. 57

# Über die Entstehung des melanotischen Pigmentes im Auge der Wirbeltierembryonen und in Chorioidealsarkomen

von

**Dr. Aurel v. Szily**

Privatdozent in Freiburg i. Br.

---

Mit 71 Figuren auf 4 Tafeln

---

**BONN**  
VERLAG VON FRIEDRICH COHEN  
1911



**Sonder - Abdruck**

aus dem

**Archiv für mikroskopische Anatomie**

Siebenundsiebzigster Band

1911

## Inhalt:

	Seite
I. Einleitung . . . . .	1
II. Beschreibender Teil . . . . .	19
III. Kritischer Teil . . . . .	43
IV. Zusammenfassung . . . . .	59
V. Literatur . . . . .	61
VI. Tafelerklärung . . . . .	67

### 1. Einleitung.

Die dunklen Pigmente, die sogenannten Melanine, erfreuen sich einer weiten Verbreitung in der Tierreihe. Die dunklen Farbstoffe der Tegumente und Tegumentanhänge von Vertebraten und Avertebraten, die gefärbten Inhaltsbestandteile aller gewöhnlichen Pigmentzellen des Bindegewebes, ferner der Chromatophoren, der Zellen des Pigmentepithels der Retina, der melanotischen Tumoren usw. gehören alle in diese Gruppe hinein.

Unsere Kenntnisse über die Genese der eben erwähnten schwarzen Farbstoffe müssen aber noch recht dürftige genannt werden.

Soviel steht wohl fest, dass die von vielen Seiten her in Angriff genommene chemische Analyse der natürlichen Farbstoffe noch zu keiner einwandfreien Lösung der Frage nach der Herkunft des Melanins geführt hat. Während man früher nicht daran zweifelte, dass die dunklen Pigmente der Haut, sowie auch der Hautgebilde dem Blutfarbstoff entstammen, neigt man heute



einer anderen Ansicht zu. Man glaubt nicht mehr, dass sie einfach aufgespeicherte Abkömmlinge der Blutfarbstoffe sind, sondern führt sie mit Vorliebe auf komplizierte lokale Stoffwechselforgänge in der betreffenden pigmentführenden Zelle selbst zurück.

Die Beweise, welche als Stütze für die Annahme einer autochthonen Bildung des Pigments in der Zelle angeführt und gegenüber ihrer Abstammung aus dem Blutfarbstoffe geltend gemacht werden, sind zweierlei Art. Der erste Beweis ist ein negativer, und bezieht sich darauf, dass die sogenannten „Melanine“ im Gegensatz zu den Blutfarbstoffen kein Eisen enthielten. Dieser Beweis ist jedoch kein zwingender. Ich erwähne bloss, dass z. B. M. B. Schmidt (104—106; 1889—1900) und E. Neumann (82; 1888) an sicher hämatogenen Pigmenten den Mangel an Eisen nachweisen konnten. Fehlender Eisengehalt kann also zur Entscheidung der Frage weder in dem einen, noch im andern Sinne verwendet werden, denn es kann sich ja immerhin beim Melanin um ein spätes, jenseits der Hämosiderinreaktion befindliches Stadium des Blutpigmentes handeln (Schmidt).

Einen viel wichtigeren Beweis für die mögliche Unabhängigkeit der Melaninentstehung vom Blutfarbstoff bildet der positive Nachweis der Bildung von melaninähnlichen Stoffen aus gewöhnlichem Eiweiss, wonach alle bisher bekannten tierischen Farbstoffe auf eine chromogene Gruppe des Eiweissmoleküls als Muttersubstanz zurückzuführen wären. Aber auch dieser Beweis ist kein unfehlbarer und der Skeptiker wird mit Recht zuvor noch den Nachweis der chemischen Identität des künstlichen Melaninfarbstoffes mit dem natürlichen Melanin einfordern dürfen.

Ein solcher Beweis ist jedoch schon deshalb mit den grössten Schwierigkeiten verbunden, weil es sich gezeigt hat, dass von den bisher untersuchten pathologischen und normalen Melaninen nicht zwei die gleiche Zusammensetzung haben.

Die grosse Bedeutung, welche den Fermenten im Chemosismus der Zelle zukommt, liess endlich in einigen Forschern die Vermutung aufkommen, dass auch bei der Bildung der mannigfaltigen Farben in der Natur fermentative Vorgänge eine Rolle spielen. Bertrand (11; 1896) verdanken wir die Entdeckung, dass gewisse Pflanzen ein oxydatives Ferment (Tyrosinase) enthalten, das Tyrosin unter Bildung dunkler gefärbter Substanzen zu oxydieren vermag. Seither ist der Nachweis der Tyrosinase in den Körpersäften und



Organextrakten der verschiedensten Pflanzen und Tiere gelungen. Die Umwandlung des Tyrosins in künstliches Melanin unter Einwirkung der Tyrosinase erfolgt unter Abgabe von Wasserstoff und Aufnahme von Sauerstoff ohne eine wesentliche Verschiebung des Verhältnisses zwischen Stickstoff und Kohlenstoff.

Das von C. Neuberger (83; 1908) aus einem melanotischen Nebennierentumor gewonnene Organextrakt blieb zwar ohne Einfluss auf das Tyrosin, vermochte jedoch auf Adrenalin und p-Oxyphenyläthylamin unter Farbstoffbildung einzuwirken. Eine weitgehende Bedeutung erhält aber diese Feststellung durch die Angaben Halles, wonach das Adrenalin in dem tierischen Organismus über die Stufe des p-Oxyphenyläthylamins aus Tyrosin entsteht.

Nach Jäger (53; 1909) ist die Melaninproduktion bei der Melanosarkomatose chemisch charakterisiert als ein oxydativer Umwandlungsprozess des Suprarenins, der im Zytoplasma unter der Wirkung spezifischer Zellfermente abläuft. Die chemische Auslösung des Farbstoffes erfolgt nach der Meinung dieses Autors auf enzymatischem Wege, wobei ihn dann die Zelle selbst synthetisch durch ihre spezifische Tätigkeit erzeugt: eine autochthone, metabolische Pigmentbildung (S. 86).

O. v. Fürth (24; 1909), dem wir zahlreiche wertvolle Untersuchungen über die Synthese der tierischen Farbstoffe verdanken, zerlegt die Prozesse physiologischer und pathologischer Melaninbildung auf Grund der bisherigen Erfahrungen in zwei Phasen:

1. Die Abspaltung zyklischer Komplexe aus dem Eiweissmolekül, wobei an die Mitwirkung autolytischer Fermente gedacht werden könnte und
2. die Überführung dieser zyklischen Komplexe durch die Wirkung oxydativer Fermente in Melanine.

Es erscheint nach v. Fürth nicht unwahrscheinlich, dass dieser Vorgang zuweilen noch dadurch kompliziert wird, dass

3. accessorische Gruppen (schwefelhaltige und eisenhaltige Komplexe und möglicherweise auch verzweigte aliphatische Ketten) in den Kondensationsprozess einbezogen werden.

Diese eben erwähnte Anschauung v. Fürths, welche die herrschende Ansicht der physiologischen Chemiker über das Wesen und die Entstehungsbedingungen der Melanine treffend



kennzeichnet, besitzt selbstverständlich bloss den Wert einer glücklich gewählten Arbeitshypothese. Ihre Richtigkeit werden erst weitere Untersuchungen beweisen müssen.

In der allerletzten Zeit gelang es nun H. Eppinger (20; 1910), einen sicheren Beweis für die Entstehung des Melanins aus dem Tryptophan zu erbringen. Er konnte in einem pathologischen Falle von Melaninbildung einen Zwischenkörper isolieren, der leicht unter Kondensation, bei gleichzeitiger Oxydation in einen schwarzen Farbstoff übergeht, ähnlich wie Anilin in Anilinschwarz. Es bleibt abzuwarten, ob die von Eppinger beschriebene Substanz auch alle Fälle von normaler Pigmentbildung zu erklären vermag.

Aber selbst eine eindeutige Beantwortung der hier ihrer Lösung harrenden wichtigen chemischen Fragen vorausgesetzt, muss bei Zeiten davor gewarnt werden, die Ergebnisse der Laboratoriumsversuche auf Vorgänge zu übertragen, wie sie im lebenden Organismus stattfinden. Diese Versuchung ist leider gross und nur allzuleicht wird der physiologische Chemiker, vertrauend auf seine ungleich exakteren Methoden, den Chemismus des Laboratoriums auf die lebendige Tier- und Pflanzenwelt uneingeschränkt übertragen wollen. Auf der anderen Seite blickt der Morphologe mit Anerkennung und Zuversicht auf die schönen Erfolge des Biochemikers, der ihn durch Versuche *in vitro* über den Abbau und die Synthese aller im Organismus vorkommenden Stoffe belehrt. Fehlte es doch selbst von seiten ausgezeichneter Morphologen nicht an der Mahnung: „Physikalische und chemische Betrachtungsweise sind auszubauen und gegenüber der morphologischen in den Vordergrund zu stellen“ (Albrecht in „Zellulär-Pathologie“, 3; 1907).

Es wäre jedoch sicherlich gefehlt, wenn wir den Sinn dieser Worte Eugen Albrechts so deuteten, als müssten bei der Entscheidung biologischer Fragen morphologische Momente hinter die Resultate der physikalisch-chemischen Experimente zurücktreten. Ein solches Prinzip ist bei Vorgängen, soweit sie sich innerhalb der Zelle abspielen, nicht am Platze. Hier gehen morphologische und chemische Veränderungen Hand in Hand und es ist die Aufgabe des Biologen, den Zusammenhang dieser beiden Vorgänge zu erkennen und ihrer Bedeutung nach im einzelnen richtig zu würdigen. Dass hierbei je nach der Arbeitsrichtung des betreffenden Forschers bald die eine, bald die andere



Seite der Frage über Gebühr in den Vordergrund tritt, ist leicht denkbar. Es muss also hier, wie auf allen wissenschaftlichen Grenzgebieten, von Zeit zu Zeit von sachkundiger Hand die Bilanz gezogen werden, um auch dem mehr spezialistisch geschulten Forscher über den tatsächlichen Bestand des wissenschaftlichen Schatzes zu orientieren.

In der Pigmentfrage steht augenblicklich infolge von zahlreichen wichtigen Feststellungen die chemische Betrachtungsweise im Vordergrund und man hört nicht selten die Behauptung, es sei zwecklos, an die Lösung des Problems der Melaningenese anders als mit rein chemischen Methoden heranzutreten.

Es ist daher vielleicht zeitgemäss, dieser fälschlichen Anschauung gegenüber dem vernachlässigten morphologischen Standpunkt erneute und gebührende Geltung zu verschaffen.

Der morphologischen Bearbeitung der Frage nach der Pigmentgenese ergibt sich aber meines Erachtens eine Fragestellung von selbst, die ich in den folgenden zwei Punkten festlegen möchte:

1. liegt den durch die Chemiker isolierten Melaninkörnern ein heterogenes, etwa eiweissartiges Stroma zugrunde?
2. wenn ja, von welchem Teile der Zelle, resp. von welcher Zellgruppe sind diese Stromata herzuleiten?

Als Vorläufer der Ansicht, dass in den Granulis der echten Pigmentzellen organisierte lebende Teile vorliegen, ist vor allem der Begründer der „Granulalehre“ Altmann selbst zu nennen. Aber erst Reinke (97; 1894) hat den einwandfreien Nachweis erbracht, dass es sich, wenigstens in den von ihm untersuchten Fällen von Pigmentierung, nicht bloss um eine körnige Farbstoffabscheidung handelt, sondern um wirkliche Granula, d. h. um Organellen, an welche der Farbstoff gebunden ist. Er hat bekanntlich bei den Pigmentzellen der Salamanderlarve nachgewiesen, dass der Farbkörper durch Oxydation zerstört werden kann und dass alsdann ungefärbte Granula hinterbleiben, welche ihrerseits durch Safranin tingierbar sind.

Nach Galeotti (25; 1895) sollen bei Kröten und Froschembryonen in den Epithelzellen mit Fuchsin darstellbare Körnchen vorkommen, die sich späterhin in echtes Pigment verwandeln. Form und Anordnung dieser Körnchen lässt nach Galeotti keinen Zweifel zu, dass es sich um Jugendzustände des Pigments handelt.



Auf ähnliche Weise geht auch nach Alfred Fischel (21; 1896) die Entwicklung des Pigments vor sich. Er fand, dass sich innerhalb der späteren Pigmentzellen in immer reichlicherer Weise Körnchen entwickeln, die anfangs lichter sind und erst später eine dunklere Färbung annehmen. Diese helleren Körnchen sieht Fischel als Pigmentbildner an, die durch spezifische Umwandlung oder Zusammensetzung mit einem Farbstoff zu Pigment werden.

Nach Leydig, Reinke u. a. sollen die Augen albinotischer Tiere in den Retinaepithelien an Stelle der gefärbten Körperchen ungefärbte gleicher Art aufweisen.

Es scheint danach zweifellos zu sein, dass gewisse Pigmentzellen und besonders die typischen Chromatophoren besondere Granula hervorbringen, in welchen sich die Farbstoffbildung lokalisiert, und die daher als primitive, farblose Pigmentträger zu bezeichnen sind. Inwieweit freilich die Körner aktiv an der Farbstoffbildung beteiligt sind, bleibt auf Grund dieser Untersuchungen nach wie vor unentschieden.

Die zweite wichtige Frage, die hier noch von morphologischer Seite ihrer Beantwortung harret, ist die: von welchem Teile der Zelle resp. von welcher Zellgruppe sind diese Stromata herzuleiten?

Für die grössere Zahl der Autoren, die die Pigmentfrage mit der Bioblastenlehre Altmanns in Beziehung bringen, ist die nächstliegende Annahme die, dass die Stromata unabhängig vom Zellkern im Cytoplasma entstehen. Zwar konnten am Zellkern die verschiedensten Veränderungen in der Färbbarkeit, in der Form und Zahl der Nukleolen usf. erkannt werden, aber der Nachweis einer direkten Beteiligung des Zellkerns an der Bildung der Primärgranula ist bisher nicht gelungen. Den darauf bezüglichen Angaben von Galeotti (25; 1895) stehen ebenso bestimmte negative Erhebungen von M. Heidenhain (41; 1907) gegenüber.

Es wurde daher auch Behauptungen, die den Zellkern zur Pigmentbildung in Beziehung brachten, bis auf den heutigen Tag wenig Beachtung geschenkt. Wir müssen aber an diese Frage schon deshalb ausführlicher herantreten, weil sie in Verbindung steht mit jenem wichtigen allgemein-biologischen Problem über die bisher noch wenig bekannte Wechselbeziehung zwischen Protoplasma und Zellkern, auf die ich weiter unten noch näher zu sprechen komme.



Von den älteren Beobachtern, die für eine Beteiligung des Zellkerns an der Pigmententstehung eintraten, ist vielleicht an erster Stelle Mertsching (72; 1889) zu nennen. Er stützt seine Ansicht durch Befunde an den Querschnitten der Haarrinde und an Melanosarkomzellen, wo nach seiner Meinung das Pigment zuerst in der sogenannten Kernmembran auftreten soll. Bei Mertsching finde ich zuerst die Ansicht deutlich ausgesprochen, der wir im folgenden noch öfters begegnen werden, dass die Pigmentbildung im Bindegewebe ebenso wie in der Epidermis in Beziehung zum Zerfall der Zelle, in erster Linie des Zellkerns steht.

Weitere Angaben über Pigmenteinschlüsse in den Zellkernen der verschiedensten Tierarten haben Steinhaus, Leydig, Maurer, Ajello, Rosenstad u. a. gemacht. Bei der Bewertung solcher Behauptungen ist aber grösste Vorsicht geboten, weil infolge der bekannten Anlagerungen des Pigmentes an die Kernmembran eine Entscheidung der Frage, ob es sich im gegebenen Falle tatsächlich um eine intranukleäre Lagerung der Pigmentkörnchen handelt, oft mit den grössten Schwierigkeiten verbunden ist. Gelegentlich seiner Untersuchungen über die Beziehungen zwischen den Pigmentbändern des Mantels und denen der Schale bei *Helix nemoralis* L. und *hortensis* Müller, hat Distaso (17; 1908) einen direkten Zerfall des Kerns in Pigment beobachten können.

Unter den Dermatologen hat sich namentlich Jarisch (56; 1892) auf Grund seiner Befunde an Schwänzen von etwa 15 bis 20 mm langen Tritonlarven zugunsten der Herkunft des Pigments aus Kernsubstanz ausgesprochen, ohne indes wirkliche Beweise für die Richtigkeit seiner Anschauung geliefert zu haben.

Für das Melanosarkom hat vielleicht zuerst Lukjanow (68; 1891) den Pigmentierungsvorgang als einen teilweisen oder vollständigen Kerntod aufgefasst, wobei die freigewordenen Plasmosomen sich zum Pigment umwandeln sollten.

Ausser den technischen Schwierigkeiten, welche bei der Entscheidung der Frage über den Austritt von Kernteilchen ins Cytoplasma eine glatte, einwandfreie Beurteilung sehr erschwerten, standen für eine ganze Reihe von Forschern einer solchen Möglichkeit von vornherein noch andere, nicht weniger wichtige theoretische Bedenken entgegen.



Ich erinnere bloss an jene verbreitete Anschauung, die bis zur neuesten Zeit in Heidenhain (41; 1907) ihren gewichtigsten Vertreter fand, wonach der Kern innerhalb des Zellprotoplasmas in der Teilungsrufe in vollständigem Zustande der Untätigkeit verharren soll. Er bildete sozusagen den ruhenden Punkt innerhalb des funktionierenden Protoplasmas. Die Aufgabe des Zellkerns beschränkt sich nach dieser Auffassung ausschliesslich auf den schöpferischen Akt der Erzeugung neuer lebender Teile. Demnach wäre der Kern im Wechselverhältnis mit dem Protoplasma in den meisten Fällen, vielleicht nur mit Ausnahme der Drüsenzellen im Sekretionszustand, allein der nehmende Teil, der aus dem Gesamtstoffumsatz der Zelle für seinen Bestand und für die Bewahrung seiner spezifischen Qualität gewissermaßen den grösseren praktischen Vorteil zöge.

Als besonders wichtige und lehrreiche Beweise für die Bedeutung des Kerns in der Zelle werden die schönen Experimente M. Nussbaums (85; 1885) und A. Grubers (33; 1883) angeführt, welche den einwandfreien Beweis lieferten, dass kernlose Teilstücke von Infusorien unfehlbar zugrunde gehen. A. Gruber schliesst aus seinen Versuchen an „Actinophrys“, dass der Kern keine Bedeutung für diejenigen Funktionen des Zellkörpers hat, welche nicht direkt in Beziehung zur Fortpflanzung stehen, also zur Bewegung (Pseudopodienbildung), zur Nahrungsaufnahme, Exkretion (Pulsation der kontraktilen Vakuole) und zum Wachstum; auch auf die äussere Gestalt kann er einflusslos sein.

Eine Ergänzung zu diesen eben erwähnten Experimenten ist nun von Verworn (111; 1888) gemacht worden. Er entfernte bei *Thalassicola*, einem durch seine Grösse ausgezeichneten Radiolar, den Kern und fand, dass derselbe, selbst wenn er vor allen Schädlichkeiten geschützt blieb, nach einiger Zeit stets zugrunde ging, ohne die geringsten Regenerationserscheinungen erkennen zu lassen.

Aus ähnlichen Versuchen, deren Zahl bis zur neuesten Zeit aus der Literatur beliebig vermehrt werden könnte, geht deutlich hervor, dass weder der Kern, noch das Protoplasma allein, die Hauptrolle im Leben der Zelle spielt, sondern beide in gleicher Weise am Zustandekommen der Lebenserscheinungen beteiligt sind (Verworn). Eine ähnliche Ansicht vertritt Rabl in seiner an der Universität Leipzig gehaltenen Antrittsvorlesung



(1906), in welcher er gegen die Theorien Weismanns und O. Hertwigs Stellung nimmt, wonach die chromatische Substanz der Geschlechtskerne als der alleinige Träger der „Vererbungs-substanz“ anzusehen wäre. Er hält zur Vererbung, zur Wiederholung der Entwicklungsprozesse, als deren Endresultat die Eigenschaften der Eltern im Kinde wieder erscheinen, alle Zellbestandteile in gleicher Weise für nötig. Er gelangt unter Berücksichtigung aller wichtigen Versuchsergebnisse zu dem Schlusse, dass die Qualitäten der Teile des Kerns nur bei qualitativ gleicher Teilung des Protoplasmas unverändert erhalten bleiben können, dass dagegen ungleiche Teilung des Protoplasmas eine qualitative Veränderung des Kerns in Gefolge haben muss.

Nach Rabl (95; 1906) stehen Kern und Protoplasma in den innigsten Wechselbeziehungen zueinander. Diese Wechselwirkungen zwischen Kern und Protoplasma sind materieller oder substantieller Art. Das Protoplasma nimmt zweifellos Substanzen aus der Umgebung auf und gibt dieselben zum Teil an den Kern ab, zum Teil werden sie von ihm selbst weiter verarbeitet. Er empfängt aber auch — und darin erblicke ich gegenüber den Ansichten Heidenhains einen prinzipiellen Fortschritt — Substanzen aus dem Kern, diese verbinden sich ihrerseits mit gewissen Substanzen des Protoplasmas und aus dieser Verbindung gehen neue Substanzen mit neuen Eigenschaften hervor.

Es sei jedoch ausdrücklich hervorgehoben, dass diese Auffassung C. Rabls über die Abgabe von Stoffen aus dem Kern ans Cytoplasma sich lediglich auf das veränderte Kernbild stützt, welches Drüsenzellen im Stadium der lebhaften Sekretion darbieten. Von der Abgabe morphologisch sichtbarer Teile aus dem Kernbestand ans Cytoplasma ist nirgends die Rede.

Durch die grundlegenden Untersuchungen Richard Hertwigs (45; 1898 und 47; 1903) ist die Frage der Kernplasmabeziehung in eine neue und sowohl für die allgemeine Biologie, als auch im speziellen für die Pigmentgenese gleich bedeutungsvolle Phase getreten. Ich kann nicht umhin, auf die mit dieser Frage zusammenhängende Literatur hier etwas genauer einzugehen, obwohl sie sich zum grössten Teil vorläufig auf niedrig organisierte Tiere bezieht. Die Übertragung der Ergebnisse dieser Forschung auf die Metazoenzelle hat aber schon begonnen und verspricht uns auch hier viel neue und wichtige



Aufschlüsse zu geben über die mannigfaltigen, bisher unbekanntenen Wechselbeziehungen zwischen Zellkern und Protoplasma.

R. Hertwigs Untersuchungen beziehen sich auf die Protozoen. Er fand im Jahre 1898 (45) bei *Actinosphaerium Eichhorni* das Plasma von zahlreichen, oft in Strängen gelagerten chromatischen Körperchen durchsetzt, denen er einige Jahre später (1902) den Namen „Chromidien“ gab. Die Körnchen stammen aus dem Kern und spielen eine wichtige Rolle im Zellleben. Sie nehmen bei übermässiger Fütterung, wie auch bei intensivem Hunger an Masse zu. Ihre Beziehung zum Kern wird dadurch besonders deutlich gemacht, dass sich diese unter Umständen ganz in Chromidien auflösen können. Bei Monothalamien ist wiederum der umgekehrte Vorgang zu beobachten. Hier treten die Chromidien in Form eines distinkten Chromidialnetzes auf, das wieder Beziehungen zu dem Kern zeigt, aus dem sich Kerne sogar neu bilden können.

Nach weiteren Untersuchungen Hertwigs kommt bei den von ihm untersuchten Protozoen ein Chromidialapparat normalerweise immer vor und scheint aus Chromatin und Nukleolarsubstanz zusammengesetzt zu sein. Die Chromidien der Protoplastenzelle sind nach seiner Meinung vergleichbar mit jenen Chromatinpartikeln, die bei der Eireifung aus den Kernen von Metazooneizellen auswandern können.

Das Hauptergebnis seiner Untersuchungen hat Richard Hertwig dahin zusammengefasst: „dass jeder Zelle normalerweise eine bestimmte Korrelation von Plasma- und Kernmasse zukommt“. Diese Gesetzmässigkeit bezeichnet er als die „Kernplasmarelation“ (47; 1903 und 48; 1903). Die Wechselwirkung von Kern und Plasma denkt sich Hertwig so, dass der Kern zunächst dem Protoplasma Teile entnimmt, wobei dieses in eine funktionierende Substanz und in einen in den Kern eintretenden Rest gespalten wird. Die hierdurch erfolgende Zunahme der Kernsubstanz nennt er: „funktionelles Wachstum des Kerns“. Dieses funktionelle Wachstum des Kerns kann unter pathologischen Bedingungen zu seiner Hypertrophie führen. Es besteht dann ein Missverhältnis zwischen Kern und Plasma, welches dadurch wieder seinen Ausgleich finden kann, dass weitere Assimilation von Stoffen unterbleibt und der Kern durch Resorption und durch Abgabe an das Plasma seinen Inhalt reduziert.



In solchen Fällen wird die „Kernplasmarelation“ dadurch wieder hergestellt, dass Chromatin in das Protoplasma ausgestossen wird, wo es sich dann unter Umständen zu einer bräunlichen Masse verfärbt.

Die Umwandlung von Chromidien in Pigment hat R. Hertwig bei *Actinosphaerium* beobachtet. Sie tritt hier unter verschiedenen Bedingungen auf: bei der Encystierung, bei übermässiger Fütterung und bei Hunger. Also überall dort, wo auf natürliche oder künstliche Weise der Gleichgewichtszustand zwischen Protoplasma und Zellkern eine Störung erfuhr. Wenn der Kern im Verhältnis zum umgebenden Cytoplasma über eine gewisse Grenze sich vergrössert, muss, wie schon erwähnt, damit das Gleichgewicht wieder hergestellt wird, ein Teil des Chromatins ans Plasma abgegeben werden. Das abgestossene überschüssige Chromatin oder die Chromidien, wie wir diese Chromatinbrocken von nun an nennen wollen, werden entweder verbraucht resorbiert, oder in bräunliche Pigmentkörner verwandelt.

Durch die eben erwähnten grundlegenden Untersuchungen Hertwigs, und nicht weniger auch infolge der an sie geknüpften klaren und logischen Folgerungen eröffneten sich ganz neue Ausblicke für die gesamte feinere Zellforschung. Es wurden jedoch nicht nur von neuen Gesichtspunkten aus weitere Daten zur Bestätigung und Ausbau der Hertwigschen Lehren gesammelt. Jetzt, wo der Bann gebrochen war, der bis dahin für die meisten Autoren die Annahme eines Austritts von Kernteilchen in das Cytoplasma unmöglich erscheinen liess, war die Zeit gekommen, um auch ältere Angaben erneut auf ihre Richtigkeit zu prüfen und mit den Ideen Hertwigs in Beziehung zu bringen.

Da sind zunächst jene immer wiederkehrenden Angaben über die Beziehungen gewisser spezifischer Strukturen in den Drüsenzellen zu dem Zellkern einer Nachprüfung zu unterziehen.

M. Nussbaum (84; 1877—1879) hat bekanntlich in Pankreaszellen von Amphibien fadig strukturierte Körper beschrieben, die er als „Nebenkerne“ bezeichnet und denen gleichsetzt, die in Spermatiden und den Dotterkernen der Eier vorkommen. Ähnliche eigenartige, sich stark mit Chromatinfarbstoffen tingierende Fäden hat Gaule (26—28; 1880—1881) in Blutkörperchen, Pankreas- und Leberzellen vom Frosch gesehen.



Ogata (87; 1883) hat dann ausdrücklich betont, dass sie aus Körpern bestehen, die aus dem Kern in das Plasma ausgetreten sind. Eine Ansicht, der M. Heidenhain aufs bestimmteste entgegentritt. Platner (91; 1886) hat diese Nebenkerne mit der Bildung der Zymogene in Beziehung gebracht und fand, dass sie mit dem Auftreten der letzteren verschwinden. Ähnliche Angaben macht auch Mathews (70; 1899) auf Grund von sorgfältigen Untersuchungen an Pankreaszellen von *Necturus* und Leberzellen vom Frosch. All diese Autoren stimmen darin überein, dass die fraglichen Gebilde stark chromatisch sind, wahrscheinlich aus einem Nukleoalbumin bestehen und direkt vom Chromatin des Kerns abzuleiten sind. Über die Art und Weise ihrer Abstammung aus dem Kern hat sich Laguesse (65; 1899) geäußert. Nach seiner Meinung sollen sie durch ungleiche (heteropole) Kernteilung entstehen. Er hält sie für: „une sorte d'apport nutritif du noyau au Protoplasme“.

Als Zellstrukturen, die vielleicht mit den Chromidien der Protisten vergleichbar sind, wären dann noch die „Mitochondria“ Bendas (10; 1902) zu nennen. Es sind das Körnchen, die dieser Forscher vor allem in den Samenbildungszellen gefunden hatte und die durch besondere Methoden von anderen Zelleinschlüssen unterschieden werden können. Sie bilden den Spiralfaden der Spermien. Benda hält sie nach weiteren Untersuchungen an Wimper- und Muskelzellen für spezifisch motorische Apparate. Eine Reihe von weiteren wichtigen Beobachtungen verdanken wir Meves (79; 1901) über die sich zu körnigen Fäden aneinanderfügenden Mitochondrien, den sogenannten Chondromiten. Sie bilden einen regelmässigen Befund bei der Spermatogenese.

Es sei hier noch kurz an andere Differenzierungen im Cytoplasma erinnert, an die sogenannten Pseudochromosomen, Zentralkapseln (auch Centroformien und Archoplasmenschleifen genannt), unter welchem Namen mehr oder weniger zusammengehörige Gebilde beschrieben wurden. Auffallend ist ihre morphologische und tinktorielle Ähnlichkeit mit richtigen Chromosomen. Trotzdem betont M. Heidenhain (41; 1907) ihre Entstehung im Cytoplasma, während Folke Henschen (42; 1903) für eine Abstammung aus dem Kern eintrat.

Ebenso werden von manchen Autoren die von Holmgren (51; 1901) beschriebenen Trophospongien hierher gezählt, wenig-



stens diejenigen intensiv tingierbaren Netze, welche je nach verschiedenen Funktionszuständen der Drüsenepithelien ein verschiedenartiges Aussehen haben und mit Kernfarbstoffen gefärbt werden können.

Zu entscheiden wäre weiterhin, ob die von v. Lenhossék so genannten Tigroidschollen, die je nach dem Funktionszustande der Ganglienzellen grosse Verschiedenheiten zeigen sollen, wirklich mit dem Chromatin der Zellkerne verwandt, oder gar, wie manche glauben, mit ihm identisch sind. Auch M. Heidenhain (41; 1911) hat sich neuerdings der Ansicht angeschlossen, „dass das Tigroid aller Wahrscheinlichkeit nach ein Cytochromatin ist, und wir sind deswegen berechtigt, die weitere Frage anzuschliessen, ob das Tigroid bei dem relativ geringen Volumen des Kerns eventuell bestimmt ist dessen Masse zu substituieren.“ (S. 870).

Endlich sei noch der im Jahre 1898 von C. Golgi beschriebene Apparato reticolare erwähnt, der ein an Chromsilberpräparaten der Ganglienzellen sichtbares, merkwürdiges Netzwerk darstellt. Später haben Negri (81; 1899), Pensa (89; 1899) und Kopsch (61; 1902) dieses Netzwerk mit derselben Methode auch in den verschiedensten Drüsenzellen nachgewiesen, während Marenghi (69; 1903) über ähnliche Befunde in den Epidermiszellen von *Ammocoetes*, Veratti (110; 1902) in den quer gestreiften Muskelfasern bei Larven von *Gastrophilus equi* berichtet.

Einen weiteren Ausbau erhielt die Lehre vom Hertwigschen Chromidialapparat durch Beiträge von seiten der Mitarbeiter und Schüler dieses hervorragenden Forschers.

Hier sind zunächst die interessanten Mitteilungen Goldschmidts zu erwähnen. Die Untersuchungen von Goldschmidt (29; 1904) beziehen sich auf den gemeinen Spulwurm, *Ascaris lumbricoides* L., *Ascaris megalocephala* Cloqu. Es handelt sich zugleich um den ersten Versuch einer systematischen Übertragung der Hertwigschen Beobachtungen auf die Metazoenzelle.

Die Gewebe der Ascariden zeichnen sich zum Teil dadurch aus, dass sie nicht durch Zellteilung wachsen, sondern durch ungeheure Grössenzunahme einer geringen Zahl von Zellen. So besteht nach Goldschmidt der rund 7 ccm haltende Ösophagus aus 33 Zellen, das Exkretionsorgan aus drei Zellen, der



Enddarm, die Lippen, der Spiculaapparat aus einigen wenigen grossen Zellen. Naturgemäss bieten alle diese Zellen allerlei merkwürdige funktionelle Strukturen dar.

Die intensive Ausprägung des Chromidialapparates lässt das Material für die in Frage stehenden Untersuchungen äusserst geeignet erscheinen. Die Struktur findet sich nach Feststellungen von Goldschmidt nur in den Zellen von lebhafter Funktion, also in Epithelmuskelzellen, Körpermuskelzellen, Muskelzellen der inneren Organe, resorbierenden Epithelien und Drüsenzellen. Der Chromidialapparat besteht aus einem System von Fäden, Chromidialfäden, Chromidialsträngen, die typische Reaktion, Struktur und Anordnung innerhalb des Cytoplasmas zeigen. Sie färben sich stets intensiv chromatisch, in gleichem Farbenton, wie das Chromatin des Kerns. Die einzelnen Fäden verlaufen meist stark gewunden durch das Cytoplasma, sind von wechselndem Umfang und meist fein vakuolisiert. Am dichtesten sammeln sich die Fäden immer um den Kern, den sie völlig umspinnen können. Auch direkte Beziehungen zum Kern sind nachzuweisen: Auflagerungen der Fäden auf die Kernmembran, wahrscheinlich auch Eindringen in den Kern. Sodann treten aus den Kernen bisweilen chromatische Körper aus, die mit der Neubildung der Chromidien zusammenhängen.

Überaus bemerkenswert sind die Angaben Goldschmidts über die wechselnde Struktur des Chromidialapparates je nach dem Funktionszustand der betreffenden Zelle. Bald ist er mächtig entwickelt, bald schwach oder fehlt sogar vollständig. Nachweislich hängt dies mit verschiedenen Funktionszuständen der Zelle zusammen. Zunächst ergibt sich die Regel, dass stärker beanspruchte, funktionsmannigfaltigere Zellen auch reichere Chromidienbildung aufweisen. Bei den Drüsenzellen sehen wir die Chromidien nur auftreten, wenn der Kern ruht, gänzlich fehlen, wenn er in Wechselbeziehung zum Plasma tritt. In den Darmepithelzellen treten sie nur auf, wenn die Zelle in lebhafter Funktion ist, was durch die Anwesenheit von Nahrungströpfchen bewiesen wird; in gehungerten Tieren, also bei untätigen Darmzellen, verschwinden sie. In den Muskelzellen konnte endlich Goldschmidt den direkten experimentellen Beweis des Zusammenhangs mit der Funktion liefern. — Bei starker Funktion (Tetanus, Alkoholreizung) vermehren sie sich zunächst mächtig und degene-



rieren schliesslich bei übermässiger Beanspruchung ohne die Möglichkeit eines Ersatzes. Sie werden aufgebraucht.

Wie wir aus diesem kurzen Auszug der Goldschmidtschen Abhandlung sehen, besteht zwischen dem Chromidialapparat der Protozoen und der niedrig organisierten Metazoen die weitgehendste Übereinstimmung, nicht nur in morphologischer Beziehung, sondern auch was die Abhängigkeit vom jeweiligen Funktionszustand der Zelle anbelangt.

Der erste Versuch, auf Grund dieser neuen Entdeckungen die Pigmentbildung in Melanosarkomen einer genauen Prüfung zu unterziehen, stammt von R. Rössle (99; 1904) und ist unter der persönlichen Leitung Hertwigs ausgeführt worden.

Der bemerkenswerteste Befund, welcher sich hier seinen Augen darbot, ward zugleich bestimmend für seine ganzen Ansichten über den Pigmentierungsvorgang in diesen Geschwülsten: der grosse Gehalt der Kerne an Nukleolarsubstanz. Diese Überproduktion an Nukleolarsubstanz ergab sich nicht so sehr in den pigmentfreien und protoplasmaarmen Rundzellen, als vielmehr ganz besonders in den pigmentierten Spindelzellen und Rundzellen und zwar denjenigen, deren Pigmentreichtum noch nicht beträchtlich war, die also in Pigmentbildung offenbar begriffen waren. An anderen Zellen befand sich die Nukleolarsubstanz in lebhafter Umbildung und Verarbeitung. Man findet an solchen Nukleolen: Abschnürung von Tröpfchen, Bildung von Ketten- und Flaschenformen und vakuolenartigen Aufhellungen. Im Anschluss daran glaubt Rössle schliesslich auch den Austritt von Nukleolarsubstanz aus dem Kern und die Umbildung derselben im Protoplasma zu Pigment festgestellt zu haben.

Der typische Pigmentierungsvorgang verläuft nun nach seiner Meinung auf folgende Weise: Der in den jugendlichen Stadien noch chromatinreiche Kern, mit wenig Nukleolarsubstanz, verarmt zunächst beim Anwachsen der Zelle über ein gewisses Maß mehr und mehr an Chromatin, bereichert sich aber offenbar auf dessen Kosten mit Nukleolarsubstanz. Rössle bezeichnet dieses Stadium: die grosse pigmentlose Rundzelle (I. Stadium). In diesem Stadium pflegen nicht selten Mitosen aufzutreten. Auf diese Weise entstehen dann pigmentlose Rundzellen mit relativ grossem bläschenförmigem Kern und meist bereits recht grossen und zahlreichen Kernkörperchen. Weiterhin wächst die Zelle



offenbar sehr schnell in typischer Weise aus, wobei das Plasma bedeutend an Masse zunimmt und zunächst plumpe Fortsätze bildet. Stadium der pigmentlosen grossen Spindelzelle (II. Stadium).

In allen diesen Entwicklungsstufen soll die Färbung des Kerns oft deutlich die lebhaftere Verarbeitung von Chromatin zu Nukleolarsubstanz erkennen lassen, indem die ursprünglichen blauen Kernnetze bei der Färbung mit Hämatoxylin-Eosin einen deutlich rötlich-violetten Ton annehmen.

Ist erst das meiste Chromatin in Nukleolarsubstanz verwandelt, so besteht unter Umständen der Kern überhaupt fast ausschliesslich aus dem Kernsaft und einem im Mittelpunkt desselben schwimmenden riesenhaften Nukleolus. Während die Anhäufung von Nukleolarsubstanz nun weiter fortschreitet, sendet das Protoplasma mehr und feinere Ausläufer aus. Stadium der pigmentlosen Chromatophore (III. Stadium).

Nun beginnt die Pigmentierung. Überrascht man ihre Entstehung, so sieht man aus dem Kern Teilchen austreten, welche die Farbenreaktion der Kernkörperchen geben, und später den Kern mit einem bräunlich-schwärzlichen Mantel umgeben. Aus diesem Vorgang wird dann sehr schnell die typische Chromatophore (IV. Stadium), die grosse, protoplasmareiche Zelle, mit ovalem bläschenförmigem Kern und langen bandartigen Ausläufern, welche das Pigment zuerst ausschliesslich beherbergen.

Während der Zelleib nun stärker gefärbt wird, behält er anfangs noch die spezifische amöbenähnliche Form bei. Bald aber verliert er seine Ausläufer, und die Zelle erhält die Form einer stumpfen Spindel. Stadium der pigmentierten Spindelzelle (V. Stadium).

Von da ab ist zweierlei möglich: entweder wird die Spindel-form beibehalten, indem sich die Zelle verschmälert und stärker (absolut und relativ) pigmentiert; solche Zellen legen sich dann den Alveolarsepten parallel an, so dass sie einen Teil derselben zu bilden scheinen und dazu beitragen, diese breiter und pigmentreicher erscheinen zu lassen und die Grenze zwischen Stroma und Geschwulstmasse zu verwischen. Solche Partien machen vollkommen den Eindruck von einem stark pigmentierten Spindelzellensarkom; in dieser Form können sich die veränderten Chromatophoren, sogar unter hochgradiger Verschmälerung,



Dunkelfärbung und Kernverkleinerung, lange halten. Oder aber die pigmentierte Spindelzelle kugelt sich immer mehr ab, und verkleinert sich im ganzen (pigmentierte Rundzelle), bis der Farbstoff zu vollkommen undurchsichtigen, fast schwarzen, den Kern ganz verbergenden Schollen kondensiert ist.

Die bösartigen Zellen sind die Jugendformen der Melanosarkomzelle, welche sich, wie schon oben erwähnt, nach Rössles Ansicht durch eine Überproduktion von Nukleolarsubstanz auszeichnen. Neben dieser Art der Pigmentierung läuft aber noch eine zweite einher, die Rössle als Pigmentdegeneration bezeichnet. Der Kern entledigt sich seines Inhalts, die herausgeschleuderte Nukleolarsubstanz verwandelt sich innerhalb des Zelleibes in massenhaftes Pigment. Da sich jedoch die in Pigmentdegeneration befindlichen Zellen nicht teilen, so ist diese Art der Pigmentierung für die Frage des Geschwulstwachstums belanglos. Es ist also für diesen Fall der übliche Vergleich der Geschwulstzellen mit embryonalen Zellen richtig; die Degeneration ist aber etwas, was mit dem Wachstum des Tumors in keiner Beziehung steht.

Was die Abhängigkeit der Pigmentbildung von den Blutgefässen anbelangt, so stellt sich Rössle dieselbe lediglich als eine indirekte vor. Grössere dünnwandige Gefässe, sowie Zirkulationsstörungen jeglicher Art (namentlich Stauungen) sollen die Ernährungsgrösse der Sarkomzelle derart beeinflussen, dass eine Pigmentbildung erfolgt. Während bei normaler Kapillarernährung die Sarkomzellen sich offenbar ohne Erschöpfung und Ende, und ohne Veränderung ihres morphologischen Charakters weiterzuteilen vermögen, erlischt diese Fähigkeit sofort, sobald sie bei der Wucherung an ein grösseres dünnwandiges Gefäss (Prokapillaren) oder in die Nähe eines Lymphgefässes gelangen. Dasselbe geschieht, wenn im Geschwulstgewebe neue, durchlässige Gefässe gebildet werden. An solchen Stellen tritt alsbald eine Überernährung ein, deren Folge das Aufhören der Teilung und die Pigmentbildung ist.

Eine Bestätigung der Angaben von Rössle für Melanosarkom hat Staffel (1906 Münch. med. Wochenschrift) beim Xeroderma pigmentosum geliefert. Er legt das Hauptgewicht auf das Austreten von nukleolärer Substanz ins Plasma, ohne jedoch, wie mir scheint, für diese Behauptung zwingende Beweise erbracht zu haben.



Die Reihe dieser Mitteilungen beschliesst eine erst kürzlich erschienene Monographie von E. Meirowsky (76; 1910).<sup>1)</sup>

Dieser Autor hat seine Objekte zumeist mit absolutem Alkohol fixiert, und nach Einbettung in Celloidin, gelegentlich auch in Paraffin, nach der von Pappenheim angegebenen und von Unna für Schnittfärbung modifizierten Methylgrün-Pyroninmethode gefärbt.

Untersucht wurden auf verschiedene Weise vorbehandelte Hautstücke, Teile von pigmentierten Geschwülsten und embryonale Augen.

Er findet überall, wo es zur Pigmentbildung kommt, zunächst eine Vermehrung der pyroninroten Kernsubstanz. Unter dieser Bezeichnung versteht er jene färberisch darstellbare Kernsubstanz, welche bei der von ihm benutzten Färbung durch das Pyronin rot gefärbt erscheint. In den darauf folgenden Stadien soll die pyroninrote Kernsubstanz zum Teil in die Kernmembran überfliessen, zum grösseren Teil jedoch ins Cytoplasma ausgestossen werden. Die pyroninrote Kernsubstanz erscheint im Protoplasma entweder in Gestalt von kugeligen oder feinkörnigen, oder aber auch verschieden geformten Gebilden. Wenn nun an diesen Vorgang anschliessend die Pigmentierung eintrat, so konnten alle Nuancen von der pyroninroten Kernsubstanz bis zum tiefen Schwarz der ähnlich geformten Pigmentteilchen aufgefunden werden.

Aus diesem Verhalten schliesst Meirowsky darauf, dass die rote Kernsubstanz in Pigment übergeht.

Was die Natur der durch Pyronin rot gefärbten Kernsubstanz anbelangt, so handelt es sich nach der Ansicht von Meirowsky in der Hauptsache um Nukleolarsubstanz, aber nicht ausschliesslich um solche, da gleichzeitig in derselben färberischen Darstellung auch andere Kernbestandteile erscheinen, die mit den Nukleolen diejenigen physikalischen und chemischen Eigenschaften gemein haben, die die gleiche Färbung bedingen. Er bringt daher für die durch ihn mit der Pigmentbildung in Beziehung gebrachte rote Kernsubstanz die indifferente Bezeichnung „pyrenoide (nach Jäger wohl richtiger pyronoide) Substanz“ in Vorschlag.

---

<sup>1)</sup> Die früheren Arbeiten dieses Autors über denselben Gegenstand sind im Literaturverzeichnis vermerkt.



Jäger (53; 1909) wendet sich in einer kürzlich erschienenen Arbeit gegen die Eiweiss-Natur der von Meirowsky für Farbstoffträger erklärten „pyronoiden Substanz“. Es handelt sich vielmehr um eine aliphatische Verbindung, also um einen fettverwandten Stoff, der sich weiterhin in Myelin umwandelt. Mit dem Beweise ihrer Fettnatur würde die pyronoide Substanz natürlich aus dem Problem der Melaningenese ausscheiden. Er betont ausdrücklich, dass morphologische Daten in der Pigmentbildungsfrage keine Rolle spielten und entwickelt eine chemische Theorie, die am Eingange dieses Literaturberichts kurz wiedergegeben ist.

Die an diese Mitteilungen geknüpfte Polemik zwischen Meirowsky und Jäger (54; 1910) hat zu keiner weiteren Klärung der Frage geführt.

## II. Beschreibender Teil.

Die vorliegenden Untersuchungen sind an embryonalen Wirbeltier-Augen und melanotischen Tumoren des menschlichen Auges ausgeführt worden. Es wurde ausschliesslich gut konserviertes Material benützt. Ich stehe dabei, wie ich schon in einer früheren Arbeit (109; 1908) ausgeführt habe, auf dem Standpunkte, dass die Fixierung bei weitem den wichtigsten Teil der histologischen Methodik darstellt, welcher gegenüber die färberischen Methoden in den meisten Fällen bloss eine untergeordnete Rolle spielen. Was diese letzteren anlangt, so gebe ich, wenn irgendwie möglich, dem einfachsten Verfahren den Vorzug.

Als Fixierungsflüssigkeiten haben sich hauptsächlich die Zenkersche Lösung, conc. Sublimat-Eisessig, Flemmings Gemisch und die Lenhosséksche Flüssigkeit bewährt. Besondere Beachtung verdient die Zeitdauer der Fixierung, die bei kleinen Objekten sich oft nicht über einige Minuten zu erstrecken braucht. Genauere Angaben über diesen Teil meiner Technik, sowie die benützte Einbettungsmethode enthält meine oben erwähnte Arbeit.

Weiterhin habe ich besonderes Gewicht darauf gelegt, zur Darstellung der hier zu beschreibenden Strukturen möglichst leicht ausführbare Färbemethoden anzuwenden. Hierbei erwies sich erfreulicherweise die Delafieldsche Hämatoxylin-Eosin-Methode als vorzüglich brauchbar. Zur Ergänzung und für



besondere Zwecke sind zahlreiche Serien mit der R. Heidenhainschen Eisen-Hämatoxylin-Methode, mit Hämatoxylin-Säurefuchsin-Pikrinsäure nach Van Gieson, mit Ehrlichs Triacid und der Unna-Pappenheim'schen Methylgrün-Pyroninfärbung behandelt worden.

Ich beginne mit der Besprechung der Pigmententwicklung in embryonalen Augen.

Unsere Kenntnisse über die Entwicklung des Pigmentes im Auge haben in den letzten Jahrzehnten grosse Wandlungen durchgemacht. Den älteren Autoren, deren Arbeiten noch vor den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts erschienen sind, war die genetische Differenz von Pigmentepithel und Chorioidea überhaupt noch unbekannt.

Remak (98; 1855) vertrat noch die Ansicht, dass die äussere Lamelle der Augenblase die gemeinschaftliche Anlage der Chorioidea, der Processus ciliares und der Iris bilde. Erst Kölliker (59; 1861) hat den Nachweis geliefert, dass die Pigmentschicht der Retina „aus der äusseren Lamelle der sekundären Augenblase sich entwickelt“. Von demselben Autor stammt die heutzutage allgemein anerkannte Entdeckung, dass die Pigmentschicht an der hinteren Irisfläche aus derselben Matrix entstehe, dass also das hintere Irispigment dem „Retinalpigment“ Babuchins homolog sei.

Diese richtige Vorstellung Köllikers wurde zeitweilig durch ihr widersprechende irrtümliche Angaben Arnolds (5; 1874) getrübt. Nach Arnold sollte nämlich das Augenblasenpigment nicht in der Pigmentlamelle, sondern unter gleichzeitiger Atrophie und schliesslich vollständigem Schwund der äusseren Lamellen als selbständige Schicht zwischen den beiden Blättern der Augenblase entstehen.

Der Irrtum Arnolds ist einige Jahre später durch Kesslers (58; 1877) ausgezeichnete Untersuchungen aufgeklärt worden. Die Entstehung des Pigmentes im Auge fand durch diesen Forscher in Text und Bild eine so vollständige Bearbeitung, dass die seitherigen Untersucher ihr nichts Wesentliches hinzuzufügen vermochten.

Die späteren Mitteilungen beschränkten sich daher lediglich auf Angaben darüber, an welcher Stelle das Pigment zuerst in die Erscheinung tritt und in welcher Richtung es sich weiter-



verbreitet. Hierbei haben sich zwischen den einzelnen Tierspezies geringfügige Unterschiede ergeben. M. Nussbaum (86; 1899) hat aber vollständig recht, wenn er diesen Angaben keinen allzu grossen Wert beimisst. Alles was wir wissen ist vorläufig in dem Satz ausgedrückt: das äussere Blatt der sekundären Augenblase entwickelt sich zur Pigmentschicht der Retina. Über das Wesen des Vorganges haben wir vorläufig noch keine richtige Vorstellung. Er meint (*loc. cit.*, S. 16): „Die Sache wird nicht klarer, wenn man in dogmatischer Weise über derartige Vorgänge viel zu reden versucht. Sie sind vorläufig nur zu registrieren, nicht zu erklären.“

Ein Versuch, den Zellkern mit der Entstehung des Melanins im Pigmentepithel des Auges in Beziehung zu bringen, stammt von Meirovsky (76; 1910), über dessen Arbeit in der Einleitung berichtet wurde. Seine Beweise an den Pigmentepithelien von Rindsembryonen müssen in dieser Hinsicht recht armselig genannt werden. Wenig vertrauenerweckend in bezug auf die technischen Leistungen dieses Autors klingt auch die am Schlusse dieses Kapitels gegebene Erklärung: „Ferner wurden zahlreiche Untersuchungen am bebrüteten Hühnchenei angestellt und an diesem Objekt die Bildung des retinalen Pigments studiert. Für die Frage der Pigmentbildung erwies es sich jedoch als ungeeignet, da die Fixierung des wasserreichen Gewebes nicht exakt gelang.“

Die neueste Erscheinung auf diesem Gebiete ist die Arbeit von Seefelder (107; 1910), die zwar die Frage der Pigmentgenese auch nicht weiter bringt, aber dafür wenigstens den Vorzug hat, dass die betreffenden Beobachtungen ausschliesslich an Serien von gut konserviertem menschlichem Material angestellt sind, die ihm von den Besitzern dieser Kostbarkeiten bereitwilligst zur Verfügung gestellt wurden.

Er findet die ersten Anfänge der Pigmententwicklung bei 6,25—6,5 mm langen menschlichen Embryonen. Das Pigment ist bei diesen sowohl in der basalen als in der freien Protoplasmahälfte in Form von kleinsten, stark lichtreflektierenden, gelblich-bräunlichen runden Tröpfchen oder kurzen Stäbchen abgelagert. Es findet sich in diesen allerfrühesten Stadien noch ausschliesslich in der Nähe des dorsalen (oberen) Umschlagsrandes, während es auf der ventralen Seite vollständig fehlt. Auch ist es nicht in den direkten



am Umschlagsrande, sondern erst in den etwas weiter rückwärts befindlichen Zellen (etwa der vierten bis fünften Zellenreihe vom Umschlagsrande an gerechnet) nachweisbar. Von hier an finden sich aber bis in die Nähe des Äquator bulbi Zellen, welche bereits Pigment enthalten. Man kann auch nicht sagen, dass dessen Menge vom Umschlagsrande nach dem Äquator hin gradatim abnimmt, sondern es enthalten manchmal die Zellen in der Gegend des Äquators viel mehr Pigment, als solche, welche näher am Becherrande liegen. Im allgemeinen ist die freie (innere Zellhälfte) stärker pigmentiert als die basale, doch sind die Unterschiede zunächst noch sehr unbedeutend und kaum in die Augen springend. Die Intensität der Pigmentierung fand Seefelder sehr verschieden. Die Farbe schwankt daher zwischen einem ganz hellen Gelb und einem schönen Kastanienbraun.

Was die Behauptung Rabls (94; 1900) anbelangt wonach das Pigment wie in allen pigmentierten Epithelien, so auch in den Zellen des Tapetum nigrum zunächst nur an der freien Seite auftritt, fand Seefelder für den Menschen nicht zutreffend. Ebensowenig teilt er die von Scherl (103; 1893) und Krückmann (62; 1899) vertretene Meinung, wonach das Retinalpigment bei den Vögeln zuerst an der basalen Seite auftritt. Er findet hier wie dort die allerersten Pigmentspuren über die ganze Pigmentepithelzelle verteilt. Kurze Zeit darauf ist jedoch beim Hühnchen nur noch die basale Zellhälfte mit Pigment beladen, während die freie Seite ganz pigmentlos erscheint. Anders ist das spätere Verhalten beim Menschen. Hier ist in entsprechend alten Entwicklungsstadien das Pigment auf die äussere und innere Zellhälfte annähernd gleichmässig verteilt.

Die Intensität der Pigmentierung nimmt im weiteren Verlaufe der Entwicklung rasch zu. Die Zunahme äussert sich einerseits in der Vermehrung der Zahl und in einem Grösserwerden der Pigmentkörnchen, andererseits in einer dunkleren Färbung des Pigments.

Die Teilung der Pigmentepithelien erfolgt nach Seefelder bei den jüngsten Stadien ausschliesslich durch Mitose. Etwa von dem Ende des dritten Monats nimmt die Zahl der Mitosen in dem Pigmentepithel erheblich ab. Daraus und aus dem Vorhandensein von zahlreichen mehrkernigen Zellen schliesst Seefelder mit einiger Bestimmtheit auf eine intensive amitotische



tische Kern- bzw. Zellteilung bei menschlichen Föten, vorwiegend im fünften Monat der Schwangerschaft.

Über die Art der Entstehung des Pigments konnte Seefelder selbst bei den jüngsten Stadien nichts Bestimmtes ermitteln. „Man ist einfach“ — sagt er auf S. 432 — „vor die Tatsache gestellt, dass es vorhanden ist, ohne sehen zu können, woher es gekommen ist. Trotz sorgfältigster Untersuchung der benachbarten noch pigmentlosen Zellen und deren Umgebung habe ich dort keine Veränderungen bemerken können, welche mit dem Vorgange der Pigmentbildung in Zusammenhang zu bringen gewesen wären.“ — „Ich lasse mich deshalb“ — auf S. 433 — „auf die Streitfrage nach der Herkunft des Pigmentepithels“ (soll heissen Pigmentes)“ gar nicht ein, da ich keine leeren Hypothesen aufstellen möchte.“

Das günstigste Beobachtungsmaterial für Untersuchungen über die Entstehung des Pigmentes im Auge des Hühnchens sind meines Erachtens Embryonen vom vierten und fünften Tage der Bebrütung.

Das Pigment tritt hier bekanntlich vorwiegend in Form von dünnen stäbchenförmigen Gebilden in die Erscheinung. Daneben findet man seltener auch rundliche und spindelförmige Pigmenteinschlüsse. Auffallend ist die Ansammlung der pigmentierten Stäbchen im Gebiete der basalen Zellperipherie, also dort, wo bereits in diesem Stadium die embryonale Choriocapillaris das Auge umspinnt. Es sei jedoch gleich vorneweg gesagt, dass zwischen diesem zuerst in die Erscheinung tretenden Pigmentpartikelchen und den äusseren Blutgefässen direkte Beziehungen in keinem Stadium der Entwicklung nachgewiesen werden konnten.

Als besonders wichtige Feststellung, welche für die ganze weitere Auffassung der Pigmentgenese von ausschlaggebender Bedeutung sein musste, kann die Tatsache gelten: dass neben den Pigmentstäbchen auch Gebilde von ganz identischer Grösse, Form und Aussehen vorhanden sind, welche auf diesem Stadium noch keine Spur einer Pigmentierung aufweisen. Diese Zelleinschlüsse färben sich intensiv mit allen Kernfärbemitteln. Da man nun im selben Gesichtsfeld den Übergang dieser unpigmentierten chromatinhaltigen Stäbchen in richtige Pigmenteinschlüsse Schritt für Schritt verfolgen kann, so unterliegt es keinem Zweifel, dass sie als die jüngeren Stadien des Pigmentes anzusprechen sind.



Weitere Untersuchungen führten zur Feststellung der neuen und interessanten Tatsache, dass die unpigmentierten chromatinhaltigen Stäbchen im Cytoplasma des Pigmentepithels des Hühnchens in ihrer Gesamtheit von den Zellkernen des äusseren Blattes des Augenbechers, des sog. Pigmentblattes herzu-leiten sind. Ihre Entwicklung vollzieht sich auf die folgende Weise:<sup>1)</sup>

Man findet nicht selten bei optimaler Einstellung des Kernquerschnittes einen kleinsten zierlichen Fortsatz am Kern sitzen (Taf. IV, Fig. 1), der zunächst so aussieht wie die feinste Duplikatur der Kernmembran. Die Kernstruktur wird durch das Auftreten dieser Fortsätze keineswegs verändert, das Chromatingerüst zeigt das gewöhnliche Bild, wie es dem ruhenden Zellkern an dieser Stelle zukommt. Er verrät den Zustand der Tätigkeit nicht einmal durch intensivere Färbbarkeit seines Bestandes. Es sind in diesem Stadium ein bis zwei Nucleolen vorhanden, der eine zu-meist in der Mitte des Kerns, der andere mehr oder weniger peripherisch gelagert.

Eine Bevorzugung der basalen oder der freien Zellhälfte findet nicht statt. Wir sehen im Gegensatz zur ersten Abbildung in Fig. 2 (Taf. IV) einen ebensolchen Fortsatz in der Nähe der freien Zellperipherie entspringen.

Direkte Beziehungen zu dem Chromatingerüst des Zellkerns sind in den meisten Fällen nachweisbar, im Sinne eines kontinuierlichen Zusammenhanges. In selteneren Fällen können die Fortsätze durch Vermittlung des Kerngerüsts bis an den Nucleolus verfolgt werden. (Taf. IV, Fig. 3).

Die nächste Abbildung (Taf. IV, Fig. 4) kann insofern als sehr günstig bezeichnet werden, als hier der ganze Entwicklungsgang an der Hand eines einzigen Zellbildes klar zutage tritt. Es ist zunächst ein kräftiger seitlicher Fortsatz zu sehen, dessen Zusammenhang mit dem Chromatingerüst des Zellkerns über jeden Zweifel erhaben ist. Im Bilde nach unten, gegen die freie Oberfläche zu, erblicken wir einen solchen Fortsatz gerade im Moment der Ablösung. Ein zarter Faden vermittelt noch eine

<sup>1)</sup> Sämtliche Abbildungen von Querschnitten durch das Pigmentepithel der embryonalen Augen sind so orientiert, dass die ursprünglich freie Oberfläche, welche der Retina zugewendet ist, nach unten zu liegen kommt. In der Zeichnung nach oben liegen die basalen Zellteile, an welche sich das umliegende gefässführende Bindegewebe anschmiegt.



Verbindung mit der Stelle des früheren Zusammenhanges. Dieses eben abgestossene Chromatinstäbchen ist noch gänzlich unpigmentiert, ebenso ein Teil der frei im Cytoplasma liegenden Einschlüsse von ganz identischem Aussehen. Von diesen noch gänzlich unpigmentierten Chromatinpartikelchen bis zum fertig ausgebildetem Pigmenteinschluss, sind auf dieser Abbildung sämtliche Übergänge nebeneinander zu sehen.

Die Fortsätze können noch im Zusammenhange mit der Zelle zu ganz imposanter Länge heranwachsen, wobei nicht selten bereits am distalen Ende die Pigmentierung einsetzt (Taf. IV, Fig. 5). Die Umwandlung, durch welche das Chromatinstäbchen endlich zum sog. Pigment wird, beginnt an einem Ende, in selteneren Fällen an beiden Enden zugleich, wobei in den mittleren Gebieten eine hellere Stelle, welche den Chromatinfarbstoff annimmt, sich noch einige Zeit erhält.

Mächtige Fortsätze zeigen die Zellkerne auf Fig. 6 und 7 (Taf. IV), welche etwas älteren Entwicklungsstadien angehören. Auf der ersteren Abbildung (Taf. IV, Fig. 6) ist die Pigmentierung der kräftigen Chromatinfortsätze noch im Zusammenhange mit dem Zellkern recht intensiv. Daneben findet sich an dem kleineren der beiden auf dieser Abbildung sichtbaren Zellkerne, auch noch ein schwächerer keulenförmiger Fortsatz, der seiner Form nach an die jüngeren Stadien erinnert, mit denen die Reihe begonnen wurde, nur dass bei diesem hier die Pigmentumwandlung schon eingesetzt hat.

Die zweite Abbildung (Taf. IV, Fig. 7) zeigt an dem nach unten (retinalwärts) gerichteten Fortsatz das seltene Vorkommen, dass die Pigmentierung manchmal ausnahmsweise auch an dem medialen Ende des Fortsatzes beginnen kann, also dort, wo das Stäbchen mit seiner Basis noch an der Kernmembran fest sitzt.

Diese Serie beschliesst ein Bild des Pigmentepithels vom Hühnchen, welches auf das Gebiet von vier Zellen sich erstreckt (Taf. IV, Fig. 8). Man sieht noch zahlreiche Fortsätze an den Kernen, der eine Zellkern besitzt zwei solcher Fortsätze, die in nächster Nähe voneinander entspringen und deren Zusammenhang mit dem Chromatingerüst des Kerns deutlich zutage tritt. Die Zahl der von einem Kern zu gleicher Zeit entspringenden Fortsätze beträgt gewöhnlich eins bis zwei; in selteneren Fällen kommen auch drei zur Beobachtung, doch weisen dann dieselben gewöhnlich erhebliche Altersunterschiede auf.



Auf derselben Tafel befinden sich einige Stadien von Mitosen aus dem Pigmentblatt des Hühnchens am vierten Tage der Bebrütung. Ich verzichte hier darauf, eine bis in die Einzelheiten gehende Schilderung dieses Vorganges an der Hand einer lückenlosen Serie von Kernbildern aus allen Stadien der Mitose zu geben. Es soll hier nur ein kurzer Hinweis geschehen auf jene Vorgänge, welche im Verlaufe der Mitosen im Pigmentblatt des Hühnchens die Bedeutung von Kernbestandteilen für die Melaninbildung erkennen lassen.

Schon geraume Zeit, bevor die eigentliche Kernteilung einsetzt, kann man an solchen Zellen tiefgehende Veränderungen wahrnehmen. Die Zellen, die bekanntlich auf der, dem Lumen des Sehventrikels zugekehrten Oberfläche gelegen sind, runden sich ab, das Chromatin der Kerne wird grobscholliger, und bildet stellenweise feinere und dickere Fortsätze (Taf. IV, Fig. 9). In dem darauffolgenden Stadium, welches man schon als Prophase der Mitose bezeichnen könnte, ist der Nucleolus vollständig verschwunden, das Chromatin beginnt in einzelne Brocken zu zerfallen. Die Chromatinfortsätze haben sich vergrößert; neben dem einen Kern ist ein solcher losgelöster Fortsatz sichtbar, der im Cytoplasma liegend sich eben zu pigmentieren beginnt (Taf. IV, Fig. 10).

Die nächste Abbildung (Taf. IV, Fig. 11) zeigt ein Stadium, welches vielleicht nur um geringes älter ist, wie das vorhergehende. Hier ist am Kern nur ein einziger Fortsatz sichtbar. Dafür befinden sich im Cytoplasma zwei bereits losgelöste Chromatinpartikelchen und auf der anderen Seite neben dem Kern zwei Pigmenteinschlüsse von ganz identischer Form und Grösse. Es kommt hier die Gesetzmässigkeit, die ich weiter unten durch andere Befunde noch ergänzen werde, zum Ausdruck, wonach die zuerst erscheinenden Pigmentträger, abgesehen vom Farbstoff, in morphologischer Beziehung mit den daselbst gebildeten Chromatineinschlüssen vollkommen identifiziert werden können.

Während der Metaphase der Mitose sieht man die hier stäbchenförmigen Chromosomen nicht selten sich abnorm verlängern (Taf. IV, Fig. 12), wobei sich dann einzelne loslösen und in einiger Entfernung von dem Mutterknäuel liegen (Taf. IV, Fig. 13). Als bald beginnt an solchen versprengten Chromatinpartikeln die Pigmentierung, während aus den allmählich äquatorial



angeordneten Chromosomenschleifen immer neue Teile hinzukommen. Diese lebhaft abgestossene Chromatinbrocken während der Mitose mit nachfolgender Pigmentierung hat zur Folge, dass sich gerade die älteren Stadien der Mitosen im äusseren Blatte des Augenbechers vom Hühnchen durch einen besonderen Reichtum an pigmentierten Zelleinschlüssen auszeichnen (Taf. IV, Fig. 14).

Ich werde weiter unten versuchen, für diesen bemerkenswerten Vorgang der Chromidialabstossung im Verlaufe der Mitose eine einigermaßen befriedigende Deutung zu geben.

Ich gehe jetzt über zur Schilderung der Entwicklung des Pigmentes im Auge der Säugetierembryonen auf Grund meiner Befunde beim Kaninchen. Hier eignen sich am besten die Stadien von der tiefen Linsengrube bis zur vollständigen Abschnürung der Linse (11., 12., 13. Tag nach der Befruchtung). Ausserdem standen mir noch für diese Untersuchungen einige Serien von Meerschweinchen, Rind, Katze, Hund und eine einzige aus entsprechendem Stadium vom Mensch zur Verfügung.

Die Bildung des Pigmentes vollzieht sich nun hier auf eine wesentlich verschiedene Art, wie beim Hühnchen. Während es sich dort um einen Austritt von einzelnen Chromatinteilchen aus dem intakten Zellkern handelte, haben wir es hier mit tiefgreifenderen Veränderungen zu tun, wobei der Kern zum Schluss in den meisten Fällen in toto aufgebraucht wird.

Ich möchte hier gleich vorwegnehmen, dass ganz ähnliche Kernveränderungen auch im Anschluss an andere, ausgesprochen degenerative Prozesse vorkommen können, über die ich ein andermal zusammenhängend berichten möchte.

Ausserdem soll zur Vermeidung einer jeden falschen Deutung meiner weiteren Ausführungen bereits an dieser Stelle betont werden, dass die hier zu beschreibenden Zelldegenerationen sich stets nur auf eine Anzahl von Kernindividuen beziehen. Es unterliegen diesen Veränderungen bloss jene vielleicht überschüssigen Zellkerne die aus dem Gefüge des ursprünglich mehrzeiligen äusseren Blattes des Augenbechers herausfallen. Nach Ablauf dieser Veränderungen wird das Pigmentblatt durch eine kontinuierliche Reihe kernhaltiger Epithelzellen gebildet, welche die zu Pigment umgeformten Reste jener eben erwähnten, für überschüssig erklärten, degenerierenden Kerne in sich aufnehmen.



Auf Taf. IV, Fig. 15, ist ein Teil des Querschnittes durch das Pigmentblatt eines elf Tage alten Kaninchenembryo zu sehen. Die Kerne sind in zwei Reihen angeordnet, die Zellgrenzen nur andeutungsweise erkennbar. Die grossen bläschenförmigen Kerne enthalten ein ziemlich gleichmässig verteiltes Chromatingerüst mit mehreren (in der Regel zwei bis vier) Nukleolen. Neben diesen intakten, normalen Zellkernen sind noch andere im selben Schnitt zu sehen, die im ganzen etwas zusammengeschrumpft erscheinen, wobei ihr Chromatin sich in stark färbare Klumpen zusammenzuballen beginnt. Ein Vorgang, den man im Sinne der Cellularpathologie als Karyorrhesis bezeichnen könnte. Ausser diesen intensiv färbaren schrumpfenden Kernen sind im Cytoplasma auch frei einzelne Chromatinschollen sichtbar. Da nun von diesen letzteren, bis zu den tiefschwarzen Pigmenteinschlüssen von ganz ähnlicher Form und Aussehen, alle Zwischenstadien vorhanden sind, unterliegt es keinem Zweifel, dass diese Chromatinbrocken ein jüngeres Stadium des Pigmentes darstellen und in ihrer Gesamtheit auf das Chromatin des Kerns zurückzuführen sind.

Sehr schön kommt auch auf der nächsten Abbildung (Taf. IV, Fig. 16) dieser Entwicklungsmodus zum Ausdruck. Man sieht hier zwischen einer Anzahl normaler Zellkerne zerstreut auch solche, welche auf verschiedenen Stufen der Pigmentumwandlung sich befinden. Die Kernmembran ist hier noch erhalten, während das Chromatin in grössere und kleinere Brocken zerfällt. Was diesem Bild besondere Beweiskraft verleiht, ist der Umstand, dass stellenweise noch innerhalb der als Rest der Kernmembran gedeuteten Begrenzung der Chromatinanhäufungen bereits die Pigmentierung einsetzt.

Ich möchte an dieser Stelle eine Erklärung von mehr allgemeiner Bedeutung abgeben, die sich auf die Begrenzung der einzelnen Zellen in diesem Stadium bezieht. Diese Frage muss hier schon deshalb ventilirt werden, weil sie uns über das spätere Schicksal der frei gewordenen Chromatinschollen Aufklärung gibt.

Meine durch zahlreiche Beobachtungen begründete Ansicht lässt sich dahin zusammenfassen, dass die embryonalen Zellen in diesem Stadium gegeneinander nicht scharf abgegrenzt sind, sondern ein sogenanntes Zellsyncytium bilden. Besonders aus-



geprägt finde ich dieses Verhalten im Pigmentepithel des Auges. Hier sind in diesem Stadium des intensiven Wachstums, das mit hochgradigen Kernverschiebungen einhergeht, mit den besten Methoden Zellgrenzen nicht nachweisbar. Eine Ausnahme bilden vielleicht nur Zellen, die sich zur Mitose anschicken und gegen die umliegenden mehr oder weniger deutlich abzugrenzen pflegen.

Aus diesem Verhalten ergibt sich dann die natürliche Folgerung, dass die Protoplasmareste und Chromatinschollen der in Pigmentumwandlung begriffenen Zellen von den Nachbarzellen aufgenommen, assimiliert oder als Pigmenteinschlüsse weitergeführt werden.<sup>1)</sup>

Sehr auffallend ist z. B. diese mangelnde Zellbegrenzung auf der nächsten Abbildung (Taf. IV, Fig. 17). Die dunklen, zumeist aus zwei bis vier Schollen bestehenden rundlichen Einschlüsse sind in Pigmentumwandlung begriffene Zellkerne. Es ist wahrlich nicht möglich, sie dem Gebiete einer bestimmten Zelle zuzuteilen.

Oft bleiben die Chromatinschollen, die aus einem einzigen Kern entstehen, noch einige Zeit durch Vermittlung einer weniger kompakten, zuweilen nur sich mit Plasmafarbstoffen färbenden Substanz verbunden, in einem Haufen liegen. Einige dieser Schollen zeigen in diesem Falle noch vor ihrem Ausschwärmen mehr oder weniger deutliche Pigmentierung (Taf. V, Fig. 18).

Die Verteilung des Pigmentes bei seinem ersten Erscheinen im Auge der Säugerembryonen ist keiner bestimmten Regel unterworfen. Nicht selten findet man die Pigmenteinschlüsse zuerst in der Nähe der ursprünglich freien Oberfläche (Taf. V, Fig. 19). Gewöhnlich sind sie aber über den ganzen Querschnitt gleichmässig verteilt.

Einige Worte auch über das Entstehen von Anhäufungen von Pigmentschollen, wie sie auf den Figuren 19 und 20 der Taf. V zu sehen sind und die gewöhnlich schon bei schwacher Vergrößerung ins Auge fallen. Sie kommen dadurch zustande, dass nicht selten zwei oder mehr Kerne nebeneinander einer gleichzeitigen Pigmentumwandlung anheimfallen. Dadurch kommen zunächst Lücken im Protoplasma zustande, die von grösseren und

---

<sup>1)</sup> Bezüglich der Frage des Zusammenhanges embryonaler Zellen, sowie die Übernahme von Zellprodukten in das Gebiet benachbarter Zellen verweise ich auf meine frühere Arbeit: Über das Entstehen eines fibrillären etc. (109; 1908).



kleineren Chromatinschollen erfüllt werden (Taf. V, Fig. 20) und die später nach vollendeter Pigmentierung die oben erwähnten Pigmentkonglomerate bilden.

Zwei aufeinander folgende Stadien der Pigmentumwandlung zeigen die beiden nächsten Abbildungen auf Taf. V. Auf der ersten (Taf. V, Fig. 21) sehen wir inmitten des verflüssigten Cytoplasma den geschrumpften Zellkern liegen, dessen Chromatin zu kugeligen Gebilden zusammengeballt erscheint. Die nächste Abbildung (Taf. V, Fig. 22) zeigt das darauffolgende Stadium des Zerbröckelns und Pigmentierung. Die Kernmembran ist geborsten und die zum Teil schon intensiv gebräunten Chromatinschollen schwärmen ins Gebiet der intakten Nachbarzellen aus.

Neben dem Chromatinzerfall des ganzen Kernindividuums ist nicht selten ein Austritt des Nukleolus aus dem sonst intakten Zellkern zu beobachten. Dieser Vorgang, der sich nicht ausschliesslich auf das Pigmentblatt beschränkt, sondern in diesem Stadium in der Embryonalanlage sehr verbreitet vorkommt, vollzieht sich auf die folgende Weise. Der randständige Nukleolus buckelt an einer Stelle die Kernmembran vor, wobei nicht selten das Chromatingerüst der Umgebung etwas gelockert erscheint (Taf. V, Fig. 23). Im nächsten Stadium rückt der Nukleolus ins umliegende Cytoplasma weiter vor, die Kernmembran flaschenhalsförmig nach sich ziehend (Taf. V, Fig. 24). Endlich löst er sich vom Kern gänzlich los und liegt frei in einer Delle des letzteren (Taf. V, Fig. 25).

Eine besonders lebhafte Produktion von Chromatinschollen findet in der Nähe der Übergangsstelle von Pigment- und Retinalblatt statt, im Anschluss an Mitosenbildungen, die bekanntlich in diesem Stadium vorwiegend an jener Stelle vorzukommen pflegen.

Auf Taf. V, Fig. 26, sind drei Zellkerne zu sehen, die in ihrer natürlichen Reihenfolge von links nach rechts drei aufeinanderfolgende Prophasen der Mitose darstellen. Diese beginnt mit dem Anwachsen der chromatischen Substanz im Kern, die alsbald sich zu kleinen Schollen oder Tröpfchen, den sogenannten Chromosomen, umwandelt. In diesem Stadium gehört die Abstossung von Chromatinteilchen zur Regel. Sehr deutlich zeigt diesen Vorgang auch die nächstfolgende Abbildung (Taf. V, Fig. 27).



Einen nicht unwichtigen Punkt von allgemeiner Bedeutung bildet die Frage, ob die vollentwickelten Pigmentschollen leblose Zelleinschlüsse darstellen, oder ob man sie als lebende Organellen ansprechen darf. Ich glaube mit Bestimmtheit zugunsten dieser letzteren Auffassung eintreten zu dürfen. Ich halte mich dazu vor allem auf Grund der Feststellung für berechtigt, dass es mir gelang, eine Vermehrung der bereits pigmentierten Zelleinschlüsse durch Zerschnürung (Fragmentierung) nachzuweisen. Auf Taf. V, Fig. 28, sind verschiedene solche Teilungsstadien in der natürlichen Reihenfolge abgebildet.

Zur Schilderung der Chromatinabstossung im Verlaufe der mitotischen Kernteilung bei Säugerembryonen wähle ich absichtlich nicht Bilder aus dem Pigmentblatt des Auges. Dies geschieht einmal deshalb, weil es sich dabei keineswegs um einen Vorgang handelt, der nur in Verbindung mit der Pigmentgenese vorkommt, und dann auch, weil die Ausdehnung des Phänomens der Chromidialausstossung auf eine grössere Gruppe embryonaler Zellen meines Erachtens zugleich ein besseres Verständnis der analogen Vorgänge in bösartigen Geschwülsten des Erwachsenen gewährleistet.

Eine solche Serie mitotischer Kernteilungsfiguren aus der Mittelhirnwandung des zwölf-tägigen Kaninchenembryo sehen wir auf Taf. V abgebildet. Sie beginnt mit dem Verschwinden des Nukleolus und der Bildung der sogenannten Chromosomen, die hier bei der von mir geübten Technik Tropfenform besitzen. Die Kernmembran ist in diesem Stadium noch erhalten (Taf. V, Fig. 29). Alsbald wird aber letztere stellenweise etwas undeutlich, und nun beginnt die Auswanderung der Chromatintröpfchen (Taf. V, Fig. 30). Jetzt beginnt sich auch die in Teilung befindliche Zelle Hand in Hand mit dem Verschwinden der Kernmembran gegen die Umgebung deutlicher abzugrenzen (Taf. V, Fig. 31). In den darauffolgenden Stadien nimmt die Abstossung von Chromatin noch weiter zu, wobei es unter Umständen vielleicht auch zu einer Verschiebung mehrerer solcher versprengter Chromatinbrocken kommt (Taf. V, Fig. 32). Schon jetzt macht sich eine deutliche Verminderung der Färbbarkeit der eliminierten Chromatinbrocken bemerkbar, die weiterhin immer deutlicher zutage tritt. Während dieselben anfangs die Kernfarbstoffe ebenso intensiv annahmen und behielten, wie die Chromosomen des



Zellkerns, nimmt ihre Färbbarkeit mit zunehmendem Alter der Mitose an Intensität ab und schliesslich färben sie sich nur noch mit Eosin, im Farbenton des Cytoplasma. Dieses Verhalten zeigen die letzten Glieder der Serie (Taf. V, Fig. 33—38) deutlich. Aber auch in der letzten Abbildung, welche einen Kern in der Telophase der Teilung darstellt, sind die abgestossenen Chromatinbrocken als kompaktere, mit Eosin rötlich gefärbte Schollen im Zellplasma deutlich erkennbar.

Nur noch einige Worte über das Verhalten des Nukleolus während der Kernteilung. Wir haben gesehen, dass dieser in der Regel in der Prophase zur Teilung undeutlich wird und färberisch nicht mehr nachzuweisen ist. Der Zeitpunkt seines Verschwindens scheint jedoch nicht an eine bestimmte Phase der Teilung gebunden zu sein. Ich habe ihn hier zuweilen noch in ziemlich späten Stadien der Mitose (vollausgebildete Tochtersegmente) auffinden können. Ich glaube nicht fehl zu gehen, wenn ich die auf Taf. V, Fig. 35—38, abgebildeten gröberen mit Eosin gefärbten Schollen im Cytoplasma für Reste des Nukleolus halte. Auf der einen Zeichnung (Taf. V, Fig. 37) zeigt der Einschluss eine deutliche Ähnlichkeit mit dem in Zerfall begriffenen Nukleolus, den O. Hertwig in dem sich zur ersten Richtungsspindel umbildenden Keimbläschen von *Limax maximus* dargestellt hat (1909, S. 218).

Bezüglich der Frage nach der Herkunft des Chorioidealpigmentes möchte ich bloss einige kurze Angaben machen. Diese Frage ist von keiner geringen Bedeutung für die Beurteilung der in der Aderhaut primär entstehenden malignen Geschwülste. Ich erinnere bloss an die bereits vor Jahren von Th. Leber geäusserte Anschauung über die Mitbeteiligung des Pigmentepithels bei der Geschwulstbildung in der Aderhaut, die erst in der allerletzten Zeit durch Wieting und Hamdi (113; 1907) von neuem zur Diskussion gestellt wurde. Nach der Ansicht der beiden zuletzt erwähnten Autoren sollen die Melanoblastome des Augeninnern von den epithelialen Elementen der Retina ihren Ursprung nehmen. Sie sind also richtige Neuroepitheliome, die aus Zellkomplexen hervorgehen, welche in der Aderhaut versprengt wurden, vielleicht auch im Sinne Schwalbes und Borsts nur missbildete Elemente sind.

Die von ophthalmologischer Seite als unumstösslich sicher hingestellte sarkomatöse Natur der malignen Melanome soll nach



der Ansicht von Wieting und Hamdi einer Revision auf Grund entwicklungsgeschichtlicher und vergleichend-anatomischer Beobachtungen bedürfen.

Diese Autoren gehen sogar so weit, dass sie der Chorioidea die Fähigkeit, Pigment zu bilden, vollständig absprechen. Nach der Meinung von Wieting und Hamdi findet die primäre Entstehung des melanotischen Pigmentes ausschliesslich im Epithel statt.

Hiermit berühren wir eine Streitfrage, in welcher sich bis zur neuesten Zeit zwei geradezu diametral entgegengesetzte Meinungen gegenüber stehen. Es handelt sich um die Herkunft der Pigmentzellen in den epithelialen Zellschichten.

Für das in der Epidermis vorkommende Pigment war eine zelluläre Entstehung, da doch dort keine Blutgefässe anzutreffen sind, das Zunächstliegende. Kölliker (60; 1897) hat dann auf die Möglichkeit hingewiesen, dass es sich um aus der Cutis eingewanderte pigmentierte Bindegewebszellen handeln könnte. Von den Zellen ektodermaler Herkunft ist von Kölliker nur der Pigmentlage der Netzhaut, sowie den pigmentierten Nervenzellen die Fähigkeit, Pigment zu bilden, zuerkannt worden. In allen anderen Fällen soll es sich um eine Pigmentierung durch Einwanderung von pigmentführenden Zellen aus dem benachbarten Bindegewebe zwischen die Epithelzellanlagen handeln. Bekanntlich erklären Äby, Kölliker, Riehl, Karg u. a. die Pigmentzellen für Abkömmlinge der gewöhnlichen Bindegewebszellen, Ehrmann (19; 1896) dagegen behauptet, sie seien besondere mesodermale Pigmentbildner (Melanoblasten).

Einer konsequenten Durchführung dieser Theorie der sekundären Pigmentierung der Epithelien vom Bindegewebe aus haben sich aber in der Folge grosse Schwierigkeiten entgegengestellt. Man hat Befunde mitgeteilt, welche mit dieser Anschauung nicht nur unvereinbar waren, sondern gerade das Gegenteil zu beweisen scheinen.

Die vielumstrittene Pigmentfrage hat inzwischen in den Naevi ein Lieblingsobjekt gefunden. Nach dem neuesten Bearbeiter der Frage der Pigmentgenese an diesem Objekt, Dalla Favera (16; 1908) sind die Chromatophoren der Naevi durchweg epithelialen Ursprungs. Nach seiner Meinung sprechen dafür eine Reihe von Beweismomenten: die Elemente, die wir als Chromatophoren auffassen, sind vom übrigen Epithel durchaus



nicht zu trennen; sie sind zwischen den Epidermiszellen eingelagert, sie erleiden wie diese eine Schwellung, sie bieten die degenerativen Erscheinungen dar, die den Epithelien bei dem Naevusprozesse eigen sind. Seine Ansicht deckt sich daher mit der kürzlich von Wieting und Hamdi geäußerten Anschauung, wonach diese Chromatophoren besonders differenzierte Epithelzellen seien, denen die Fähigkeit, Pigment zu bilden, in viel höherem Grade als den übrigen Elementen zukommt.

Dem Naevus der Bindehaut des Augapfels und der Aderhaut hat erst kürzlich M. Wolfrum (114; 1909) eine Arbeit gewidmet.

Bezüglich des Pigmentes der Eier von *Rana esculenta* und *temporaria* hat in der allerletzten Zeit K. Wagner (112; 1910) bewiesen, dass beim Auftreten des ersten Pigmentes der Eier keine primären Melanoblasten im Spiele sind, die etwa das Pigment aus dem Stroma des Ovariums in die Eier transportieren, sondern dass das Pigment im Ei selbst gebildet wird.

Nebenbei sei darauf hingewiesen, dass die zuletzt erwähnten Autoren, die für das Entstehen von Pigment im Epithel eintraten, die Beteiligung des Zellkerns an der Pigmentgenese als überaus wahrscheinlich hinstellen, ohne jedoch selbst hierfür einen stichhaltigen Beweis erbracht zu haben. So sagt z. B. Wolfrum (114; 1909) in seiner Arbeit über Naevus der Bindehaut und Chorioidea: „Manchmal konnte man wirklich im Zweifel darüber sein, ob nicht einzelne sehr kleine Pigmentkörnchen noch dem Kern selbst angehören. Ich lasse jedoch diese Frage offen, da sie ebenso wie die, ob das Pigment in ‚Nukleolarsubstanzen‘ des Kerns seine Vorstufen besitze, ein Spezialstudium erfordert. Jedenfalls aber sprechen diese Befunde für die Berechtigung solcher Anschauungen“ (S. 239).

Die von Wieting und Hamdi vertretene Ansicht, wonach die echten Melanoblastome des Augenhintergrundes epithelialer Natur wären, hat zur Voraussetzung, dass die Stromazellen der Chorioidea nicht die Fähigkeit besitzen, Pigment zu bilden. Das Pigment stammt nach ihrer Meinung unter normalen Umständen ausschliesslich vom Pigmentblatt der Retina her. Man darf daher nach der theoretischen Schlussfolgerung dieser Autoren erst dann „Melanosarkome“ der Chorioidea anerkennen, wenn erwiesen wäre, dass durch die physiologische passive Beladung mit Pigment die Bindegewebszellen selber zur Pigmentbildung befähigt würden.



Diese Auffassung ist insofern unzutreffend, als den Bindegewebszellen der Aderhaut die spontane Pigmentbildung keineswegs abgesprochen werden darf.

Über die Pigmentgenese in der Aderhaut, Iris und Ciliarkörper kann ich auf Grund meiner eigenen Beobachtungen in Kürze folgendes mitteilen. Das Pigment der Uvea ist zweifachen Ursprungs. Erstens einmal treten im Gebiete der Iris und des Ciliarkörpers zahlreiche Zellindividuen aus dem Verbande des Pigmentepithels ins umgebende Bindegewebe über. An der Bildung von solchen pigmentierten Wanderzellen nimmt der gesamte vordere Abschnitt des Pigmentblattes des Augenbechers vom Pupillarrande bis zur Ora serrata teil. Der Austritt von einzelnen pigmentierten Zellen und Zellgruppen findet beim Hühnchen in den ersten 14 Tagen der Entwicklung in grossem Umfange statt. Beim Mensch beginnt dieser Vorgang Ende des dritten Monats und ist bei der Geburt noch nicht beendet. Die ersten Angaben über die Entstehung von pigmentierten Wanderzellen aus dem Pigmentblatt des Augenbechers stammen von W. H. Lewis. Für die sogenannten Klumpenzellen in der Iris des Erwachsenen haben Elschnig und Lauber die Herkunft aus dem Pigmentblatt der Iris verfochten.

Die Hauptmasse des Chorioidealpigmentes entsteht jedoch gänzlich unabhängig von dem Pigmentepithel zuerst in der Grenzschicht zwischen Ader- und Lederhaut, im hinteren Bulbusabschnitt. Die ersten Spuren des Pigmentes bindegewebigen Ursprungs treten im Gegensatz zu den eben erwähnten ekto-dermalen Pigmentzellen des Ciliarteiles zuerst in einiger Entfernung um den Sehnervenkopf herum in die Erscheinung. Den wichtigsten Beweis für die Unabhängigkeit des eigentlichen Chorioidealpigmentes von den Pigmentzellen des Augenbechers erblicke ich in dem Umstande, dass die ersten Pigmentkörnchen stets in den peripherischsten Zellschichten der Aderhaut gefunden werden, oberhalb der Schicht der groben Aderhautgefässe, an der Stelle der späteren Suprachorioidea. Von hier aus schreitet die Pigmentierung allmählich nach innen, in der Richtung nach dem Pigmentepithel zu, fort. Die ersten Pigmentkörnchen der Aderhautstromazellen unterscheiden sich in Farbe und Form ganz erheblich von den Pigmenteinschlüssen der retinalen Pigmentzellen. Vor dem Auftreten des Pigmentes in der Aderhaut können



an den Zellkernen ganz ähnliche Veränderungen beobachtet werden, wie es gewisse Zellen in den von mir untersuchten Aderhautsarkomen aufwiesen. Das Pigment mesodermalen Ursprungs tritt beim Menschen kurz vor der Geburt, oder noch später in die Erscheinung und erreicht seine volle Ausbildung erst im Verlaufe der ersten Lebensjahre.

Aus dieser Schilderung geht hervor, dass entgegen der Ansicht von Wieting und Hamdi der Chorioidea die Fähigkeit, Pigment zu bilden, unzweifelhaft zukommt. Wir sind daher berechtigt so lange von Melanosarkomen der Aderhaut zu sprechen, bis mindestens einwandfrei erwiesen ist, dass ein solcher Tumor vom Pigmentblatt der Retina seinen Ursprung nahm. Dieser Beweis steht aber zurzeit noch aus.

Ich kehre jetzt wieder zur Beschreibung meiner eigenen Untersuchungen zurück.

Im Anschluss an meine Befunde bei Embryonen habe ich die melanotischen Tumoren des Auges<sup>1)</sup> von diesem neuen Gesichtspunkte aus einer Prüfung unterzogen. Diese ergab im grossen und ganzen eine prinzipielle Übereinstimmung mit der embryonalen Pigmentgenese, insofern auch hier die Muttersubstanz des nicht hämatogenen Pigmentes ausschliesslich auf den Zellkern zurückgeführt werden konnte.

Das ausgezeichnet konservierte Material ist mir von meinem verehrten Chef und Lehrer, Herrn Geheimrat Professor Dr. Th. Axenfeld und Herrn Professor Dr. W. Stock für den Zweck dieser Untersuchungen bereitwilligst zur Verfügung gestellt worden wofür ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank ausspreche.

Es handelt sich um typische Pigmentzellensarkome, mit leicht angedeutetem alveolären Charakter, mit nicht zu reichlicher Gefässverteilung, stellenweise kleinen Blutungen.

Die Pigmentierung verläuft hier nicht nach einem einheitlichen Typus, wie wir es an dem embryologischen Material feststellen konnten. Ich war bestrebt, aus diesem Chaos von

---

<sup>1)</sup> Bezüglich der Anatomie und Histologie der Sarkome des Auges verweise ich auf die Arbeit von F. Schieck (Das Melanosarkom als einzige Sarkomform des Uvealtraktus. Bergmann, Wiesbaden 1906). Über die Herkunft des nicht hämatogenen Pigmentes enthält diese Abhandlung keine näheren Angaben.



Zellbildern die zusammengehörenden Phasen der Pigmentbildung herauszufinden.

Dies geschah zunächst auf die umständliche Art, dass jedes Zellbild genau mit dem Zeichenapparat entworfen wurde, bis sich die Figuren von selbst zu einer lückenlosen Reihenfolge zusammenschlossen.

Ich führe nunmehr die meines Erachtens zusammengehörenden Entwicklungsserien einzeln vor und beginne mit der Pigmentierung im Verlaufe der mitotischen Zellteilung in Melanosarkomen.

Ich kann aus eigener Erfahrung die Angabe Rössles (99; 1904, S. 305) bestätigen, wonach man stark pigmentierte Zellen so gut wie gar nicht in Mitose anzutreffen pflegt. Jedenfalls gehört ein solches Verhalten zur Seltenheit. Ob nur die wenig oder gar nicht pigmentierten Sarkomzellen vermehrungsfähig sind, oder aber ob diese pigmentierten Melanomzellen im Prodomalstadium der Mitose ihr Pigment wieder verlieren, darüber kann ich keine bestimmten Angaben machen.

Zellen, die sich zur Mitose anschicken, zeichnen sich schon geraume Zeit vor der Auflösung der Kernmembran durch besondere Strukturveränderungen aus. Sie runden sich zumeist etwas ab, das Cytoplasma erscheint durchsichtiger, wie aufgelockert. Hand in Hand mit diesen Veränderungen im Zelleib erweitert sich die Kernwandung bläschenförmig, wobei sein Chromatininhalt zu Tröpfchen zerfällt. In diesen Zeitpunkt fällt auch gewöhnlich die Auflösung des Nukleolus. Besondere Beachtung verdienen zahlreiche kleine Einschlüsse im Cytoplasma, die sich mit allen Kernfarbstoffen intensiv färben und deutliche Beziehungen zum Chromatingerüst des Zellkerns erkennen lassen (Taf. VI, Fig. 39). Wenn die Kernmembran erst verschwunden ist, kommt es zur Bildung des Mutterknäuels. Die Nukleintröpfchen liegen eng beieinander, die Zwischensubstanz färbt sich leicht mit Eosin. Sie enthält vielleicht Bestandteile des aufgelösten Nukleolus. Sehr deutlich ist auch in diesem Stadium das Ausschwärmen einzelner Chromatinteilchen ins Cytoplasma (Taf. VI, Fig. 40). Bemerkenswert ist weiterhin die Übereinstimmung zwischen den Nukleintröpfchen und der Grösse und Form der ausgestossenen Kernsubstanz. Sehr deutlich kommt dies auf dem nächsten Stadium zum Ausdruck, wo sich die Kernsegmente eben im Äquator der



andeutungsweise sichtbaren Spindel anordnen (Taf. VI, Fig. 41). So erwünscht es wäre, durch Zählmethoden den sicheren Nachweis einer Eliminierung von Chromosomen während der Mitose zu liefern, so musste ich nach vielen vergeblichen Bemühungen schliesslich darauf verzichten. Es ist schlechterdings unmöglich, die konstante Chromosomenzahl der Melanosarkomzellen auch nur mit annähernder Genauigkeit festzustellen. Die Loslösung von Chromatinteilchen lässt sich bis zum Stadium der Tochtersterne in der Anaphase der Teilung verfolgen (Taf. VI, Fig. 42). Es sei hier ganz kurz auf die von D. v. Hansemann (37; 1891) beschriebenen „versprengten Chromatinschleifen“ im Verlaufe der mitotischen Kernteilung der Carcinomzellen verwiesen. Er ist geneigt, sie für den Ausdruck einer atypischen Kernteilung anzusehen. Ich werde weiter unten versuchen, dieses Phänomen im Anschlusse an die bereits erwähnten analogen Erscheinungen in lebhaft wachsenden normalen embryonalen Zellen zu erklären und beschränke mich hier auf die Feststellung des allgemeinen Vorkommens dieser Chromatinversprengungen im Verlaufe der mitotischen Zellkernteilung unter normalen und pathologischen Verhältnissen.

Im weiteren Verlaufe der Kernsegmentierung können die versprengten Kernbestandteile an Grösse bedeutend zunehmen (Taf. VI, Fig. 43). Dies geschieht einmal dadurch, dass zwei oder mehrere Chromatinbrocken miteinander verschmelzen, zum grössten Teil jedoch wahrscheinlich durch aktives Wachstum der einzelnen Einschlüsse, die man auch nach ihrer Loslösung vom Kern keineswegs als tote Masse betrachten darf. Sie behalten zweifellos auch während ihrer Lage im Cytoplasma als lebende Zellorganellen den eigenen Stoffwechsel, die Fähigkeit des Wachstums, vielleicht auch die der Vermehrung, wie ich es weiter oben für die Pigmenteinschlüsse im Auge der Kaninchenembryonen nachweisen konnte.

Im nächsten Stadium beginnt nun die Umwandlung der Chromatinschollen in Pigment (Taf. VI, Fig. 44). Zunächst nimmt die Affinität der Chromatinschollen zu den Kernfarbstoffen merklich ab. Sie werden etwas blasser, einige von ihnen nehmen bereits einen gelblichen Farbenton an. In dem folgenden Stadium, welches sich auch durch erhebliches Wachstum der Zelleinschlüsse auszeichnet, haben sich alle zu gelblichbraunen Gebilden umgewandelt,



in welchen jedoch auch einzelne schwarze Pünktchen sichtbar sind (Taf. VI, Fig. 45). Aber sowohl hier, als auch in dem folgenden Stadium der Telophase der Teilung sind noch junge unpigmentierte Chromatinteilchen neben den zum Teil intensiv pigmentierten Einschlüssen sichtbar. Die Serie beschliesst eine eben aus der Mitose hervorgegangene Tochterzelle mit kleinem, intensiv färbbarem Kern und pigmentierten Einschlüssen (Taf. VI, Fig. 46).

Als einen bemerkenswerten Gegensatz zu dem eben beschriebenen Entstehungsmodus der Chromidien im Verlaufe der mitotischen Zellkernteilung bei Embryonen der höheren Wirbeltiere und Geschwulstzellen möchte ich hier das Auswandern der Sekundärkerne aus dem polyenergiden Primärkern von *Aulacantha scolymantha*, einem Protisten, hinstellen, nach den schönen Befunden von Borgert (13; 1909). Es differenzieren sich hier bei Beginn aus dem sogenannten Chromatingerüst des grossen Primärkerns die Chromosomen (Sekundärkerne) zunächst an der Peripherie des Kerns. Die Kernmembran löst sich dann völlig auf und die Sekundärkerne treten nach und nach ins Endoplasma über. Sie erscheinen zunächst als kleine Caryosomkerne, die zuweilen noch die schleifenförmige Chromosomenform besitzen. Später teilen sich die Caryosome mitotisch, indem ein jedes in ca. zehn bis zwölf Teilchromosomen zerfällt. Ein grosser Teil des chromatischen Materials, also der im Primärkern vorgebildeten Sekundärkerne, bildet einen grossen kernartigen Binnenkörper, der später aufgelöst wird und mithin als somatischer Rest zu betrachten ist. Ich erwähne diesen Befund ohne Kommentar, bloss weil er eine ganz merkwürdige Umkehrung der von mir bei Wirbeltierzellen im Verlaufe der Mitose gefundenen Vorgänge darzustellen scheint.

Den zweifellos verbreitetsten und daher wichtigsten Modus der Pigmentierung finden wir weiterhin auf Taf. VI abgebildet. Es muss allerdings zugegeben werden, dass gerade dieser Vorgang der Pigmentbildung für den Skeptiker weniger überzeugend erscheinen kann. Ich halte mich jedoch auf Grund sorgfältiger Untersuchungen für ermächtigt, ihn mitzuteilen, und rechne bestimmt darauf, dass er bei einer Nachprüfung als der gewöhnliche Pigmentierungsmodus der Melanosarkomzelle Anerkennung finden wird.



Dieser Vorgang wird eingeleitet durch eine in grossem Maßstabe einhergehende Ausstossung von Chromidialsubstanz ins Cytoplasma (Taf. VI, Fig. 47). Man findet solchen Austritt vorwiegend in Zellen mit kleinem Protoplasmaleib und relativ grossem Kern, für welche also die von R. Hertwig als Vorbedingung einer Chromidienbildung angesehene Störung der „Kernplasma-Relationen“ sicher zu recht besteht. Die ausgestossene Chromatinmasse verliert unter Umständen ihre Affinität zu Chromatinfarbstoffen, ist aber als schollige Einlagerung im Cytoplasma noch deutlich erkennbar (Taf. VI, Fig. 48). Den Schlussakt bildet die Umwandlung der Chromatinelemente im Cytoplasma in Pigment, wobei zugleich durch Verkleinerung des Zellkerns, zwischen dem letzteren und dem Cytoplasma wieder normale Massenbeziehungen herbeigeführt werden (Taf. VI, Fig. 49).

Während diese beiden zuerst erwähnten Arten der Pigmentierung im Melanosarkom durchweg den Charakter aktiver oder produktiver Zellveränderungen an sich trugen, treten bei den jetzt zu beschreibenden Formen deutlich degenerative Momente in den Vordergrund.

Einer dieser Vorgänge beginnt mit dem Ausströmen des Chromatingehalts des Kerns ins Cytoplasma (Taf. VI, Fig. 50) wobei die Kernmembran an einer umschriebenen Stelle einreißt. Bald erscheint das Chromatingerüst durch den Verlust gelichtet.

Der Nukleolus pflegt schon frühzeitig herausgeschleudert zu werden. Endlich bleibt nur noch die Kernmembran mit einigen dürftigen anhaftenden Chromatinresten übrig (Taf. VI, Fig. 51). Diese Veränderung führt zu einem Zustand, wie er auf der nächsten Abbildung (Taf. VI, Fig. 52) zu sehen ist. Hier haben sich die spärlichen Reste von chromatischer Substanz, und ausschliesslich nur diese, pigmentiert.

Zuweilen kommt es auch zur Pigmentierung der freigebliebenen, nicht resorbierten Nukleolen und des Kernsaftes. Kombination mit der vorhin an lebensfähigen Zellen beschriebenen Chromidienbildung mit nachträglicher Pigmentierung kommt vor.

Die grössten Schwierigkeiten für eine einigermaßen richtige Deutung boten Anhäufungen runder, intensiv pigmentierter Gebilde, die oft in kaum feststellbarer Anzahl neben- und übereinander in wenig Protoplasma gebettet vorkommen. Die Grösse und Form dieser Einschlüsse entspricht etwa den kleineren Zellkernen der



umliegenden Melanomzellen. Die Gebilde kommen vorwiegend in der Nähe von grösseren Gefässen und Blutungen vor, und entstehen nach meinen Feststellungen auf die folgende Weise:

Den Ausgangspunkt bilden rundliche Zellen mit einem unverhältnismässig grossen Kern. Die mittleren Teile des Kerns nimmt ein riesenhafter Nukleolus ein, der schon auf diesem Stadium Vakuolen erkennen lässt, die von den meisten Autoren als Degenerationserscheinungen gedeutet werden (Taf. VI, Fig. 53). Diese Zellen mit hypertrophiertem Nukleolus im Melanosarkom sind schon bekannt, und u. a. von Trambusti und Oppenheimer beschrieben worden. Auf diese haben Rössle und Meirowsky bei ihrer Erklärung der Pigmentgenese in Melanosarkomen, wie schon in der Einleitung erwähnt, ganz besonderes Gewicht gelegt.

Ich finde nun alsbald eine beginnende Zersplitterung des Nukleolus (Taf. VII, Fig. 53). Dabei hypertrophiert der Kern und lässt an seiner Oberfläche beginnende Lappenbildung erkennen (Taf. VII, Fig. 54). Das Cytoplasma ist nur in beschränktem Maße imstande, diesem abnormen Wachstum des Kerns zu folgen. Es entstehen auf diese Weise relativ grosse Zellen, die aber fast vollständig erfüllt werden von einem riesenmässigen gelappten Kern, der bis zu 20 Nukleolen und darüber enthält. Bereits in diesem Stadium schnüren sich einzelne Fragmente vom Kern ab, so dass mehrkernige Riesenzellen entstehen (Taf. VII, Fig. 55). Eine Verwechslung dieser Gebilde mit degenerierten Pigmentepithelien ist bei einiger Aufmerksamkeit leicht zu vermeiden.

Das Riesenwachstum des Zellkerns bedeutet eine tiefgreifende Schädigung der normalen „Kernplasmarelationen“. Zur Schaffung halbwegs normaler Beziehungen ist eine Reduktion des Kernbestandes unbedingt erforderlich. Das geschieht nun auf die Weise, dass sich einzelne Teile vom Kern abschnüren und alsbald einer Degeneration anheimfallen. Diese besteht nun darin, dass ihr Chromatin sich innerhalb der Kernmembran bis auf geringe Reste auflöst, und ihre Affinität zu den Chromatinfarbstoffen verliert. Auf Taf. VII, Fig. 57, ist eine solche mehrkernige Riesenzelle zu sehen, mit Kernfragmenten in den verschiedensten Stadien der Degeneration. Ein Kernrest erhält sich dabei in der Regel (Taf. VII, Fig. 58), woraus man auf die reparative Tendenz des Vorganges schliessen kann.



Wenn nun, und das ist von ausschlaggebender Bedeutung, eine solche Zelle der Pigmentierung anheimfällt, so ist es stets ohne Ausnahme ein Chromatinrest im Cytoplasma, welcher sich zu pigmentieren beginnt, wobei zuweilen die ursprüngliche Struktur dieses Kernderivates von neuem wieder zum Vorschein kommt (Taf. VII, Fig. 59). Auf der nächsten Abbildung erkennen wir, dass der Pigmentierungsvorgang wesentliche Fortschritte gemacht hat (Taf. VII, Fig. 60). Daneben sind auch andere Formen der Kerndegeneration vorhanden, bei welcher statt einer Abnahme der Färbbarkeit die Bildung intensiv gefärbter Schollen im Vordergrund steht. Bald fällt auch dieser Chromatinklumpen der Pigmentumwandlung anheim. Der Kernrest macht noch eine letzte Anstrengung, durch eine Mitose die Oberhand zu gewinnen (Taf. VII, Fig. 61), aber er trägt dadurch bloss zur Vermehrung des Chromatingehaltes bei und die Pigmentierung schreitet unaufhaltsam weiter.

Auf diese Weise kommen schliesslich vollständig pigmentierte Kernkonglomerate zustande, wie eines auf Taf. VII, Fig. 62, abgebildet ist. Wie weit dabei ausserdem noch Verschmelzungen mehrerer Zellindividuen eine Rolle spielten, vermag ich nicht ohne weiteres zu unterscheiden.

Der mit der Entstehung dieser eben erwähnten Riesenzellen einhergehenden multiplen Kernfragmentierung ist ein Vorgang zur Seite zu stellen, der wesentlich einfacher verläuft und wobei in der Regel nur ein einziges Kernfragment gebildet wird.

Einen solchen Vorgang sehen wir auf Taf. VII, Fig. 63, dargestellt.

Der normale Zellkern, dessen relativ kleiner Nukleolus in der Mitte gelegen ist, erscheint an einer Stelle flaschenhalsförmig ausgezogen. Alsbald löst sich diese Kernknospe vollständig vom übrigen Kern ab und liegt nun frei im Cytoplasma in einer kleinen Eindellung des Kerns (Taf. VII, Fig. 64). Dieses Bild erinnert einigermaßen an die sogenannten *Guarnierischen Körperchen* bei der *Vaccineerkrankung* des *Hornhautepithels*. Auch solche kleine losgelöste Kernknospen werden alsbald in Pigment verwandelt (Taf. VII, Fig. 65).

Die beiden zuletzt zu beschreibenden kurzen Serien zeigen Kernbilder vom wohlbekanntem degenerativen Typus.



Zunächst ein Zellkern in Karyorrhesis (Taf. VII, Fig. 66). Daneben sind auch vereinzelte schwach gefärbte Chromatinschollen im Cytoplasma sichtbar, die daran denken lassen, dass hier der Zerfall vielleicht einen Kern in der Prophase zur Mitose überrascht hat. Dasselbe gilt für das nächste Bild (Taf. VII, Fig. 67), in welchem die Chromatinballen ausserhalb der Kernmembran liegen. Wie ein solcher Kern nach vollzogener Pigmentierung aussieht, zeigt uns Taf. VII, Fig. 68.

Schliesslich ein sogenannter pyknotischer Zellkern (Taf. VII, Fig. 69). Dieser ist anfangs intensiv färbbar, später verliert er seine Färbbarkeit immer mehr (Taf. VII, Fig. 70). Schliesslich wird er in toto zu Pigment verwandelt, wobei das Cytoplasma hier ebenso wie bei der vorhergehenden Form keine Spur von Pigment sonst aufzuweisen braucht (Taf. VII, Fig. 71).

### III. Kritischer Teil.

Überblicken wir die Resultate der eben mitgeteilten Untersuchungen, so kann als ihr wichtigstes Ergebnis die neue und interessante Feststellung gelten, wonach die Bedeutung der chromatischen Kernsubstanz in der Metazoenzelle im Sinne der bisherigen Forschung in vieler Hinsicht zu eng umgrenzt worden ist. Für viele Untersucher ist der Zellkern bis auf den heutigen Tag lediglich das Fortpflanzungsorgan der Zelle, der im übrigen, in der Teilungsrufe, hinter seiner Begrenzungsmembran in ziemlicher Untätigkeit verharret. Hier wartet er nach dieser Anschauung inmitten des Cytoplasma und doch dem regen Stoffwechsel des letzteren bis zu einem gewissen Grad entrückt, auf das Eintreten des Zeitpunktes, wo er in das Leben des Organismus schöpferisch eingreifend das höchste Wunder der Natur vollbringt: die Zeugung artgleicher Individuen.

Dadurch wurde der Kernsubstanz eine vom Protoplasma verschiedene Aufgabe zugeteilt. Für sie, als Eigenschaftsträgerin des Organismus, als dessen Erbmasse (Idioplasma) war dieses Entrücktsein zugleich eine unvermissbare Bedingung für die Erhaltung und Weiterleitung der in ihr enthaltenen vererbaren Eigenschaften.

Die Annahme, wonach die Kernsubstanz (das Chromatin) in erster Reihe als die von den Eltern auf das Kind übertragene Erbmasse angesehen werden muss, wird durch mehrere wichtige



Feststellungen gestützt. Abgesehen davon, dass die Kerne die einzigen, an Masse äquivalenten Stoffe bei dem Akte der Befruchtung darstellen, findet nachher bei jeder weiteren Karyokinese eine ganz gleichmässige Verteilung der halbierten Chromatinschleifen auf die Tochterkerne statt. Dieser Vorgang ist der Annahme überaus günstig, welche das Chromatin für den Träger der Vererbung ansieht, indem die Kernsubstanz jedesmal in zwei gleiche Hälften zerlegt wird und somit auch die Eigenschaften der Mutterzelle zu gleichen Teilen den beiden Tochterzellen überliefert werden.

Als eine überaus wichtige Stütze für die Ansicht, dass das Chromatin des Kerns der Träger der vererbaren Eigenschaften ist, wird mit Recht das Phänomen der Chromatinreduktion im Verlaufe der Ovogenese herangezogen.

Es wird dabei bekanntlich sowohl in den männlichen wie in den weiblichen Geschlechtsprodukten die färbbare Kernsubstanz ihrer Masse und der Zahl der Chromosomen nach auf die Hälfte reduziert. Erst durch die Befruchtung, welche auf der Verschmelzung zweier Kerne beruht, wird dann die volle Substanzmasse und die volle Anzahl der Chromosomen eines Normalkerns wieder hergestellt. Ei- und Samenkern werden also zunächst durch Reduktionsteilung zu Halbkernen umgewandelt, die dann durch Verschmelzung erst zu einem Vollkern, dem Keimkern der befruchteten Eizelle werden.

Die Reduktion des Chromatins vor der eigentlichen Befruchtung, d. h. der Verschmelzung des Spermakerns mit dem Eikern ist von der allergrössten Wichtigkeit für das gesamte Problem der Vererbung. Sieht man nämlich mit der überwiegenden Mehrzahl der Forscher, als deren hervorragendste Vertreter Weismann, O. Hertwig, Roux zu nennen sind, das Chromatin des Kerns als den Träger der erblichen Eigenschaften an, so muss man als den wichtigsten Akt bei der Befruchtung die Verschmelzung von äquivalenten Kernmassen väterlichen und mütterlichen Chromatins annehmen. Diese Annahme wird durch die Erfahrung unterstützt, dass der geschlechtlich erzeugte Organismus Eigenschaften seiner beiden Erzeuger in etwa gleichem Maße in sich vereinigt.

Wenn nun bei der Befruchtung die gesamte, nicht reduzierte Chromatinmenge zur Verschmelzung käme, so würde daraus ein



Kern mit doppelter Chromatinmasse und doppelter Chromosomenzahl hervorgehen. Ebenso würden alle aus diesem Kern hervorgehenden Segmente beschaffen sein und der veränderte Charakter der Nachkommenschaft ist im Sinne der oben erwähnten Theorie notgedrungen die Folge.

Damit diese Summation von Kernsubstanz in den aufeinanderfolgenden Generationen nicht eintrete, muss schon vor der Befruchtung eine Reduktion des Chromatins stattfinden. Würde aber eine solche Reduktion ausbleiben, so wären nach O. Hertwig (43; 1909, S. 307) auch ganz abgesehen von den Gesichtspunkten des Vererbungsproblems unhaltbare Zustände, Riesenkerne, ein Missverhältnis von Kern und Protoplasma die Folge.

Und dadurch wird das Problem der Chromatinreduktion bei der Eireifung schon einigermaßen hinübergeleitet zur andern, nicht minder wichtigen biologischen Frage, die Richard Hertwig als „die Kernplasmarelation“ bezeichnet hat.

Ein anderer Vorgang, wobei es sich ebenfalls um einen Übertritt von chromatischer Substanz ins Cytoplasma handelt, ist das von Boveri entdeckte Phänomen der Chromatindiminution.

Diese beruht bekanntlich darauf, dass bei der Entwicklung der Zellengenerationen, die bei *Ascaris megalocephala* aus dem befruchteten Ei hervorgehen, auf einem bestimmten Stadium im Verlaufe der Karyokinese Bestandteile der einzelnen Chromosomen abstossen, wodurch die Konstitution des Kerns eine Änderung erfährt. Die Angaben von Boveri sind später von zahlreichen Untersuchern bestätigt und auch auf die Oogenese anderer Wirbellosen ausgedehnt worden. Die Art und Weise der Diminution variiert ein wenig bei den verschiedenen Spezies. Es ergeben sich auch insofern noch Unterschiede, als die Zahl der Chromosomen in den diminuierten Kernen einmal trotz eingetretener Diminution gleich bleiben kann, das anderemal auf die Hälfte vermindert wird. Der Vorgang der Chromatindiminution wiederholt sich im ganzen viermal. Die zuletzt, im 32-Zellenstadium zurückgebliebene einzige Zelle mit ursprünglichem Kern ist die Urgeschlechtszelle. Von ihr leiten sich durch weitere einfache Teilung die Ei- und Samenzellen des Embryo ab, die anderen Zellen, welche die „Chromatindiminution“ erfahren haben, bauen die übrigen Gewebe des Körpers auf (Somazellen nach Weismann).



Weit entfernt davon, die von mir im vorhergehenden Teil dieser Arbeit beschriebene Chromatinabstossung im Verlauf der Mitose während der normalen Entwicklung bei Embryonen und in Geschwülsten, mit den eben erwähnten Vorgängen von eminent wichtiger theoretischer Bedeutung vergleichen zu wollen, sei es mir doch gestattet, auf die bestehende oberflächliche morphologische Ähnlichkeit hinzuweisen.

Es handelt sich hier wie dort um Eliminierung eines Teiles des Chromatinbestandes des Zellkerns, ohne merkliche Gefährdung der spezifischen Eigenschaften der betreffenden Zelle. In dieser Beziehung fehlt also den hier mitgeteilten Befunden das Wunderbare, Überraschende vollkommen. Sie sind nicht mehr beispiellos.

Anders steht es bezüglich der theoretischen Deutung des von mir beschriebenen Phänomens. Diese kann sich auf Grund der aus den Vorgängen bei der Reduktionsteilung gezogenen Konsequenzen nur die eine bereits anerkannte Annahme zu nutze machen, wonach die Erbmasse bis zu einem gewissen Grade teilbar ist, ohne dass ihre Eigenschaft aus sich das ganze zu reproduzieren, verloren ginge. Auf meine Untersuchungen übertragen, lautet diese Regel folgendermassen: Gewisse embryonale Zellen und die Tumorzellen im Melanosarkom besitzen die Fähigkeit, während der Mitose Teile ihres Chromatinbestandes ans Cytoplasma abzugeben, ohne ihrer spezifischen Eigenschaften verlustig zu werden.

Die theoretische Deutung dieses Vorganges musste aber andere Wege gehen, als diejenige bei der Reife der männlichen und der weiblichen Geschlechtsprodukte. Und hier glaube ich keinen unrichtigen Schritt zu tun, wenn ich mich behufs einer Erklärung für meine Befunde in den Ideenkreis begeben, dem zuerst, und wie mir scheint bisher am treffendsten R. Hertwig Ausdruck verliehen hat.

Ich denke dabei an das von R. Hertwig formulierte Gesetz der „Kernplasmarelation“, dessen Inhalt und Bedeutung ich ja in der Einleitung zu dieser Arbeit schon kurz skizziert habe. Der wichtigste Umstand, der mich veranlasst, meine Befunde in den Kreis der Hertwigschen Ideen hinüberzuleiten, ist die Feststellung, dass in allen Fällen, wo ein Austritt von Chromatin aus dem Zellkern, eine sogenannte Chromidienbildung,



stattfindet, es sich sehr wohl um eine Störung in den normalen Wechselwirkungen zwischen Kern- und Zellsubstanz handeln konnte.

Da sind zunächst die Mitosen in embryonalen Geweben. Es ist wohl kaum anzuzweifeln, dass im Organismus während der Entwicklung, namentlich anfangs, im Stadium des rapiden Wachstums ein erhebliches Plus an Nährmitteln vorhanden ist, dass der Organismus sozusagen überernährt wird. Die Überernährung führt, wie es ja Hertwig durch seine Experimente deutlich zeigen konnte, zu einer Hypertrophie des Kerns. Dadurch wird der Gleichgewichtszustand zwischen Kern und Plasma getrübt und eine Funktionsstörung ist unvermeidlich, wenn hier der natürliche Regulierungsvorgang nicht eingreifen würde. Dieser besteht darin, dass Teile aus dem überernährten Kern ausgeschaltet werden. Dieselben Chromatinteilchen, die solange sie sich innerhalb der Kernmembran des hypertrophierten Kerns befinden, für diesen überflüssig, für die gesamte Zelle sogar schädlich sind, werden wieder zu nützlichen Zellbestandteilen, sobald sie aus dem Kernverbände ausgeschieden werden. Dem Zellprotoplasma mit seinem lebhaften Stoffwechsel, seinen Fermenten etc. überliefert, wird ihr kostbares Material bald zu nützlichen Nährstoffen verwandelt. Unter Umständen findet statt einer Assimilierung die Überführung in wichtige Zelleinschlüsse statt. Als ein weiteres Beispiel dafür haben wir durch vorliegende Arbeit die Umwandlung solcher Chromidien in Pigmenteinschlüsse kennen gelernt.

Dasselbe gilt auch für die Mitosen in Melanosarkomen, bei denen ich die lebhafteste Chromidienbildung in der Nähe von Blutgefäßen und von Hämorrhagien festgestellt habe, also überall dort, wo die Nahrungsmittelzufuhr am reichlichsten war. Durch die reichliche Chromatinverschleuderung bei der Mitose im Melanosarkom gelangt der oft betonte embryonale Charakter dieser Tumorzellen deutlich zum Ausdruck.

Ich kann bei der theoretischen Bewertung meiner Untersuchungsergebnisse der in obiger Beschreibung der eigenen Befunde absichtlich übergangenen Frage nicht ausweichen, ob es sich bei der von mir mitgeteilten Ausstossung von Kernbestandteilen tatsächlich um Chromatin handelt, oder ob nicht ausschliesslich andere weniger wichtige Kernbestandteile dabei beteiligt sind. Ich werde zu dieser Fragestellung durch die Angaben



der Autoren gedrängt, die, wie Meirowsky und zum Teil auch Rössle, den Nukleolus des Zellkerns bei der Pigmentierung im Melanosarkom die Hauptrolle spielen lassen.

Bekanntlich wurde der Ausdruck Chromatin von Flemming für diejenigen Bestandteile des Zellkerns eingeführt, die sich mit bestimmten Färbemitteln, wie z. B. den basischen Anilinfarbstoffen, tingieren. Es ist dies dieselbe Substanz, die auch in den Chromosomen, die ebendaher den Namen führen, enthalten ist. Nun hat später M. Heidenhain eine ganz andere Substanz, eine Substanz, die er anfangs als Lanthanin bezeichnet hatte, gleichfalls mit dem Namen Chromatin belegt, nur nannte er sie, da sie sich mit sauren Anilinfarbstoffen tingiert, Oxychromatin, während er gleichzeitig für das „Chromatin der Autoren“ oder das „Chromatin der Chromosomen“ den Ausdruck Basichromatin einzuführen suchte.

Nach Heidenhain ist es möglich, dass die eine Art des Chromatins in die andere übergeführt, dass z. B. das Basichromatin durch Abgabe von Phosphor in Oxychromatin, oder dieses umgekehrt durch Aufnahme von Phosphor in Basichromatin umgewandelt werden könnte.

C. Rabl meint dagegen, dass wir in der Beurteilung des färberischen Verhaltens der Kern- und Plasmabestandteile im äussersten Grade vorsichtig und zurückhaltend sein müssen, da wir ja vorläufig keine einigermaßen plausible Theorie der Färbung organischer oder richtiger organisierter Substanzen besitzen. Ebensowenig wissen wir über die Beziehungen der beiden Substanzen zueinander, wie sie sich histologisch, wie sie sich chemisch gegenseitig verhalten.

Trotz solcher beherzigenswerter Mahnungen sind auf Grund oft recht geringfügiger tinktorieller Unterschiede im Zellkern noch eine ganze Reihe verschiedener Substanzen beschrieben und mit neuen Namen belegt worden. So unterscheidet z. B. Pappenheim (88; 1908) einmal Nuklein, ferner Basiparachromatin, Oxychromatin, Basiplastin und Oxyplastin. Die letzten vier Substanzen gehören als Plastinsubstanzen zusammen, und stehen dem Chromatin (Basichromatin Heidenhains) gegenüber.

Von allen diesen Kernbestandteilen interessiert uns nebst dem Chromatin am meisten die sogenannte Nukleolarsubstanz. Was versteht man unter Nukleolen?



Häcker (36; 1899) erklärt die Nukleolen für strukturlose, unorganisierte Körper. Auch Flemming hält die Dinge, die wir Nukleolen nennen, für keine morphologisch wichtigen Teile des Kerns. Sie sind nach seiner Meinung nur Ablagerungen von Substanzen, welche für den Stoffwechsel im Kern verbraucht und wieder neu gebildet werden. Sie würden damit gewiss physiologisch wichtige Teile des Kerns bleiben, — was ohnehin durch ihr fast allgemeines Vorkommen genügend erwiesen ist, — aber doch keine eigentlich organischen, d. h. morphologisch wichtigen Kernbestandteile.

Balbiani (6; 1881) geht schon einen Schritt weiter auf dem Wege der Erkenntnis. Auch er glaubt, dass die Nukleolarsubstanz ein Stoffwechselprodukt darstellt. Er erkennt aber schon, dass die Ausbildung des Nukleolus in einem gewissen Abhängigkeitsverhältnis zur Intensität und vegetativen Leistungen von Kern und Zelle steht.

M. Heidenhain hat endlich die Entstehung der Nukleolen durch folgende chemische Überlegungen zu erklären versucht: Hereingetragen werden in den Kern eiweissreiche Nukleoalbumine, die hier auf nicht näher bekannte Weise in Nukleoproteide umgesetzt werden. Die eiweissreichen Nukleoproteide würden nun fernerhin durch Abspaltung (basischer) Eiweisse in phosphorreiche Nukleoproteide, das sind Basichromatine übergeführt werden. Das abgespaltene (basische) Eiweiss wird, falls es nicht aus dem Kern auszutreten vermag, oder zum Aufbau anderer Kernbestandteile verwendet wird, in der Nukleolarsubstanz aufgesammelt.

Ich berufe mich auf die Meinung dieses ausgezeichneten Cytologen ausdrücklich, gegenüber der erst kürzlich aufgestellten Behauptung von Jäger (53; 1909) wonach die Oberfläche des Kerns ebenso wie der Nukleolus — der Lieferant der pyronoiden Substanz Meirowskys — von einer fettartigen Substanz gebildet werden. Jäger stützt sich dabei auf Eugen Albrecht als Gewährsmann.

Die Nukleolen sind zumeist gänzlich strukturlos; es ist indessen die Regel (Montgomery), dass innerhalb der grösseren Nukleolen Vakuolen auftreten (Nervenzellen, Eizellen, grosskernige Drüsenzellen), und diese können bei massenhaftem Vorkommen wabige, netzige, fädige Strukturerscheinungen hervorbringen, welche Heidenhain als Pseudostrukturen ansieht.



Die Teilungserscheinungen der Nukleolen scheidet Montgomery (80; 1898) in zwei Arten: 1. der Nukleolus verlängert und zerlegt sich in zwei oder mehrere Teilstücke, welche selbst wiederum teilungsfähig sind, 2. der Nukleolus unterliegt dem gleichzeitigen Zerfall in eine Vielzahl granulärer Teilstücke. Den zweiten Modus hält der Autor für Degeneration.

Dass Nukleolen aus dem ruhenden Kern gelegentlich ausgestossen werden, ist öfters behauptet und ebenso oft bestritten worden. Heidenhain (41; 1907) hat einen solchen Vorgang nur ausnahmsweise beobachtet, wenn zuvor bei flach geformten Kernen (Kerne der Kapillarwände und des Bindegewebes) der Nukleolus mit der Kernmembran sich verlötet und die Verlötungsstelle nach aussen sich öffnet.

Die Möglichkeit einer solchen Ausstossung ist aber neuerdings von Montgomery an einem Objekt gezeigt worden, das jede Täuschung ausschliesst.

Es handelt sich um einzellige Drüsen von *Piscicola rapax*. Der Vorgang wird eingeleitet durch ein kolossales Wachstum von Zelle und Kern. Während der Wachstumszunahme des Kerns nimmt auch der ursprünglich einfache Nukleolus an Masse zu, verlängert sich, wird unregelmässig und zerfällt schliesslich in eine sehr grosse Anzahl von Fragmenten, welche sich weiterhin teilen, so dass auf der Höhe der Entwicklung bis zu 300 Nukleolen vorhanden sein dürften. Sobald die Sekretion einsetzt, beginnt der Kern an Grösse abzunehmen und lässt von da ab seine Nukleolen allmählich in das Zellplasma übertreten. Es fehlt jedoch nach der Meinung dieses Autors jede direkte Beziehung zur Bildung der Sekretkörperchen. Schliesslich bleibt in dem sehr verkleinerten Kern nur ein einziger Nukleolus zurück. Die ausgestossenen Nukleolen verlieren allmählich ihre Färbbarkeit, verschmelzen untereinander und verschwinden schliesslich vollständig.

Besonderes Interesse verdienen die Angaben der Autoren über das Verhalten der Nukleolen im Verlaufe der Zellteilung.

Man hat früher angenommen, dass der Nukleolus sich bei der Amitose durch Abschnürung teilt. Heidenhain hält diese Teilung für eine passive, da ja die Nukleolen nach seiner Auffassung lebloser Natur sind. Hierfür spricht auch nach seiner Meinung, dass das Verhalten der Nukleolen während der Mitose in prinzipienloser Weise variiert.



Im Verlaufe der indirekten Teilung (Mitose) soll nun der allgemeine biologische Charakter der Nukleolen als unorganisierter, zur gänzlichen Ausscheidung bestimmter Stoffe am deutlichsten zum Vorschein kommen. Es sind bei den verschiedenen Zellarten bisher die folgenden Verhaltensmöglichkeiten beobachtet worden: 1. Es verschwinden die Nukleolen zu allermeist in der Prophase der Mitose, solange die Kernmembran noch erhalten ist; dies ist das gewöhnliche Vorkommen. 2. Sind die Nukleolen besonders gross oder dicht, so ereignet es sich, dass sie auch nach der Auflösung der Kernmembran eine Zeitlang fortbestehen und in das Plasma hinein zu liegen kommen, wo sie dann allmählich resorbiert werden; diese aus dem Kernraum befreiten und in den Zelleib eingelagerten Nukleolen nennt man nach Häcker Metanukleolen. 3. Ferner mag es unter Umständen vorkommen, dass die Metanukleolen, wenn sie zufällig die entsprechende Lage haben, in die Tochterkerne übergehen. (Vergleiche Heidenhain l. c., S. 192.)

In der Regel verschwinden die Nukleolen während der früheren Knäuelstadien spurlos, woraus wohl mit einigem Recht gefolgert werden kann, dass sie keine lebenswichtigen Organe darstellen.

Die von Wendt (bei Pflanzen) behauptete Teilnahme der Nukleolarsubstanz am Aufbau der Chromosomen hält Heidenhain für höchst unwahrscheinlich.

Eine Vertiefung unserer Anschauungen über die Bedeutung der einzelnen Kernbestandteile ist durch die moderne Protozoenforschung angebahnt worden und verspricht in der Zukunft auch für die Lehre von der Organisation der Metazoenzelle fruchtbringend zu werden.

Bei gewissen Protozoen kommen nämlich oft zwei für verschiedene Zwecke dienende Kernbestandteile zeitlebens gesondert vor, die Schaudinn (102; 1904) als die Stoffwechsel- und Geschlechtskernsubstanz bezeichnet. Die Untersuchungen dieses ausgezeichneten Forschers bezogen sich auf das Chromidialnetz der beschalteten Rhizopoden, die er als verteilte Geschlechtskernsubstanz aufzufassen geneigt war. Es entging seinem weitgehenden Blicke nicht, dass sich dadurch für die gesamte Zellforschung neue Perspektiven eröffnen, wie aus seinen eigenen Worten hervorgeht: „Die Aufgabe der weiteren Forschung wird



es nun sein, auch die Zellen der höheren Wesen auf das Vorhandensein dieser zwei bei gewissen Protozoen für verschiedene Zwecke ausgebildeten Kernbestandteile der Stoffwechsel- und Geschlechtskernsubstanz zu untersuchen und ihr Verhalten zueinander festzustellen.“

Aus diesen und den daran anknüpfenden Untersuchungen von v. Prowazek (93; 1904) und Léger (66; 1904) an Blutflagellaten und Gregarinen ergab sich eine allgemeine Gesetzmäßigkeit, die man als „Doppelkernigkeit der tierischen Zellen“ bezeichnen kann. Nach Schaudinn und v. Prowazek besteht der Kern eines ruhenden Trypanosoma oder Herpetomonas aus zwei ineinandergeschalteten Kernen, die sich bei der Umbildung des Ookineten zum Trypanosoma voneinander trennen. Der eine wird zum Geschlechtskern, der andere zum Bewegungskern oder Blepharoplast. Nach Weismann wären dieselben als propagatorischer und somatischer Kern zu bezeichnen.

Bei den in ihrem Bewegungsapparat höchst organisierten Formen der Trypanosomen und Infusoren bleibt die Trennung der beiden Kerne dauernd bestehen.

Beide haben nur ein kurzes Stadium, das beide Kerne vereinigt zeigt; das ist gleich nach der Befruchtung. Bei beiden folgt alsbald eine Teilung des befruchteten Kerns, die nichts anderes ist, als die Zerlegung in den propagatorischen und somatischen Teil. Schaudinn schildert in seiner bahnbrechenden Trypanosomenarbeit, dass diese erste Teilung, die zur Bildung des Bewegungskerns führt, eine heteropole ist und zwei verschiedenartige Kerne liefert.

Für die Ei- und Samenzelle von Dytiscus, einem Metazoen, ist die Zweikernigkeit auch deutlich nachweisbar. Sonst tritt jedoch bei den Metazoenzellen die völlige Trennung beider Kernarten nur in wenigen Fällen ein. Wo sie jedoch nach Goldschmidt vorhanden ist, wie z. B. bei allen Arten von funktionstätigen Zellen, im Gegensatz zu Stützzellen und Deckzellen, tritt der somatische Kern in Form eines Chromidialapparates in die Erscheinung. Hier ergibt sich also wiederum ein Anknüpfungspunkt für die Erklärung ähnlicher Vorgänge in höher organisierten Metazoenzellen.

Am schwersten ist eine Unterscheidung in obigem Sinne durchzuführen, wenn die Sonderung innerhalb eines einheitlichen



Kerns vorgeht, derart, dass die Existenz von zwei Arten von Chromatin erschlossen werden muss. In sehr glücklicher Weise hat dies neuerdings Lubosch (67; 1902) durchgeführt, indem er die Begriffe des Idiochromatins und Trophochromatins aufstellte. Er wird dazu vor allen Dingen durch die Verhältnisse des Amphibienkeimbläschens geführt. Die Nukleolengenerationen, die hier vor allem nach Carnoys bekannten Untersuchungen während der Wachstumsperiode auftreten, sind eben Ausdruck dieses Trophochromatins. Der somatische Kern funktioniert hier während der trophischen Periode der Zelle, ohne aber seine Lagerung innerhalb des Amphinukleus aufzugeben. Der gleiche Fall dürfte auch vorliegen, wenn die trophischen Prozesse deutliche Beziehungen zu einem Nukleolus zeigen, wie z. B. in den Entodermzellen der Nassa-Embryonen nach R. W. Hoffmann (50; 1892), der Nukleolus enthält dann hier das Trophochromatin.

Weitaus die häufigste Art, in der sich die Existenz der beiden Kernarten ausprägt, ist die eines zeitweiligen Auftretens der somatischen Kernsubstanz im Plasma in Form von Chromidien.

Goldschmidt (29; 1904) fasst auf Grund dieser eben erwähnten und anderen Angaben aus der Literatur sowie der eigenen Untersuchungen an Ascariden seine Ansicht in folgenden Sätzen zusammen, die ich ihrer Wichtigkeit halber hier wörtlich wiedergebe:

„Jede tierische Zelle ist ihrem Wesen nach doppelkernig: sie enthält einen somatischen und einen propagatorischen Kern. Ersterer steht den somatischen Funktionen, Stoffwechsel und Bewegung vor und kann vorherrschend Stoffwechselkern oder Bewegungskern sein. Der propagatorische Kern enthält vor allem die Vererbungssubstanzen, denen auch die Fähigkeit zukommt, einen neuen Stoffwechselkern zu erzeugen. Die beiden Kernarten sind gewöhnlich in einem Kern, dem Amphinukleus, vereinigt. Die Trennung kann in mehr oder minder hohem Maße erfolgen; eine völlige Trennung ist selten, am häufigsten eine Trennung in einen vorwiegend propagatorischen aber doch gemischten Kern, den Zellkern im gebräuchlichen Sinne, und in die Hauptmasse des somatischen Kerns, den Chromidialapparat.

Die vollständige Trennung beider Kernarten dürfte nur in wenigen Fällen vorliegen, im Zusammenhang mit der Fortpflanzung bei den Protozoen, ferner in der Oogenese und Spermatogenese der Metazoen.



In Gewebezellen kann die Trennung möglicherweise auch gar nicht bemerkbar sein, wie in den meisten nicht lebhaft funktionierenden Zellen, auch fertig ausgebildeten Eizellen. Innerhalb des Kerns kann sie dann besonders bei Eizellen bemerkbar werden in der Unterscheidung zweier Chromatinarten, des Idiochromatins und Trophochromatins. Deutlich wird dann die Trennung, wenn Teile des somatischen Kerns ins Plasma gelangen, hier Chromidien bilden. Bei Drüsenzellen besonders tritt dies in regelmässigen Perioden ein, bei Eizellen während der Dotterbildung. Eine nahezu vollständige Trennung kann dann in Ganglienzellen und Muskelzellen verwirklicht sein. Der somatische Kern liegt als Chromidialapparat im Plasma, steht aber in engster Verbindung mit dem vorwiegend propagatorischen Kern, von dem aus er immer neu ersetzt wird.

Zellen mit nur propagatorischem Kern, der aber ja den somatischen neubilden kann, sind wohl nur in den Gameten der Protozoen und in gewissen Nährzellen des Ovariums gegeben, möglicherweise auch in manchen Spermatozoenarten.

Zellen mit nur somatischem Kern sind auch möglich: der Restkörper der Gregarinen, die diminuierten Zellen von *Ascaris*, gewisse Muskelzellen.“

Dieser, in den soeben mitgeteilten Worten Goldschmidts geäusserten Doppelkernigkeit der Metazoenzelle tritt neuerdings Hartmann (38; 1911) auf Grund seiner an zahlreichen Protistenkernen gesammelten Beobachtungen entgegen. Nach der Ansicht dieses ausgezeichneten Forschers kann von einer eigentlichen Doppelkernigkeit streng genommen nur bei Ciliaten, einem Teil der Rhizopoden und Gregarinen, sowie bei Myxosporidien die Rede sein, da nur hier ganze Kerne als somatische Kerne zugrunde gehen. Der Makronukleus der Infusorien, der Goldschmidt als Grundlage für die Ausdehnung des Begriffs der Doppelkernigkeit auf die Metazoenzelle dient, kann aber berechtigterweise nur mit dem Kern der Metazoenzelle selbst, nicht aber mit den Chromidien einer Körperzelle eines Metazoons homologisiert werden. Diese Auffassung begründet Hartmann mit dem von ihm zuerst aufgestellten Satz, wonach von einer eigentlichen Doppelkernigkeit nur dann gesprochen werden darf, wenn durch eine polare Teilung des individualisierten Centriols, sei sie homopol oder heteropol, zwei distinkte Kernindividuen gebildet



werden. Dieser Zustand findet sich aber nur bei einem kleinen Teil der Protozoen. Die Bildung vegetativer Chromidien ist hingegen eine Eigentümlichkeit, die unter Umständen jedem einwertigen Kern, der stark funktioniert, zukommen kann, und ist z. B. auch vom Makronukleus der Infusorien durch Comes bekannt.

Wir wollen nun dieses noch strittige Gebiet verlassen und uns der Frage zuwenden:

Was lässt sich aus dieser Fülle von Befunden für unsere spezielle Frage der Pigmentgenese aus dem Zellkern fruchtbringend verwerten?

Da müssen wir zunächst den Übertritt von Chromatinteilen aus dem Kern ins Cytoplasma als eine verbreitete Eigenschaft der tierischen Zelle unter normalen und pathologischen Umständen erwähnen. Zweitens sind wir nach Kenntnisaufnahme der Forschungsergebnisse an Wirbellosen nicht mehr gezwungen, das Gewicht auf die Frage zu legen, ob es sich im einzelnen Falle um Austritt von Chromatin, oder bloss um die Eliminierung von unbrauchbarer Nukleolarsubstanz handelt. Wir haben gelernt, an Stelle der umständlichen und unsicheren Unterscheidung von Kernbestandteilen auf Grund tinktorieller Besonderheiten das ungleich wichtigere morphologisch-funktionelle Moment zu setzen. Wir unterscheiden zwischen dem eigentlichen Chromatin, als Fortpflanzungsanteil des Kerns, dem Idiochromatin, einerseits und den übrigen Bestandteilen des Kerns, die aus sämtlichen Zwischenstufen des An- und Abbaues des Chromatins bestehen, andererseits. Wir bezeichnen diese letzteren mit Lubosch (64; 1902) als das Trophochromatin. Die Nukleolen sind unter diesem zuletzt erwähnten Sammelbegriff untergebracht.

Diese Feststellungen und Überlegungen im Vereine mit der von R. Hertwig proklamierten Gesetzmässigkeit der Kernplasma-Relationen sind imstande, sowohl die weiter oben beschriebenen Vorgänge im Verlaufe der Mitose in embryonalen Zellen und in Geschwülsten, als auch die Ausstossung von Chromatinsubstanz in weiterem Sinne aus dem sonst intakten, ruhenden Zellkern zu erklären.

Es erübrigt nur noch einige Worte zu sagen über die Deutung jener Befunde, bei welchen die Pigmentbildung mit Umwandlungen der gesamten Kernsubstanz einhergeht, die man



im Sinne der heutigen Cytopathologie degenerative Vorgänge nennt. Ich rechne hierher die Entstehungsweise des Pigmentes im Auge der Wirbeltierembryonen und die mannigfaltigen Arten von Pigmentbildung in Melanosarkomen, wobei der Kern restlos aufgebraucht wird.

Wir kommen damit wiederum auf ein Gebiet zu sprechen, das zu mehr als einer Fragestellung innige Beziehungen hat. Die Pigmentgenese spielt dabei vielleicht nur eine untergeordnete Rolle, gegenüber der grossen allgemeinen Bedeutung, welche diesen Vorgängen für die gesamte feinere Zellpathologie zukommt.

Es wird heutzutage von vielen Autoren über spezifische Zellveränderungen und Zelleinschlüsse bei ansteckenden Krankheiten gearbeitet, ohne jegliche Kenntnis der mannigfaltigen Umwandlungen, welche die Zelle aus sich selbst heraus oder unter dem Einflusse nichtspezifischer äusserer Einflüsse durchzumachen vermag. Ich erinnere in dieser Hinsicht an die kolossale Literatur betreffend die vermeintlichen Erreger der Vaccinerkrankung der Hornhaut, des Trachoms, der verschiedenen malignen Geschwülste etc. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass hier die genaue Kenntnis der feineren Zellpathologie uns vor manchem Irrtum zu bewahren imstande ist. Dass solche Irrtümer wohl möglich sind, dafür liessen sich zahlreiche Beispiele aus der bezeichneten Literatur anführen, auf die ich hier gerne verzichten will. Ich behalte mir aber vor, auf die verbreiteten Degenerationserscheinungen bei Embryonen, ihre Beziehungen zur Zellpathologie und ihre Bedeutung als Entwicklungsfaktor in einer besonderen Arbeit binnen kurzem zurückzukommen.

Zuletzt berichtete Reichenow (96; 1908) bei seinen Untersuchungen über Rückbildungserscheinungen am Anurendarm über Zelldegenerationen, die einige Ähnlichkeit mit den von mir beschriebenen Kernveränderungen aufweisen. Beziehungen zur Pigmentbildung hat dieser Autor nicht festgestellt. Die Veränderungen im Protoplasma traten in Form von zunehmender Vakuolisierung auf. Die ersten Anzeichen der beginnenden Depression am Kern machen sich in Zusammenklumpungen der vorher fein verteilten Chromatinbröckchen bemerkbar, das Liniengerüst wird grobmaschiger, die Nukleolen verschwinden.

Auf vorgerückterem Stadium der Degeneration verwischen sich die charakteristischen Kernstrukturen immer mehr. An



Stelle des Lininnetzes durchziehen nur einige wenige plumpe Balken den Kern, bis schliesslich auch diese verschwinden. Das zusammengeklumpte Chromatin geht später in eine kugelige Form über, die Reichenow als ein Zeichen dafür ansieht, dass eine chemische Rückbildung stattgefunden hat, die den lebenden Stoff in einen toten verwandelt. Diese kugligen Tropfen liegen gewöhnlich der Kernmembran dicht an, die in der Regel gut erhalten bleibt.

Diese Bilder erinnern an diejenigen, welche Amann (4; 1895) in Uteruscarcinomen und degenerierenden Nierenepithelien gesehen hat, und als „Kernwandhyperchromatose“ bezeichnet.

Die eng zusammenliegenden degenerierenden Zellen besitzen nach Reichenow die Neigung zu Verschmelzungen. Es entstehen dadurch Bilder, die nach der Ansicht dieses Autors leicht den Pathologen in die Gefahr bringen, sie falsch zu deuten, unter Umständen sogar — wie es ja bereits nicht einmal geschehen ist — für richtige „Erreger“ zu halten.

Die Abschnürung von kleinen Kernstücken hält Reichenow ebenso wie die Zerschnürung des ganzen Kerns in zwei oder mehrere Teilstücke für den Ausdruck eines Versuches, der beginnenden Degeneration Herr zu werden. Der abgelöste Chromatinklumpen scheint sich sogleich durch Flüssigkeitsaufnahme zu vergrössern; er erhält sofort den Charakter einer unbelebten Masse, indem er Tropfenform annimmt. Auf diese Weise können Gebilde entstehen, die ausserordentlich an die bekannten bei Vaccine zur Beobachtung kommenden Guarnierischen Körperchen erinnern.

Gewiss ist nun die Frage berechtigt, ob es wohl angängig sei, den normalen Pigmentierungsvorgang in der Augenanlage des Säugetierembryo mit Kernveränderungen in Beziehung zu bringen, die wir auf Grund unserer heutigen Kenntnisse der Cytopathologie für degenerative Vorgänge erklären müssen. Man bedenke demgegenüber, dass die Zerlegung einer Anzahl von Zellen in Baumaterial zugunsten der Überlebenden, selbst im gewohnten Bilde der Degeneration verlaufend, nicht gleichlautend mit „degenerativem Vorgang“ zu sein braucht. Er kann im Gegenteil, da es sich ja bloss um eine Umformung des Kernmaterials handelt, im Sinne der Gesamtanlage für den Ausdruck eines erhöhten aktiven oder produktiven Zustandes gelten.



Bei einem Erklärungsversuch dieser zuletzt erwähnten Erscheinungen muss vor allem die Frage beantwortet werden: sind Kernveränderungen von degenerativem Typus, in direktem Anschluss an die zuerst beschriebene Chromatinverschleuderung, in sich teilenden lebensfähigen Zellen denkbar, oder handelt es sich vielleicht um einen prinzipiell verschiedenen Vorgang, der schliesslich nur durch Zufall zu demselben Endresultat, zur Pigmentbildung führt?

Ich glaube auf Grund meiner Erfahrungen an reichlichem embryologischen Material mich zur Ansicht bekennen zu dürfen, dass ein solcher Zusammenhang im Sinne einer Steigerung, ausgehend vom Typus der Chromatinausstossung aus dem intakten Kern bis zum vollständigen Kernaufbrauch, tatsächlich besteht.

Auch die Hertwigsche Lehre von den „Kernplasma-Relationen“, in deren Bann ich meine Ausführungen gestellt habe, ist einer solchen Anschauung durchaus günstig. Derselbe Impuls, der in mässigem Grade tätig, im Sinne dieser Lehre, den Kern zu geringgradiger Hypertrophie und in der Folge zur Bildung von Chromidien veranlasst, führt, über eine gewisse Grenze gesteigert, ein Versagen der natürlichen Regulierungsvorgänge und somit den Verfall der ganzen Zelle herbei.

---

Mit der Feststellung der Herkunft des Pigmentes vom Zellkern und der Beschreibung der einzelnen Phasen der Entstehung ist die Aufgabe des Morphologen beendet. Nun hat die Arbeit des Biochemikers ergänzend einzugreifen, und uns über die bei der Pigmentumwandlung wirksamen chemischen und fermentativen Prozesse genauer zu unterrichten. Hierbei wird die chemische Forschung die u. a. durch vorliegende Untersuchungen festgestellte Tatsache berücksichtigen müssen, dass es sich bei der Pigmentierung der tierischen Zelle nicht bloss um eine Aufspeicherung von im Blute kreisenden Substanzen handelt, die durch bestimmte Gewebsarten zurückbehalten und dort durch spezifische Zellfermente in Pigment überführt werden. Das Primäre sind vielmehr die hier beschriebenen morphologischen Veränderungen an den Kernen der betreffenden Zellarten, woran sich dann erst sekundär die Umwandlung in Pigment anschliesst.



Eine solche Auffassung der autochthonen Pigmentierung der tierischen Zellen ist mit den Ergebnissen der modernen physiologisch-chemischen Forschung keineswegs unvereinbar. Angenommen, die von uns beschriebenen verschleuderten Chromatinteilchen bildeten das Rohmaterial für die Pigmentgenese, und seien mit dem Zwischenkörper des Tryptophans im Sinne von H. Eppinger (20; 1910) oder vielleicht mit diesem selbst identisch. Es käme dann als weitere, vorläufig hypothetische Annahme hinzu, dass die unter normalen oder pathologischen Verhältnissen eliminierten Chromatinpartikelchen unter der Wirkung von spezifischen Zellfermenten — vielleicht der Tyrosinase — in Pigment umgewandelt würden.

Solange das Chromatin, die Muttersubstanz des Pigmentes sich innerhalb der normalen Kernmembran befindet, ist es vor der schwärzenden Wirkung der Zellfermente geschützt. Diese können ihre Wirkung auf die Chromatinbrocken erst ausüben, wenn die Kernmembran normalerweise im Verlaufe der Mitose zeitweise verschwindet, oder wenn einzelne Chromatinpartikelchen in der Teilungsrufe unter den eben beschriebenen Umständen aus dem Kern eliminiert werden.

Wie weit dieser eben entwickelte Ideengang für alle Fälle von normaler und pathologischer Pigmentierung zutrifft, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

#### IV. Zusammenfassung.

1. Den schwarzen Pigmenten des Auges und der bösartigen Geschwülste liegen in allen Fällen farblose Stromata, die sogenannten Pigmentträger, zugrunde.
2. Die farblosen Pigmentträger unterscheiden sich bei den verschiedenen Tierspezies und je nach dem Orte ihres Vorkommens morphologisch wesentlich voneinander. Ihre Form ist aber für die betreffende Stelle typisch und deckt sich vollständig mit der Form der daselbst zuerst in Erscheinung tretenden Melaninpartikelchen.
3. Die farblosen Pigmentträger der Metazoen stammen in allen von mir untersuchten Fällen ausschliesslich vom Zellkern ab. Ihr Entstehen direkter Weise aus dem Chromatin der Kerne und ihr Übergang ins Cytoplasma kann genau verfolgt werden. Sie färben sich leicht und



- intensiv mit allen Kernfärbemitteln und sind den „Chromidien“ Hertwigs gleichzusetzen.
4. Je nach dem verschiedenen Verhalten des Zellkerns bei der Bildung der farblosen Pigmentträger lässt sich eine Einteilung in zwei Haupttypen für alle Fälle leicht durchführen. Sie sind nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse über Kernstruktur und Kerntod als der aktive oder produktive und der degenerative Typus zu bezeichnen.
  5. Der aktive oder produktive Typus wird dadurch ausgezeichnet, dass in diesem Falle der Zellkern durch die Abgabe von Chromidialsubstanz an das Cytoplasma in seinen vitalen Funktionen keinerlei irgendwie bemerkenswerte Einbusse erleidet. Nach diesem Typus entstehen die farblosen Pigmentträger im Pigmentepithel der Netzhaut beim Hühnchen in der Teilungsrufe des Zellkerns. Ausserdem gehören in diese Rubrik die sehr verbreitete Abstossung von Chromidialsubstanz in der Prophase zur mitotischen Zellkernteilung in embryonalen Zellen und bei Geschwülsten.
  6. Der degenerative Typus ist mit einem vollständigen oder teilweisen Kernaufbrauch verbunden. Als Beispiel für den vollständigen Aufbrauch von Kernsubstanz bei der Pigmententwicklung dienen einerseits die Pigmentepithelien im Auge von Säugerembryonen, andererseits die im Texte genau gekennzeichneten verschiedenen Arten von Pigmentierung in Melanosarkomen. Einen teilweisen Kernaufbrauch von degenerativem Typus mit nachfolgender Pigmentierung finden wir bei Kernfragmentierungen in rasch wachsenden bösartigen Geschwülsten.
  7. Die Umwandlung der farblosen Pigmentträger in Pigment erfolgt wahrscheinlich unter dem Einfluss von spezifischen Zellfermenten. Die letzteren können ihre Wirkung auf das Chromatin, die Muttersubstanz des Pigmentes, erst dann ausüben, wenn die Kernmembran normalerweise im Verlaufe der Mitose zeitweise verschwindet, oder wenn einzelne Chromatinpartikelchen in der Teilungsrufe unter den eben beschriebenen Umständen aus dem Kern eliminiert werden.



Die in dieser Arbeit niedergelegten Befunde enthalten das Resultat von Untersuchungen die sich auf eine Reihe von Jahren ausdehnen und in verschiedenen Instituten angestellt worden sind. Die ersten damit zusammenhängenden Beobachtungen machte ich während meiner Arbeitszeit im I. Anatomischen Institut in Budapest. Die Untersuchungen habe ich später im Freiburger Anatomischen Institut fortgesetzt und im Laboratorium der Universitäts-Augenklinik in Freiburg zum Abschluss gebracht. Meinen verehrten Lehrern und Chefs, Herrn Hofrat Prof. Dr. M. v. Lenhossék in Budapest und den Herren Geheimräten Prof. Dr. R. Wiedersheim und Prof. Dr. Th. Axenfeld in Freiburg i. Br. erlaube ich mir auch an dieser Stelle für ihre gütige Unterstützung ergebenst zu danken.

## V. Literaturverzeichnis.

1. Albrecht, Eugen: Über die Bedeutung myelinogener Substanzen im Zelleben. Deutsche pathol. Gesellsch., 1903.
2. Derselbe: Exper. Untersuchungen über die Kernmembran. Beitr. z. pathol. Anat. Herrn Prof. Bollinger zum 60. Geburtstag gewidmet. Bergmann, Wiesbaden 1903.
3. Derselbe: Zellular-Pathologie. Frankfurter Zeitschr. f. Path., Bd. I, S. 1, 1907.
4. A m a n n: Über Kernstrukturen in Uteruscarcinomen. Verh. d. Deutsch. Gesellsch. f. Gynäkologie, VI, 1895.
5. A r n o l d, J.: Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des Auges. Heidelberg 1874.
6. B a l b i a n i, E. G.: Sur la structure du noyau des cellules salivaires chez les larves de Chironomus. Zool. Anz., 1881.
7. B a l l o w i t z, E.: Über das Epithel der Membrana elastica posterior des Auges, seine Kerne und eine merkwürdige Struktur seiner grossen Zellsphären. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 65, S. 230—290, 1900.
8. B e n d a, C.: Neuere Mitteilungen über die Histogenese der Säugetierspermatozoen. Verh. physiol. Gesellsch., Berlin 1897.
9. Derselbe: Über die Spermatogenese der Vertebraten und höheren Evertbraten. Verh. physiol. Gesellsch., Berlin 1898.
10. Derselbe: Die Mitochondria. In: Merkel-Bonnet, Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte, Bd. XII, S. 743—766, 1902 (1903).
11. B e r t r a n d: Sur une nouvelle oxydase ou ferment soluble oxydant d'origine végétale. Compt. rend. 122, 1215, 1896.



12. Blockmann, F.: Über eine Metamorphose der Kerne in den Ovarialeiern und den Beginn der Blastodermbildung bei den Ameisen. Verh. naturh.-med. Verein, Heidelberg 1884.
13. Borgert, A.: Untersuchungen über die Fortpflanzung der tripyleen Radiolarien, speziell von *Aulacantha scolymantha*. 2. Teil. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 14, 1909.
14. Brandts, Eugen: Über Einschlüsse im Kern der Leberzelle und ihre Beziehungen zur Pigmentbildung, a) beim Hund, b) beim Menschen. Zieglers Beiträge, Bd. 45, S. 457—475, 1909.
15. Calkins, G. N.: Observations on the yolk-nucleus in the egg of *Lumbricus*. Trans. New-York. Acad. Sc., 1895.
16. Dalla Favera, G. B.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Pigmentnaevi. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allgem. Path., Bd. 43, S. 43—88, 1908.
17. Distaso: Die Beziehung zwischen den Pigmentbändern des Mantels und denen der Schale bei *Helix nemoralis* L. und *hortensis* Müller. Biol. Zentralbl., 28, 1908.
18. Ehrmann, S.: Zur Kenntnis von der Entwicklung und Wanderung des Pigmentes bei den Amphibien. Arch. f. Dermatologie und Syphilis, Bd. 24, 1892.
19. Derselbe: Das melanotische Pigment und die pigmentbildenden Zellen der Menschen und der Wirbeltiere in ihrer Entwicklung nebst Bemerkungen über Blutbildung und Haarwechsel. Bibliotheca medica, Bd. 2. H. 6, Cassel 1896.
20. Eppinger, H.: Über Melanurie. Biochemische Zeitschr., Bd. 28, H. 3—4, 1910.
21. Fischel, A.: Über Beeinflussung und Entwicklung des Pigments. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 47, 1896.
22. Derselbe: Zur Pigmententwicklung. Anat. Anz., Bd. 12, Nr. 22, S. 526, 1896.
23. Fürst, M. C.: Ringe, Ringreihen, Fäden und Knäuel in den Kopf- und Spinalganglienzellen beim Lachse. Anat. Hefte, Bd. XIX, H. 62, S. 378—420, 1902.
24. v. Fürth, O.: Tierische Farbstoffe. V. Melanine und sonstige Farbstoffe. Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere, Bd. I, S. 743—755. G. Fischer, Jena 1909.
25. Galeotti: Über die Granulationen in den Zellen. Internat. Monatschrift f. Anat. u. Physiol., 12. Bd., 1895.
26. Gaule: Über Würmchen, welche aus Froschblutkörperchen auswandern. Arch. Anat. Physiol., 1880.
27. Derselbe: Die Beziehungen der Cytozoen zu den Zellkernen. Ibid. 1881a.
28. Derselbe: Kerne, Nebenkerne und Cytozoen. Zentralbl. med. Wiss. 1881b.
29. Goldschmidt, Richard: Der Chromidialapparat lebhaft funktionierender Gewebszellen. Histologische Untersuchungen an Nematoden II. Zoologische Jahrbücher, Abt. für Anatomie und Ontogenie der Tiere, Bd. 21, H. 1, S. 41—134, T. 3—8, 1904.



30. Goldschmidt, R. und Popoff, W.: Die Karyokinese der Protozoen und der Chromidialapparat der Protozoen- und Metazoenzelle. Arch. f. Protistenkunde, Bd. 8, 1907.
31. Golgi, C.: Appunti intorno alla struttura delle cellule nervose. Rendic. Ist. Lombard. Sc. Lett., 1898.
32. Gruber, A.: Untersuchungen über einige Protozoen. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 38, 1883.
33. Derselbe: Über die Einflusslosigkeit des Kerns auf die Bewegung, die Ernährung und das Wachstum einzelner Tiere. Biol. Zentralbl., III. Bd., 1. Dez. 1883.
34. Derselbe: Über künstliche Teilung der Infusorien. Biol. Zentralbl., IV. Bd., 1. Febr. 1885.
35. Derselbe: Zweite Mitteilung darüber. Ebenda, V. Bd., 1. Mai 1885.
36. Häcker, V.: Praxis und Theorie der Zellen- und Befruchtungslehre. Jena 1899.
37. v. Hansemann, David: Über pathologische Mitosen. Virchows Arch., Bd. 123, S. 356, 1891.
38. Hartmann, M.: Die Konstitution der Protistenkerne und ihre Bedeutung für die Zellenlehre. Jena 1911.
39. Heidenhain, R.: Beiträge zur Lehre von der Speichelabsonderung. Stud. physiol. Institut Breslau, H. 4, 1868.
40. Heidenhain, M.: Über die Zentralkapseln und Pseudochromosomen in den Samenzellen von Proteus, sowie über ihr Verhältnis zu den Idiozomen, Chondromiten und Archiplasmaschleifen. Anat. Anz., Bd. 18, S. 513—550, 1900.
41. Derselbe: Plasma und Zelle. Erste Lieferung in: Handbuch der Anatomie des Menschen, herausgegeben von K. v. Bardeleben. Jena 1907. Zweite Lieferung im Handbuch der Anatomie des Menschen, herausgegeben von K. v. Bardeleben. Jena 1911.
42. Henschen, F.: Zur Struktur der Eizellen gewisser Crustaceen und Arthropoden. Anat. Anz., Bd. 37, 1903.
43. Hertwig, O.: Allgemeine Biologie. III. Auflage. Jena 1909.
44. Derselbe: Der Kampf um Kernfragen der Entwicklungs- und Vererbungslehre. Jena, G. Fischer, 1909.
45. Hertwig, R.: Über Kernteilung, Richtungskörperbildung und Befruchtung bei Actinosphaerium eichhorni. Abh. bayr. Akad. Wiss., 1898.
46. Derselbe: Die Protozoen und die Zelltheorie. Arch. Protistenkunde, 1902.
47. Derselbe: Über das Wechselverhältnis von Kern und Protoplasma. München 1903.
48. Derselbe: Über Korrelation von Zell- und Kerngrösse und ihre Bedeutung für die geschlechtliche Differenzierung und die Teilung der Zelle. Biol. Zentralbl., 1903.
49. Derselbe: Über physiologische Degeneration bei Actinosphaerium eichhorni. Festschr. E. Häckel. Jena 1904.
50. Hoffmann, R. W.: Über die Ernährung der Embryonen von Nassa mutabilis. Zeitschr. f. wiss. Zool., 1892.



51. Holmgren, E.: Neue Beiträge zur Morphologie der Zelle. In: Merkel-Bonnet, Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgesch., Bd. XI, S. 274—328, 1901 (1902).
52. Jäger, Alfred: Die Entstehung des Melaninfarbstoffs. Virchows Arch., Bd. 198, H. 1, S. 62, 1909.
53. Derselbe: Die Melanosarkomatose der Schimmelpferde. Virchows Arch., Bd. 198, H. 1, S. 1, 1909.
54. Derselbe: Erwiderung auf Herrn Meirowskys vorstehende Mitteilung: „Kritisches zur Melaningenese“. Virchows Arch., Bd. 199, H. 3, S. 567, 1910.
55. Jarisch: Zur Anatomie und Herkunft des Oberhaut- und Haarpigmentes. Arch. f. Dermat. u. Syphilis, 23. Jahrg., 1891.
56. Derselbe: Über Anatomie und Entwicklung des Oberhautpigments beim Frosche. Arch. f. Dermat. u. Syphilis, 24. Jahrg., 1892.
57. Derselbe: Über die Bildung des Pigments in den Oberhautzellen. Arch. f. Dermat. u. Syphilis, 24. Jahrg., 1892.
58. Kessler, L.: Zur Entwicklung des Auges der Wirbeltiere. Leipzig 1877.
59. Kölliker, A.: Entwicklungsgeschichte des Menschen und der höheren Tiere. I. Auflage, 1861.
60. Derselbe: Über die Entstehung des Pigmentes in den Oberhautgebilden. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 45, H. 4, 1897.
61. Kopsch, F.: Die Darstellung des Binnennetzes in spinalen Ganglienzellen und anderen Körperzellen mittels Osmiumsäure. Sitzungsber. Akad. Wiss. Berlin 1902.
62. Krückmann: Ein Beitrag über die Pigmentepithelzellen der Retina. v. Gräfes Arch. f. Ophth., Bd. 57 und 58, 1899.
63. Derselbe: Über Pigmentierung und Wucherung der Netzhautneuroglia. v. Gräfes Arch. f. Ophth., Bd. 60, 1905.
64. Kühne, W. und Lea, Sh.: Über die Absonderung des Pankreas. Verh. d. naturh.-med. Ver. Heidelberg 1876.
65. Laguesse, E.: Corpuscules paranucléaires (parasomes), filaments basaux et zymogène dans les cellules sécrétantes. Cinquant. Soc. Biol. Paris 1899.
66. Léger, L.: La reproduction sexuée chez les Stylorhynchus. Arch. f. Protistenkunde, 1904.
67. Lubosch, W.: Über die Nukleolarsubstanz des reifenden Tritoneies etc., Habilitationsschrift. Jena 1902.
68. Lukjanow: Grundzüge einer allgemeinen Pathologie der Zelle. Leipzig 1891.
69. Marengi, S.: Alcune particolarità di struttura e di innervazione della cute dell' *Ammocoetes branchialis*. Zeitschr. wiss. Zool., 1903.
70. Mathews, A. M.: The changes in structure of the pancreas cell. Journ. Morphol., Bd. 15, Suppl., 1899.
71. Mertsching, A.: Beiträge zur Histologie des Haares und Haarbalges. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 31, S. 32—53, 1888.
72. Derselbe: Histologische Studien über Keratohyalin und Pigment. Virchows Arch., Bd. 116, 1889.



73. Meirowsky, E.: Die Entstehung des Oberhautpigmentes in der Oberhaut selbst. 1. Beitrag zur Pigmentfrage. Monatshefte f. prakt. Dermat., Bd. 42, 1906.
74. Derselbe: Die Entstehung des Oberhautpigmentes aus der Substanz der Kernkörperchen. 2. Beitrag zur Pigmentfrage. Monatshefte f. prakt. Dermat., Bd. 43, 1906.
75. Derselbe: Besitzt das atrophische Narbenepithel des Weissen die Fähigkeit zur Pigmentbildung? 3. Beitrag zur Pigmentfrage. Monatshefte f. prakt. Dermat., Bd. 43, 1906.
76. Derselbe: Über den Ursprung des melanotischen Pigments der Haut und des Auges. Klinkhardt 1910.
77. Derselbe: Kritisches zur Melaningenese. Virchows Arch., Bd. 199, H. 3, S. 561, 1910.
78. Meves, F.: Über den von La Valette St. George entdeckten Nebenkern (Mitochondrienkörper) der Samenzellen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 56, S. 553—605, 1900.
79. Derselbe: Struktur und Histogenese der Spermien. In: Merkel-Bonnet. Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte, Bd. XI, S. 437—516, 1901 (1902).
80. Montgomery, Thomas H.: Comparative cytological studies with especial regard to the morphology of the nucleolus. Journ. of morphology, Vol. 15, 1898.
81. Negri: Di una fine particolarità di struttura delle cellule di alcune ghiandole dei mammiferi. Bull. Soc. med. chir. Pavia 1899.
82. Neumann, E.: Beiträge zur Kenntnis des pathologischen Pigmentes, Virchows Arch., Bd. 3, 1888.
83. Neuberg, C.: Zur chemischen Kenntnis der Melanome. Virchows Arch., Bd. 192, H. 3, 1908.
84. Nussbaum, M.: Über den Bau und die Tätigkeit der Drüsen. 3. Mitt., Arch. f. mikr. Anat., Bd. 13, 15, 16, 1877—1879.
85. Derselbe: Über die Teilbarkeit der lebendigen Materie. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 26, 1885.
86. Derselbe: Entwicklungsgeschichte des menschlichen Auges. Gräfe-Sämisch, Handb. d. ges. Augenheilk., 2. Auflage, 1899.
87. Ogata, M.: Die Veränderung der Pankreaszellen bei der Secretion. Arch. Anat. Physiol., 1883.
88. Pappenheim, A.: Bemerkungen zur Kenntnis und Bedeutung der basophilen Punktierung (Körnelung) der roten Blutkörperchen. Folia Hämat., 5. Bd., Nr. 6, 1908.
89. Pensa: Supra una fine particolarità di struttura di alcune cellule delle capsule suprarenali. Bull. Soc. med. chir. Pavia 1899.
90. Pianese, G.: Beitrag zur Histologie und Aetiologie des Carcinoms. Histologische und experimentelle Untersuchungen. Erstes Supplementheft der Beiträge zur pathol. Anat. und zur allgem. Pathol., herausgeg. von Prof. Dr. E. Ziegler. G. Fischer, Jena 1896.
91. Platner, G.: Über die Entstehung des Nebenkerns und seine Beziehung zur Kernteilung. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 26, S. 343—369, 1886.



92. Platner, G.: Beiträge zur Kenntnis der Zelle und ihrer Teilungserscheinungen. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 33, S. 125—152 und S. 180 bis 215, 1889.
93. v. Prowazek, S.: Die Entwicklung von Herpetomonas. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte, Bd. 31, 1904.
94. Rabl, C.: Über den Bau und die Entwicklung der Linse. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 63, 65 und 67. Leipzig 1900.
95. Derselbe: Über „Organbildende Substanzen“ und ihre Bedeutung für die Vererbung. (Antrittsvorlesung in Leipzig.) Leipzig 1906.
96. Reichenow, E.: Die Rückbildungserscheinungen am Anurendarm während der Metamorphose und ihre Bedeutung für die Zellforschung. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 72, S. 671—718, 1908.
97. Reinke, F.: Zellstudien. C. Über Pigment, seine Entstehung und Bedeutung. Arch. f. mikr. Anat., Bd. 43, S. 377—422, 1894.
98. Remak, R.: Untersuchungen über die Entwicklung der Wirbeltiere. Berlin 1855.
99. Rössle, R.: Der Pigmentierungsvorgang im Melanosarkom. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 2, S. 291, 1904.
100. Rohde, E.: Untersuchungen über den Bau der Zelle I und III. Zeitschr. f. wiss. Zool., 1903, 1904.
101. Schaudinn, F.: Untersuchungen über die Fortpflanzung einiger Rhizopoden. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt, 1903.
102. Derselbe: Generations- und Wirtswechsel bei Trypanosoma und Spirochaete. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamt, 1904.
103. Scherl: Einige Untersuchungen über das Pigment des Auges. v. Gräfes Arch. f. Ophth., Bd. 39, 1893.
104. Schmidt, M. B.: Über die Verwandtschaft der hämatogenen und autochthonen Pigmente und deren Stellung zu sog. Haemosiderinen. Virchows Arch., Bd. 115, 1889.
105. Derselbe: Hämorrhagie und Pigmentbildung. Ergebnisse der allgem. Pathologie von Lubarsch-Ostertag, Abt. 2. 1895 und 3. Jahrg., 1896.
106. Derselbe: Über das Hämosiderin und Melanin. Virchows Arch., Bd. 163, 1900.
107. Seefelder, R.: Beiträge zur Histogenese und Histologie der Netzhaut, des Pigmentepithels und der Sehnerven. (Nach Untersuchungen am Menschen.) v. Gräfes Arch. f. Ophth., Bd. 73, H. 3, 1910.
108. v. Szily, A.: Histiogenetische Untersuchungen. Anatomische Hefte, Bd. 33, H. 2, S. 227—314, 1907.
109. Derselbe: Über das Entstehen eines fibrillären Stützgewebes im Embryo und dessen Verhältnis zur Gaskörperfrage. Anatomische Hefte, Bd. 35, H. 3, S. 651—757, 1908.
110. Veratti, E.: Ricerche sulla fine struttura della fibra muscolare striata. Mem. Ist. Lombard., 1902.
111. Verworn, M.: Biologische Protistenstudien. Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 46, 1888.
112. Wagner, K.: Die Herkunft des Eipigmentes der Amphibien. Zool. Anz., Bd. 35, Nr. 17, 1910.



113. Wieting und Hamdi: Über die physiologische und pathologische Melaninpigmentierung und den epithelialen Ursprung der Melanoblastome. Ein primäres Melanoblastom der Gallenblase. Zieglers Beiträge zur pathol. Anat. und zur allgem. Pathol., Bd. 42, S. 23—84, 1907.
114. Wolfrum, M.: Der Naevus der Bindehaut des Augapfels und der Aderhaut und seine Beziehungen zu den melanotischen Tumoren. Ein Beitrag zu der Lehre von der Geschwulstentwicklung am Auge. v. Gräfes Arch. f. Ophth., Bd. 71, S. 195—282, 1909.

## VI. Erklärung der Abbildungen auf Taf. IV—VII.

Alle Figuren sind bei Zeiss' Apochr. 2 mm, Comp.-Okular Nr. 18, die Umrisse mit dem Abbéschen Zeichenapparat entworfen. Wo keine andere Angabe steht, ist als Fixation Zenkersche Lösung benützt worden. Die reproduzierten Präparate sind durchweg mit Delafieldschem Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

### Tafel IV.

Fig. 1—8. Teile eines Querschnittes durch das Pigmentblatt des Hühnchens. 4.—5. Tag der Bebrütung.

- Fig. 1. Junger Chromatinfortsatz am Zellkern. Pigmenteinschlüsse im basalen Zellteil.
- Fig. 2. Junger Chromatinfortsatz am Zellkern. Pigmenteinschlüsse in der Nähe der basalen Zellperipherie.
- Fig. 3. Wachsender Chromatinfortsatz in der Gegend des Nukleolus entspringend.
- Fig. 4. Beginnende Ablösung der Chromatinfortsätze am Zellkern. Im Cytoplasma sind alle Stadien vom pigmentfreien Chromatinstäbchen bis zu den dunklen Pigmenteinschlüssen nebeneinander zu sehen.
- Fig. 5. Kräftige Chromatinfortsätze am Zellkern. Der eine beginnt sich noch im Zusammenhange mit dem Zellkern zu pigmentieren.
- Fig. 6. Mächtige Chromatinfortsätze am Kern, die sich zum Teil noch im Zusammenhange mit dem Chromatingerüst des Zellkerns pigmentieren.
- Fig. 7. Chromatinfortsätze am Zellkern.
- Fig. 8. Drei von den abgebildeten Zellkernen tragen Chromatinfortsätze. Daneben im Cytoplasma zahlreiche abgestossene pigmentfreie Stäbchen. Übergänge von diesen bis zu den Melaninstäbchen sind reichlich vorhanden.

Fig. 9—14. Mitosenbilder aus dem Pigmentblatt des Hühnchens. 4. Tag der Bebrütung.

- Fig. 9. Frühes Prodromalstadium. Etwas dichteres Chromatinnetz. Nukleolus noch da. Vier Chromatinfortsätze von verschiedener Dicke.
- Fig. 10. Zwei Kerne am Anfang der Prophase. Beginnende Chromosomenbildung. Zahlreiche Fortsätze. Einer bereits losgelöst.



- Fig. 11. Prophase. Kernmembran noch erhalten. Zahlreiche losgelöste Chromatinpartikelchen im Cytoplasma.
- Fig. 12. Knäuelbildung. Einzelne Chromatinschleifen gewaltig verlängert. Das verdickte Ende im Begriffe sich loszulösen.
- Fig. 13. Knäuelbildung. Ausschwärmen von Chromatinteilen mit beginnender Pigmentierung.
- Fig. 14. Äquatorialplatte. Zahlreiche unpigmentierte und pigmentierte Zeileinschlüsse.

Fig. 15—17. Teile eines Querschnittes durch das Pigmentblatt des 11 Tage alten Kaninchenembryo.

- Fig. 15. Sechs normale Zellkerne. Dazwischen verschiedene Kerne in Pigmentumwandlung. Freie unpigmentierte und pigmentierte Chromatinschollen.
- Fig. 16. Kerne in Pigmentumwandlung. Die Kernmembran ist noch erhalten, der Chromatinbestand in Schollen gruppiert. Die Pigmentierung beginnt stellenweise noch innerhalb der Kernmembran.
- Fig. 17. Intensiv gefärbte Chromatinschollen in Cytoplasma. Kernderivate.

#### Tafel V.

Fig. 18—28. Teile eines Querschnittes durch das Pigmentblatt des 12 Tage alten Kaninchenembryo.

- Fig. 18. Kerne in vorgeschrittenen Phasen der Pigmentumwandlung.
- Fig. 19. Kerne in Pigmentumwandlung. Ausschwärmende Chromatinschollen. Beziehungen zur Mitose.
- Fig. 20. Kerne in Pigmentumwandlung. Dadurch bedingte Lücke im Cytoplasma.
- Fig. 21. Kern in Pigmentumwandlung. Erstes Stadium: unpigmentierte Chromatinschollen.
- Fig. 22. Kern in Pigmentumwandlung. Zweites Stadium: Ausschwärmen und beginnende Pigmentierung.
- Fig. 23. Nukleolenaustritt I.
- Fig. 24. Nukleolenaustritt II.
- Fig. 25. Nukleolenaustritt III.
- Fig. 26. Prodromalstadien der Mitose in Beziehung zur Pigmentbildung.
- Fig. 27. Chromatinaustritt aus dem Kern in der Prophase der Teilung.
- Fig. 28. Die aufeinanderfolgenden Teilungsstadien der pigmentierten Zeileinschlüsse.

Fig. 29—37. Mitosenbilder aus der Mittelhirnwandung des 12 Tage alten Kaninchenembryo.

- Fig. 29. Prophase I. Bildung von Nukleinspindeln.
- Fig. 30. Prophase II. Austritt von Chromatinspindeln.
- Fig. 31. Knäuelbildung I. Die Kernmembran ist verschwunden. Austritt von geformten Chromatinteilen ins Cytoplasma.
- Fig. 32. Knäuelbildung II. Versprengte Chromatinteile.



- Fig. 33. Übergang zur sog. Äquatorialplatte. Zahlreiche Chromatinbrocken im Cytoplasma, die zum Teil ihre Färbbarkeit einbüßen.
- Fig. 34. Äquatorialanordnung mit beginnendem Auseinanderweichen der Tochtersegmente.
- Fig. 35. Die Tochtersegmente haben die beiden gegenüberliegenden Pole erreicht. Zahlreiche Kernderivate befinden sich verstreut im Cytoplasma, die sich mit Chromatinfarbstoffen nur mehr schwach färben.
- Fig. 36. Telophase der Teilung. Zahlreiche zum Teil vakuolig aufgetriebene Zelleinschlüsse, die vom Kern abstammen.
- Fig. 37. Teilung des Zellkörpers. Die Tochterchromosomen schliessen sich zu den neuen Kernen zusammen. Zahlreiche mit Eosin gefärbte Einschlüsse, die vom Mutterkern herkommen.

Fig. 38. Chromatinverschleuderung im Verlaufe der Mitose in Chorioidealsarkomen.

- Fig. 38. Prodromalstadium. Grosser bläschenförmiger Kern. Nukleintröpfchen in der Kernperipherie. Zahlreiche Chromatinschollen im pigmentfreien Cytoplasma zum Teil gerade in Austritt begriffen.

#### Tafel VI.

Fig. 39—46. Chromatinverschleuderung im Verlaufe der Mitose in Chorioidealsarkomen. (Fortsetzung.)

- Fig. 39. Prophase. Kernmembran und Nukleolus verschwunden. Lebhaftes Ausschwärmen von Kernbestandteilen ins Cytoplasma.
- Fig. 40. Anaphase. Äquatorialplatte. Vergrösserung und Zusammenfliessen der Kernderivate im Cytoplasma.
- Fig. 41. Metaphase der Teilung I. Beginnende Wanderung der Tochterchromosome zum Pol. Zahlreiche Schollen im Cytoplasma.
- Fig. 42. Metaphase der Teilung II. Die Polwanderung ist weiter vorgeschritten. Anwachsen der ausgestossenen Kernteile deutlich.
- Fig. 43. Metaphase der Teilung III. Beginnende Pigmentierung der versprengten Kernderivate im Cytoplasma.
- Fig. 44. Telophase I. Zunehmende Pigmentierung.
- Fig. 45. Telophase II. Teilung des Zellkörpers.
- Fig. 46. Tochterzelle mit ruhendem Kern und Pigmentschollen im Cytoplasma.

Fig. 47—53. Zellbilder aus einem pigmentierten Chorioidealsarkom.

- Fig. 47. Chromatinaustritt aus dem ruhenden Kern.
- Fig. 48. Das im Cytoplasma angehäuften Chromatin verliert seine Affinität zu den Kernfarbstoffen.
- Fig. 49. Das ausgestossene Chromatin wird in Pigment verwandelt.
- Fig. 50. Öffnung der Kernmembran. Ausströmen des Kerninhalts ins Cytoplasma.
- Fig. 51. Der Kern hat sich seines Inhalts entleert. Bloss die Kernmembran und spärliche Chromatinreste bleiben sichtbar.
- Fig. 52. Pigmentumwandlung der Chromatinreste.
- Fig. 53. Runde Zelle mit grossem Kern und Riesennukleolus.



## Tafel VII.

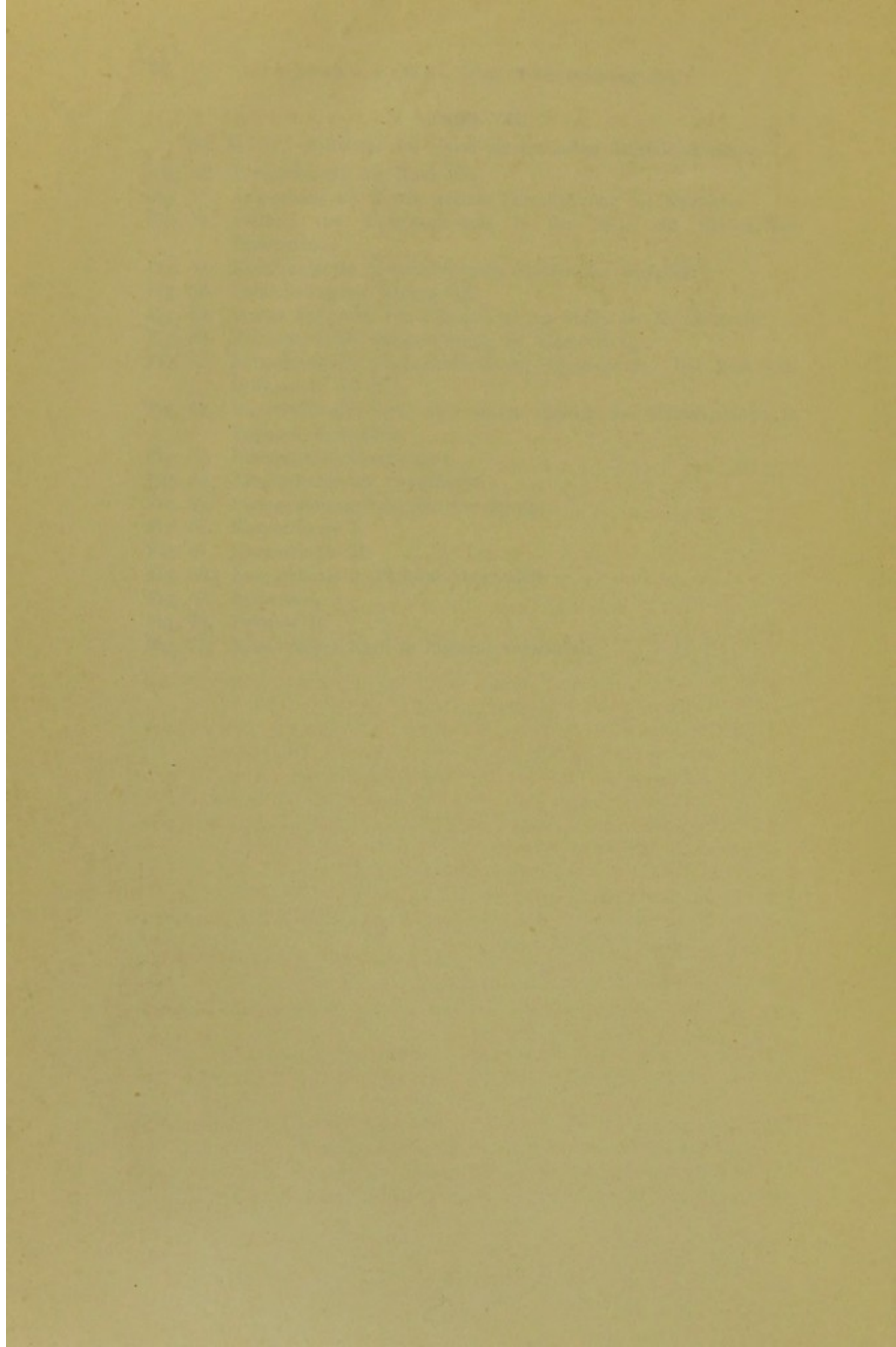
Fig. 54—71. Zellbilder aus einem pigmentierten Chorioidealsarkom.

- Fig. 54. Zersplitterung des Nukleolus.  
Fig. 55. Anwachsen des Kerns, weitere Zersplitterung des Nukleolus.  
Fig. 56. Bildung von Kernfragmenten in der Zelle mit riesenhaften Dimensionen.  
Fig. 57. Kernfragmente in verschiedenen Stadien des Zerfalles.  
Fig. 58. Fortschreitender Kernzerfall.  
Fig. 59. Erstes Auftreten von Pigment an der Stelle der Kernderivate.  
Fig. 60. Fortschreitende Pigmentierung der Kernderivate.  
Fig. 61. Fortschreitende Pigmentierung der Kernderivate. Der Rest vom Zellkern in Mitose.  
Fig. 62. Pigmentkonglomerat. Der grosse Haufen von Kernderivaten in Pigment verwandelt.  
Fig. 63. Bildung von Kernknospe.  
Fig. 64. Abschnürung der Kernknospe.  
Fig. 65. Pigmentumwandlung der Kernknospe.  
Fig. 66. Karyorrhesis I.  
Fig. 67. Karyorrhesis II.  
Fig. 68. Karyorrhesis in Pigment verwandelt.  
Fig. 69. Pyknose I.  
Fig. 70. Pyknose II.  
Fig. 71. Pyknotischer Kern in Pigment verwandelt.
-





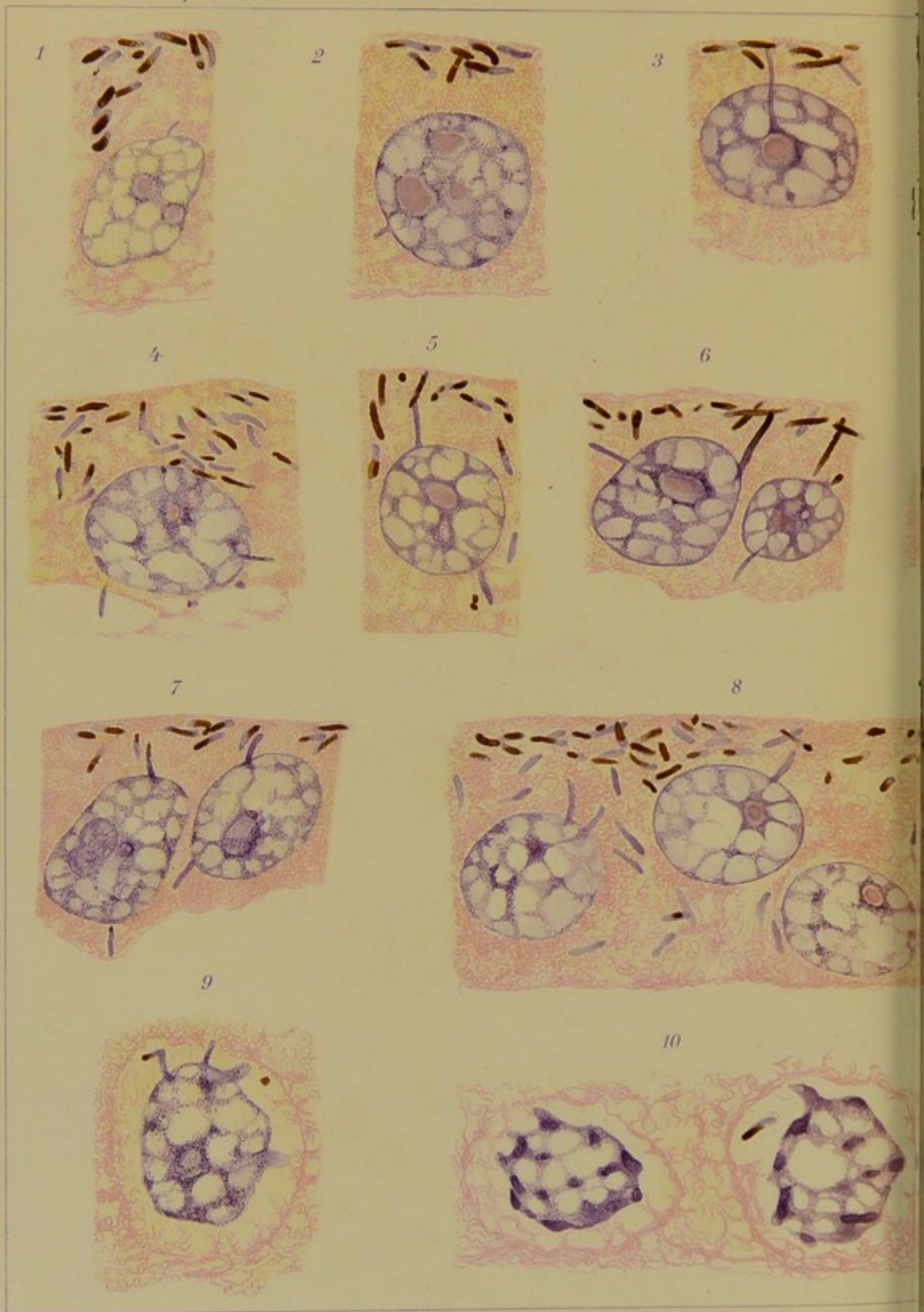




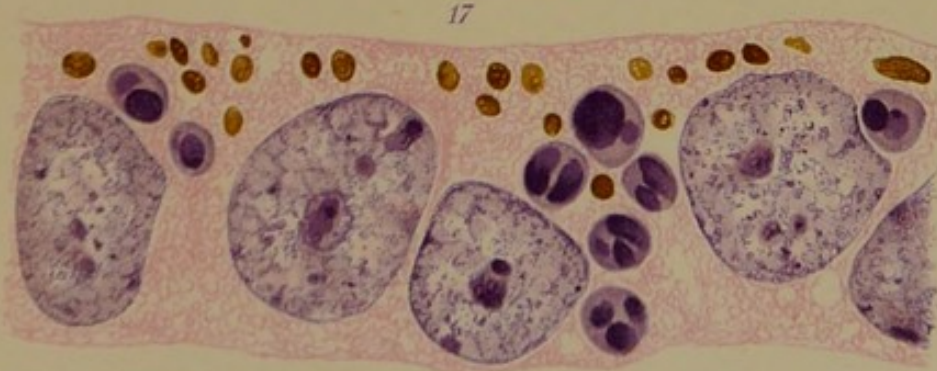
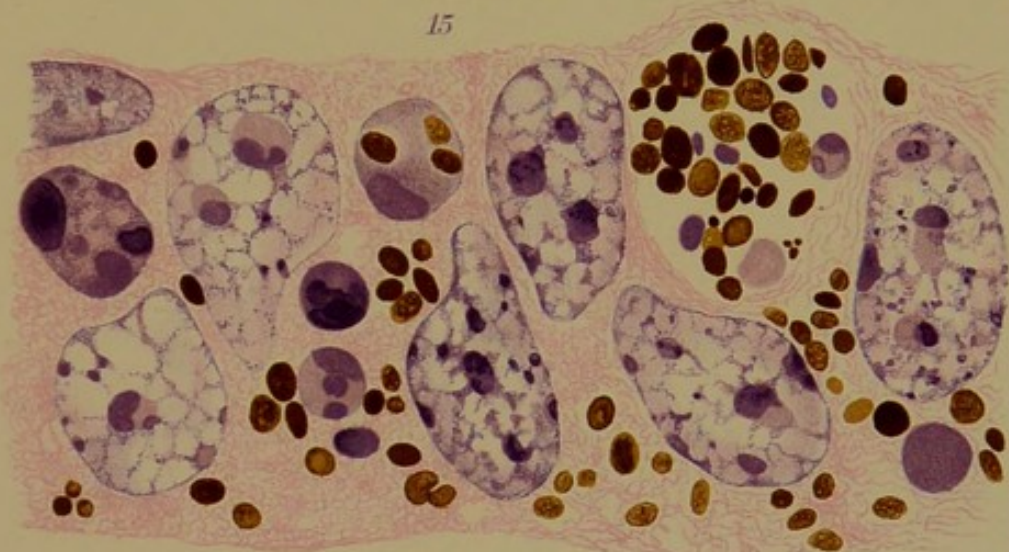
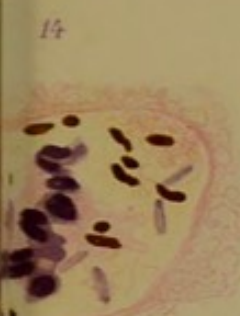
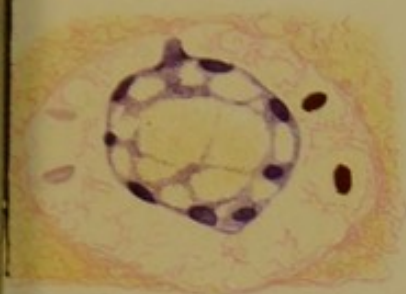




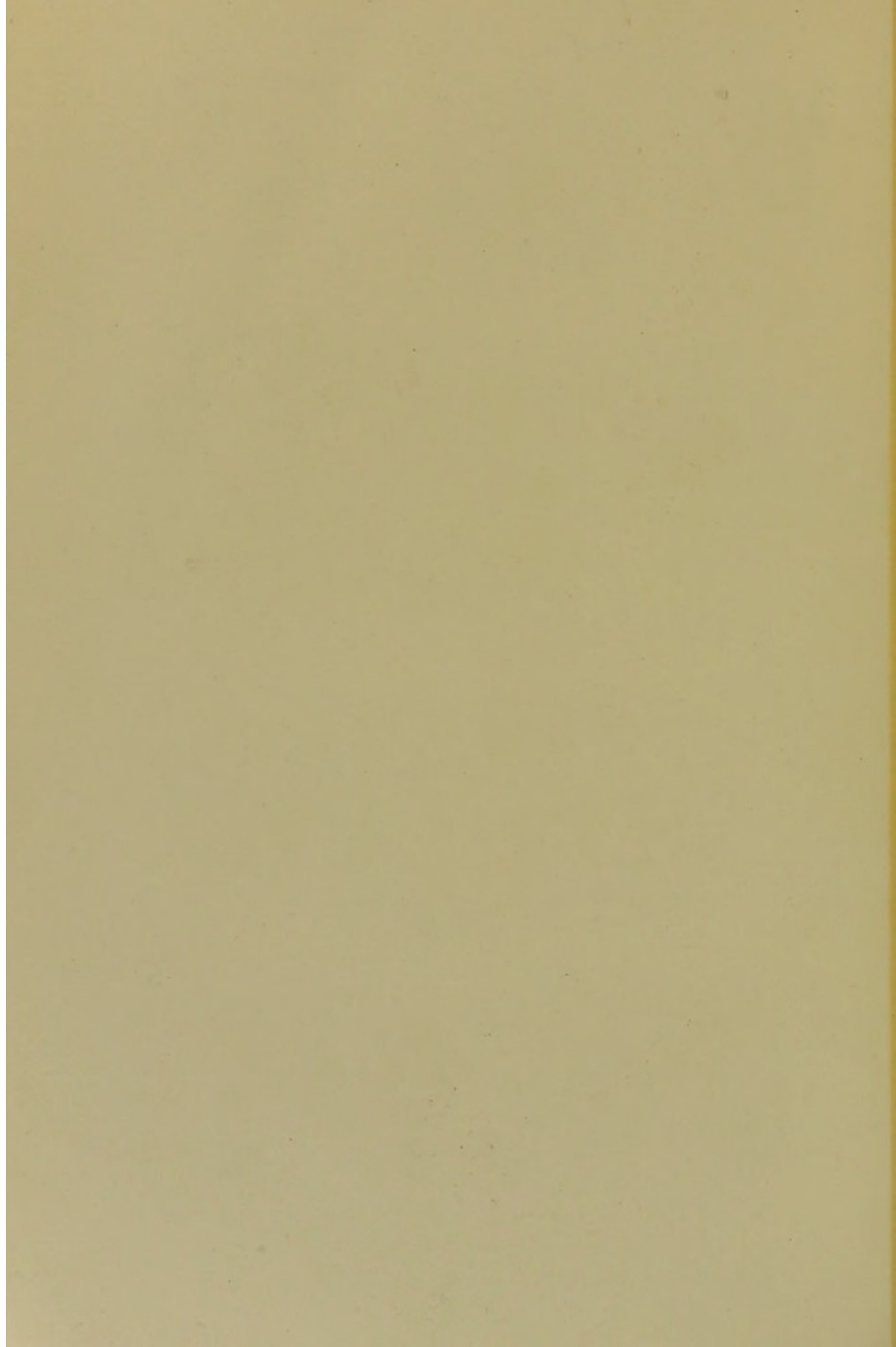








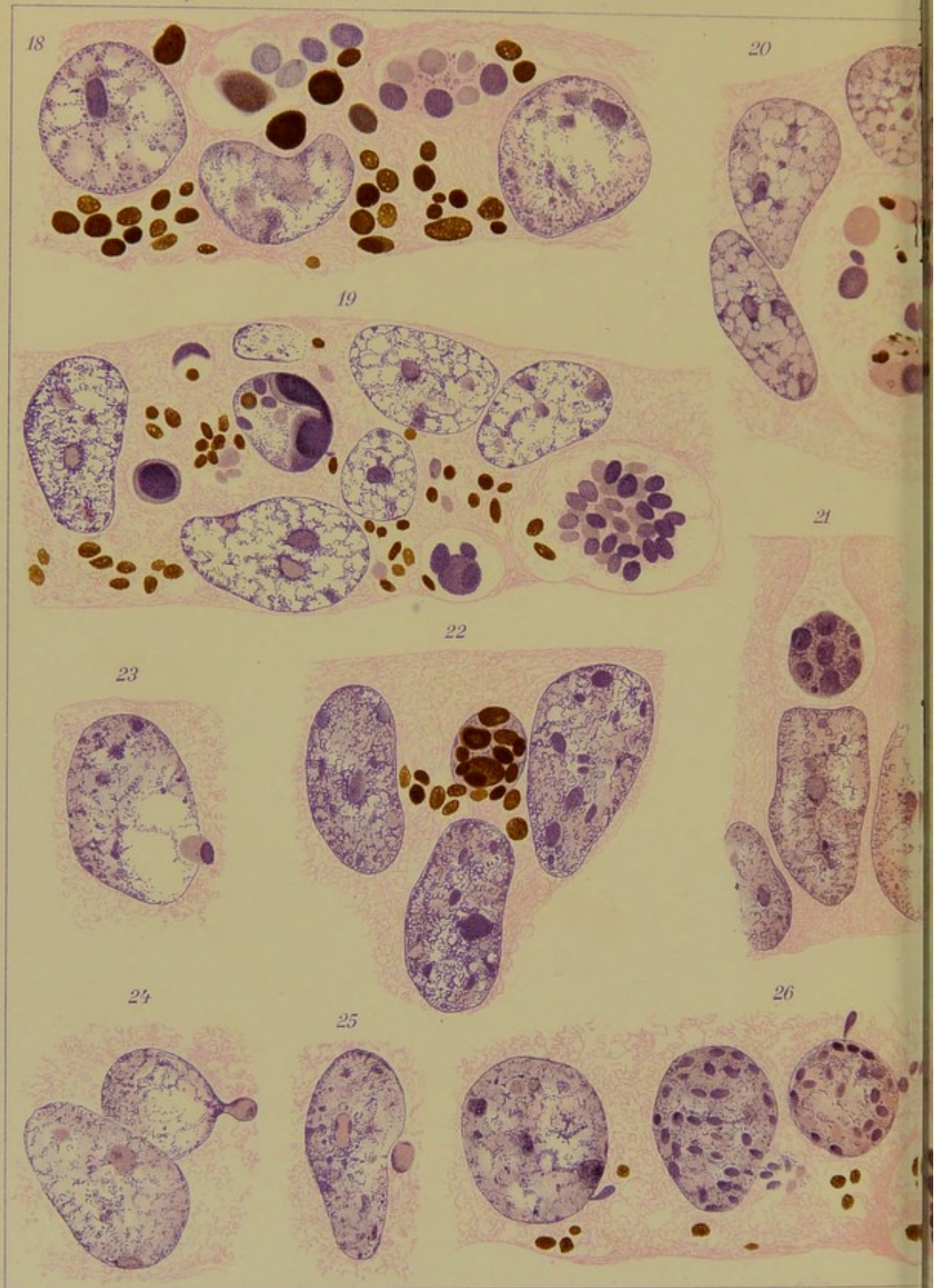




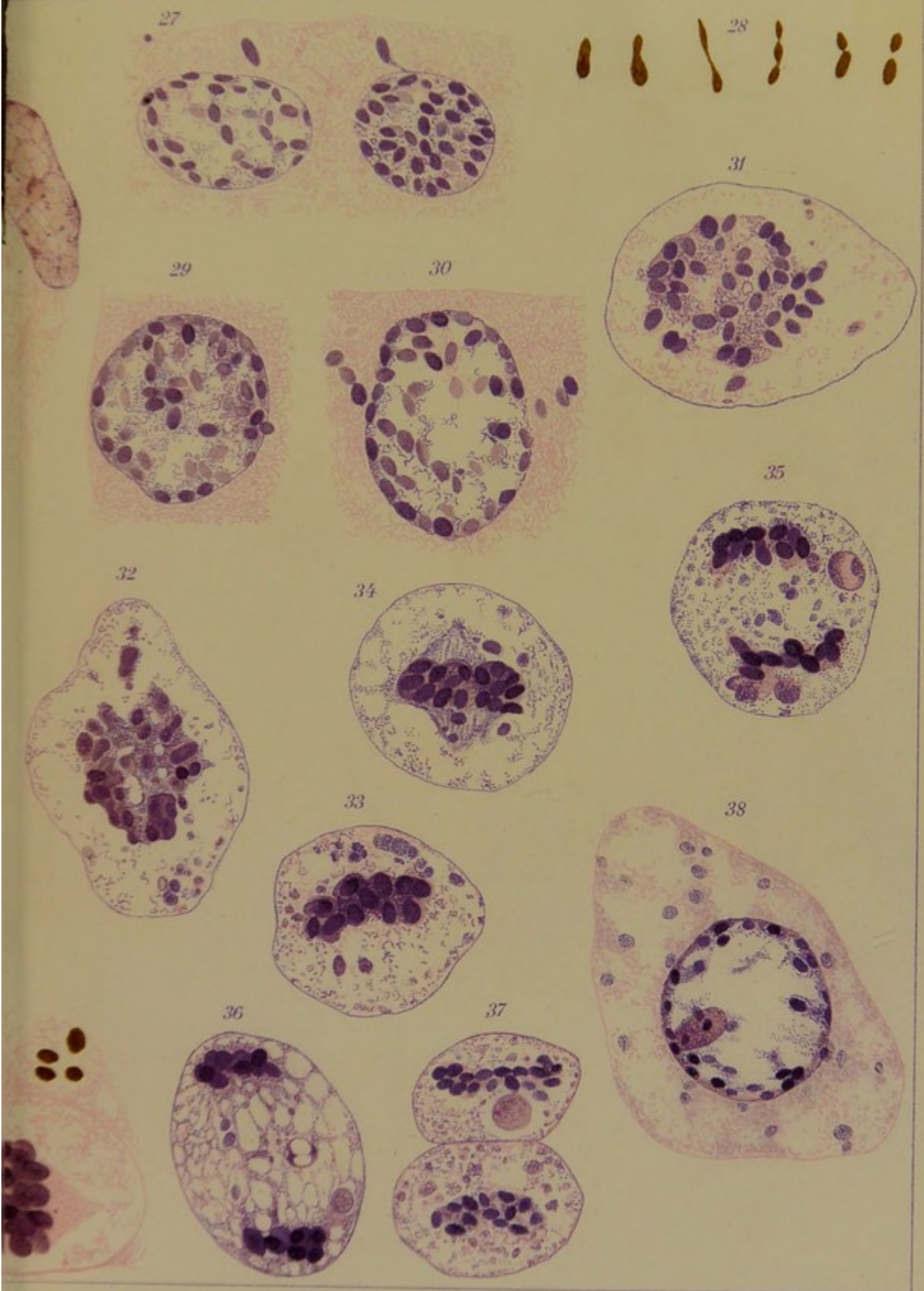




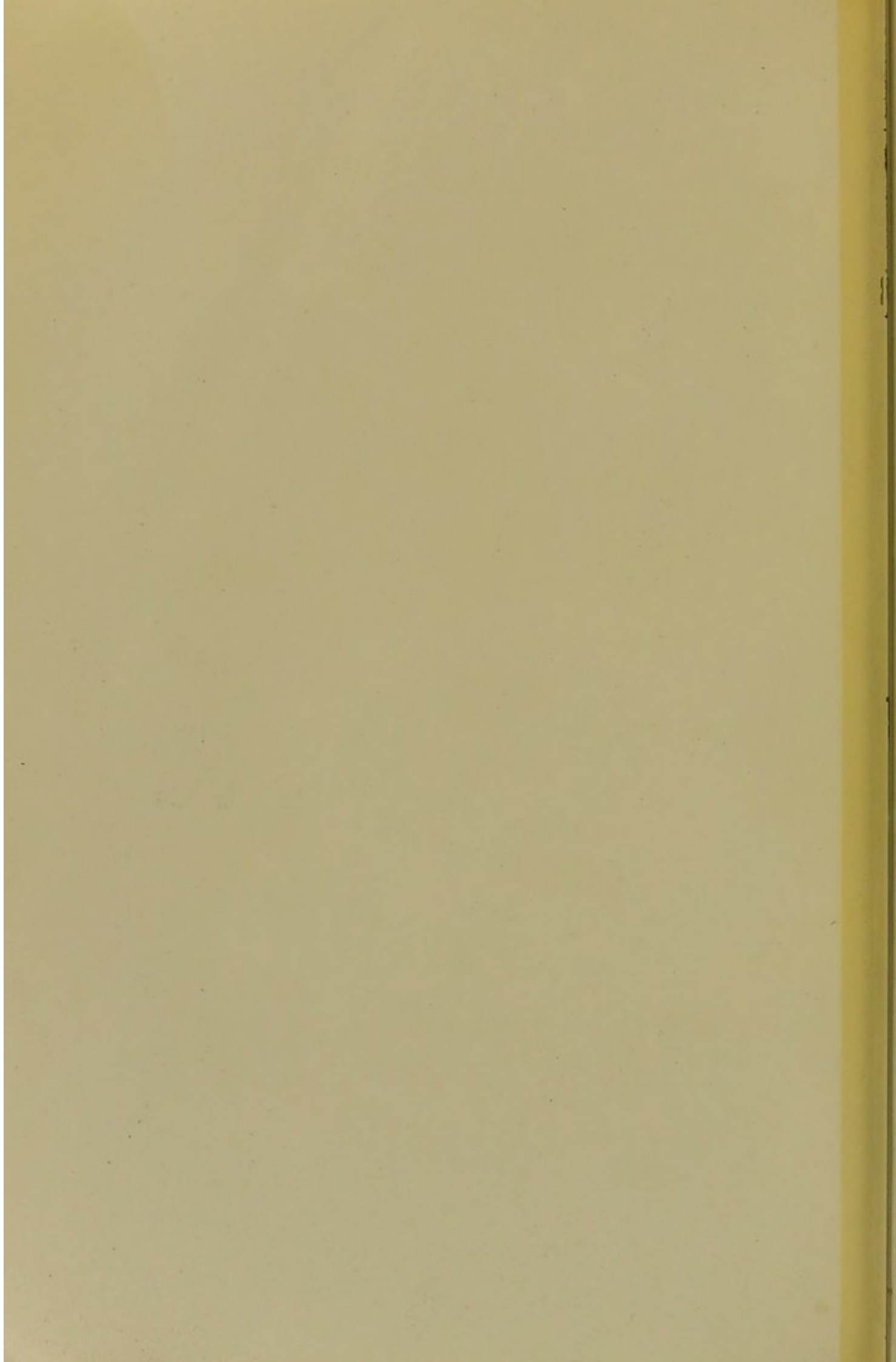








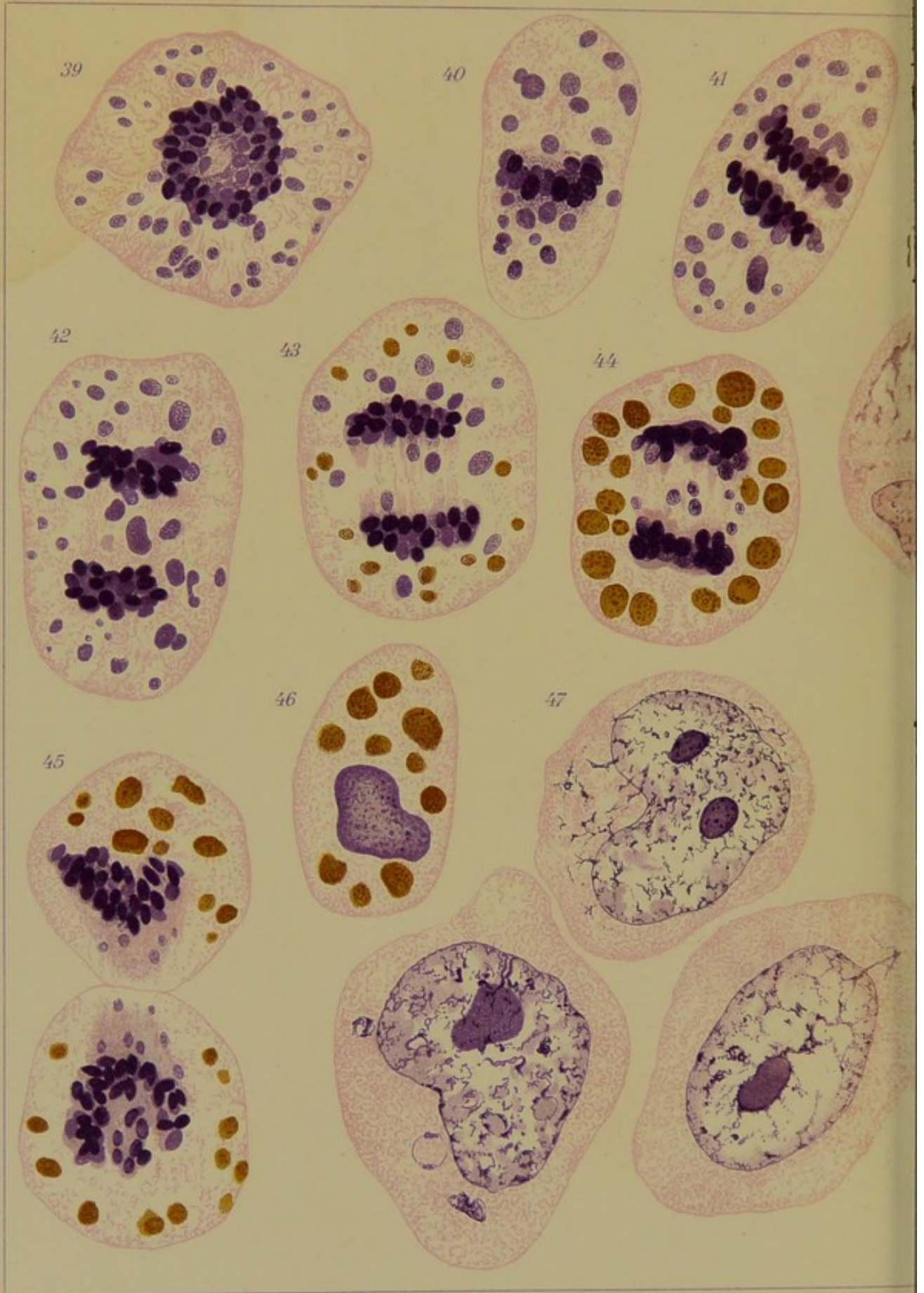




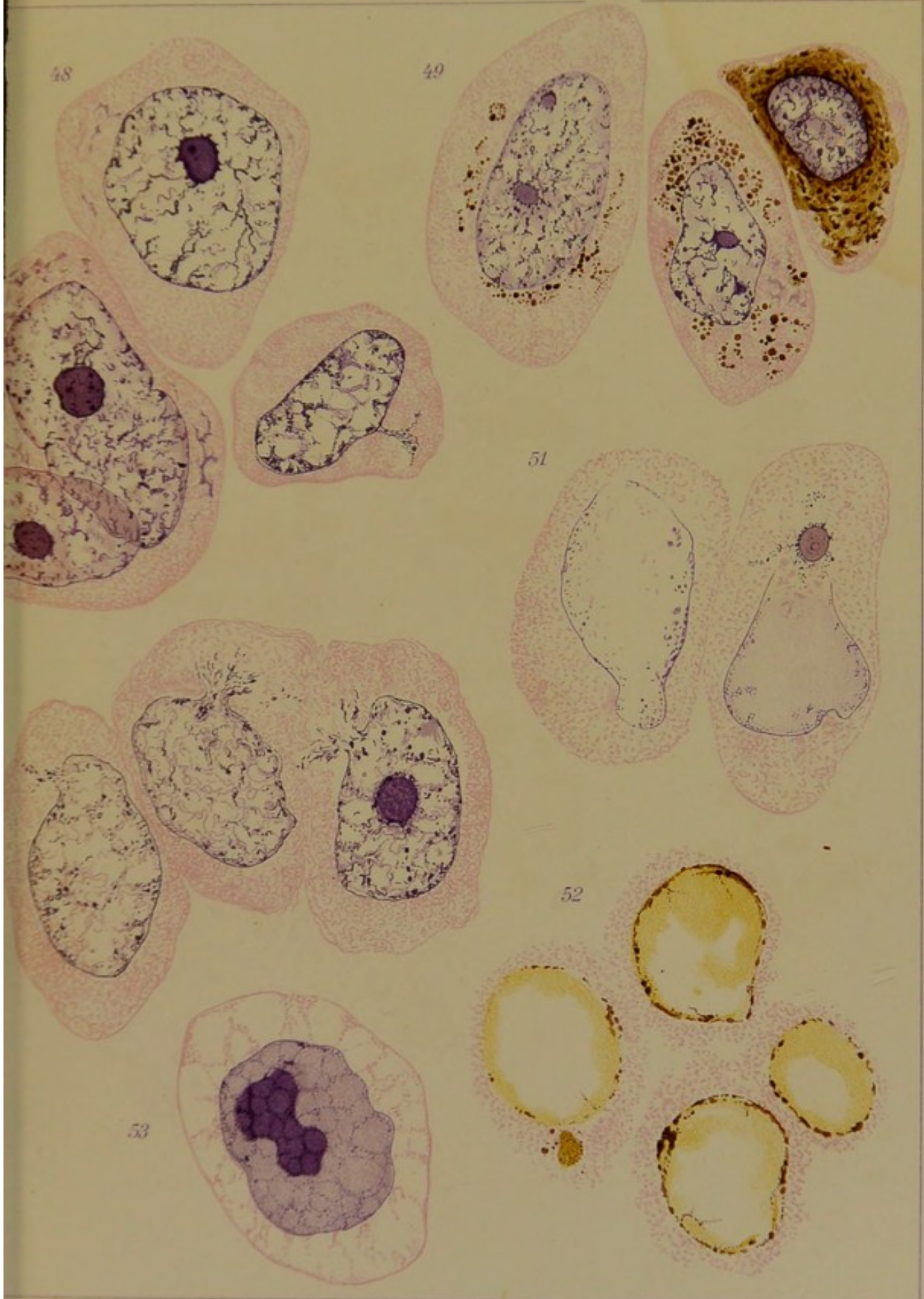




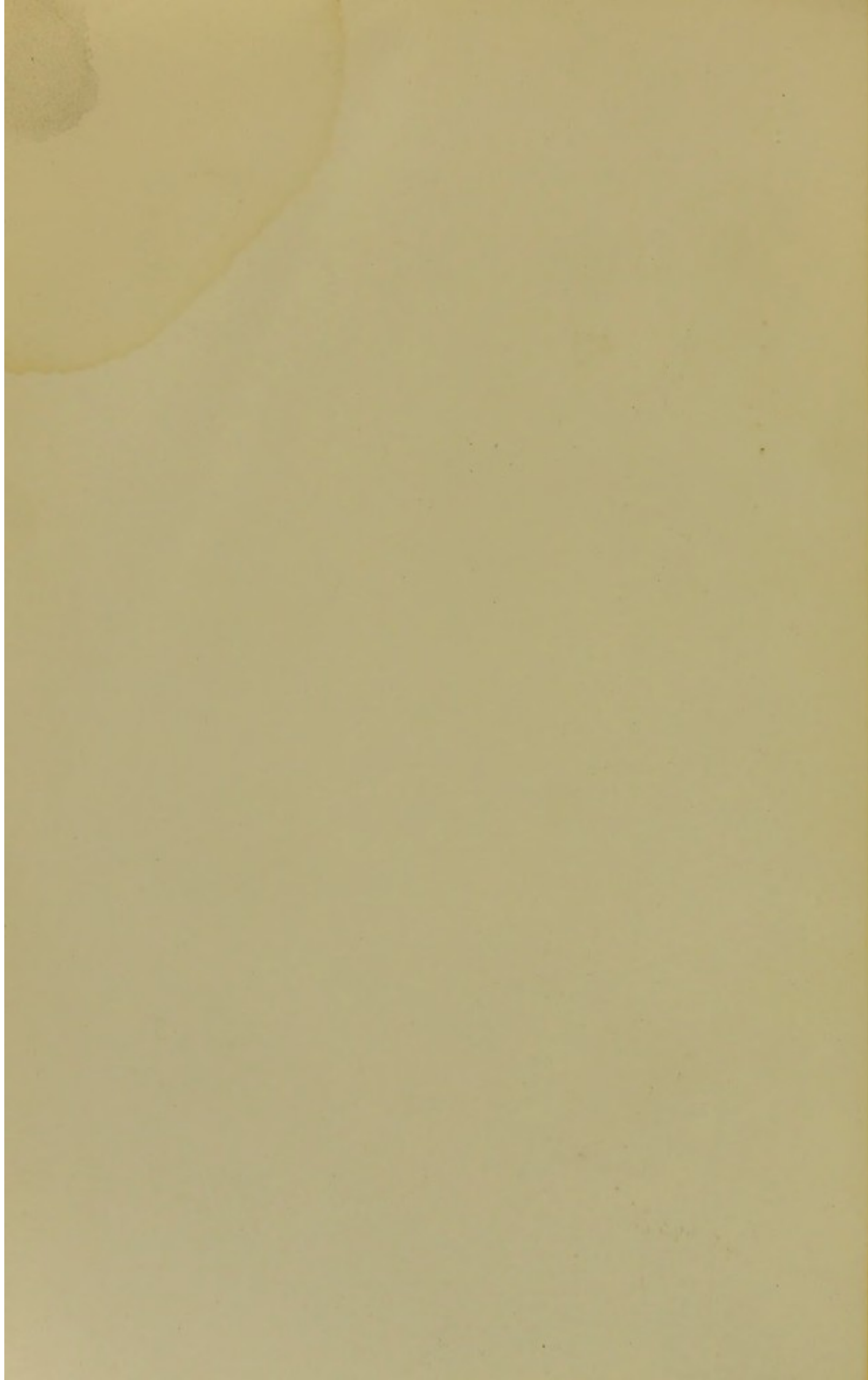








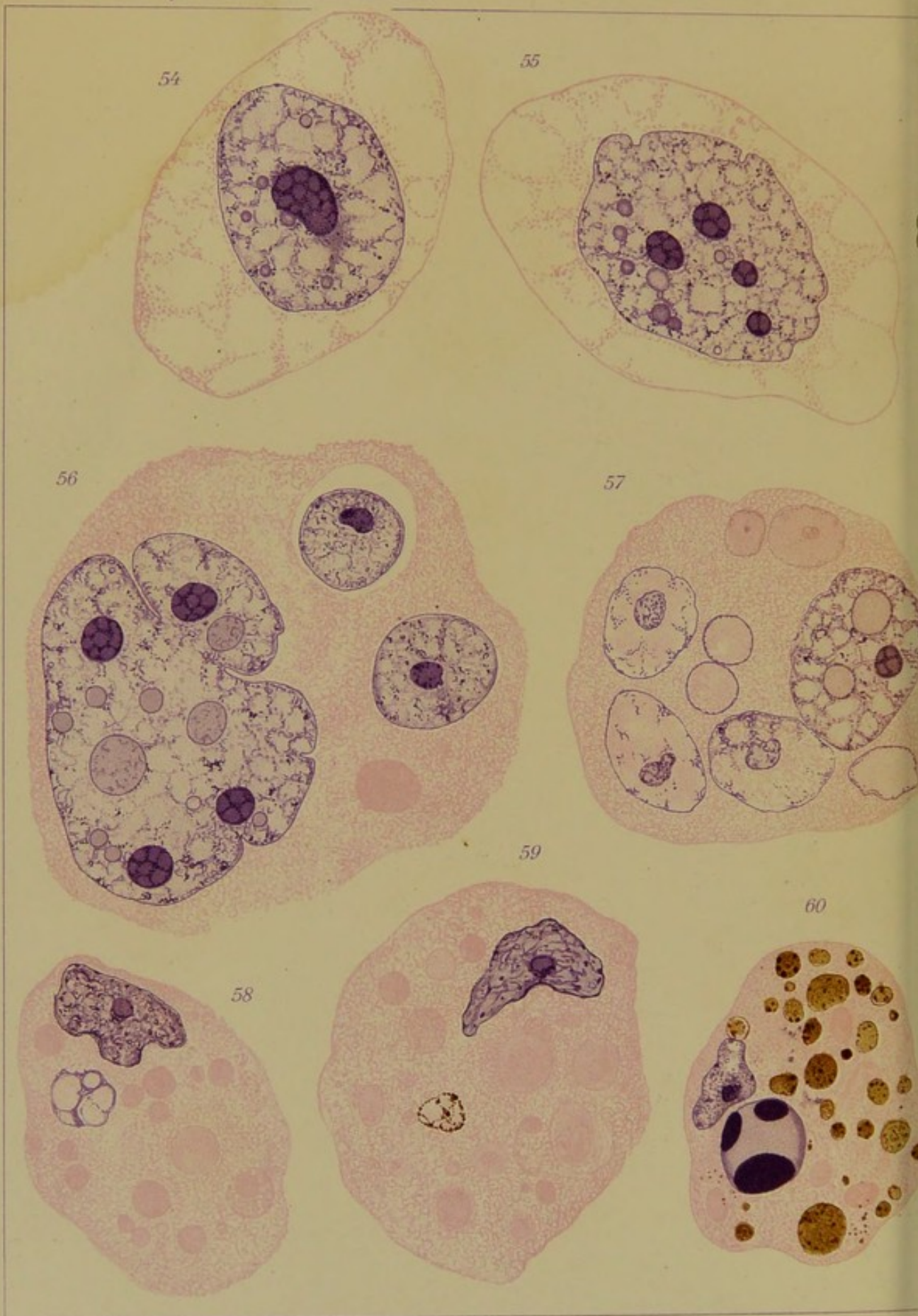




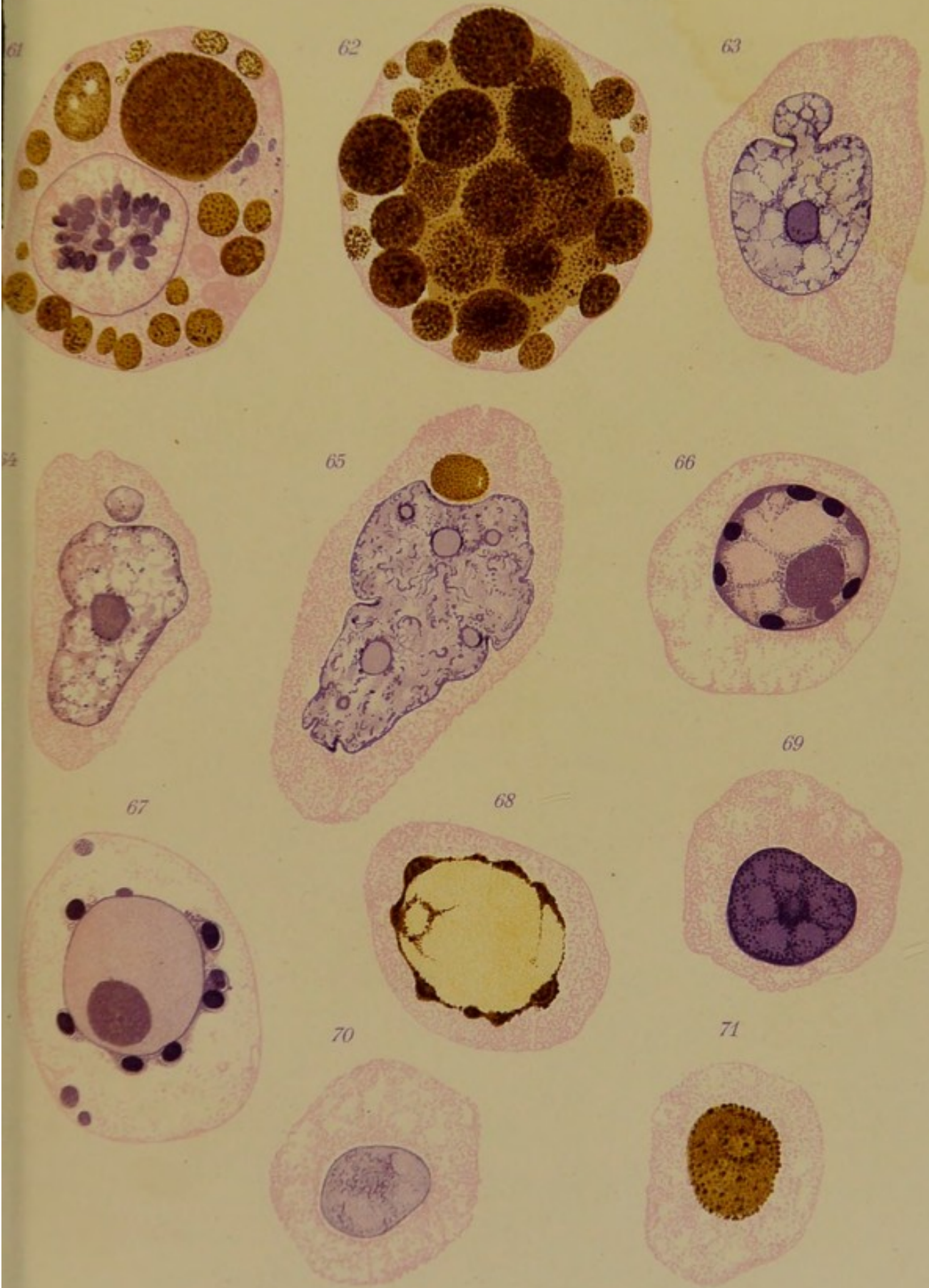






















Verlag von FRIEDRICH COHEN in Bonn.

## Dr. Albert Peters

o. ö. Professor der Augenheilkunde und Direktor der Universitäts-Augenklinik  
in Rostock.

### Die Erkrankungen des Auges im Kindesalter

Preis Mark 6.—

Aus einem reichen Born gründlicher Literaturkenntnis, praktischer Erfahrung als Augenarzt und Lehrer der Augenheilkunde schöpft der Verfasser sein Werk, welches dem Arzt und Augenarzt eine Fülle alles dessen bietet, was er in der Praxis für die Erkennung und Behandlung der Augenkrankheiten im Kindesalter wissen muss . . . . . so wird auch dieses Buch des verdienstvollen Forschers einen grossen Leserkreis finden.

Deutsche Ärzte-Zeitung (Stutzer-Köln).

### Die angeborenen Fehler und Erkrankungen des Auges

Mit 16 Abbildungen im Text und 1 Tafel. — Preis Mk. 7.—

. . . Das Peterssche Buch gibt über den gewaltigen Umschwung, welcher seit der v. Hippelschen Bearbeitung der Missbildungen in der 2. Auflage des „Handbuchs“ von Graefe-Sapmisch sich vollzogen hat, eine gut geschriebene, anregende Übersicht, welche nicht nur den Fachgenossen, sondern auch allen denen willkommen sein wird, welche den angeborenen Fehlern vom Standpunkte des Pathologen und des Klinikers Interesse schenken. Denn die Forschungen über die angeborenen Fehler des Auges sind in vieler Hinsicht auch für die allgemeine Pathologie lehrreich.

Prof. Dr. Th. Axenfeld-Freiburg.

. . . Verfasser gibt in seiner zeitgemässen Arbeit einen Überblick über die angeborenen Veränderungen des Neugeborenenauges und seiner Adnexe, die in den Lehrbüchern nur in verschiedenen Kapiteln zerstreut sich finden.

(Münc. med. Wochenschr.)