

Melanine und ihre Rolle im tierischen Organismus.*

Von Herbert Nopp, Wien.

INHALT

Einleitung	
I. Bildung der Melanine	17
A) Chromogene	
B) „Tyrosinase“	
C) Vorgang der Melaninbildung	
1. Eumelanine	
a) Einfache Melanine	
b) Melanoproteine	
2. Phäomelanine	
D) Metalljone und Melanine	
E) Chemische Eigenschaften	
II. Vorkommen und Verteilung	26
A) Art des Vorkommens	
1. Diffuses Melanin	
2. Melaningranula der Wirbeltiere	
B) Verteilung der Melanozyten der Wirbeltiere	
1. Herkunft	
2. Wanderung	
III. Zustandekommen der Verteilung und abgestimmten Aktivität	31
A) Genetische Analysen	
1. Einige Tatsachen der Säugergenetik	
2. Ort der Genwirkung	
3. Melanismen	
B) Physiologische Analysen	
1. Umliegendes Gewebe	
2. Gegenseitige Beeinflussung	
3. Hormone	
a) Hypophyse	
b) Epiphyse	
c) Schilddrüse	
d) Nebennierenrinde	
e) Nebennierenmark	
f) Gonaden	
4. Nervöse Einflüsse, physiol. Farbwechsel	
5. Äußere Einflüsse	
IV. Die Rolle der Melanine im Organismus	42
A) Stoffwechselabfälle	
B) Härtungspigmente	
C) Melanisierung	
D) Degenerations- und Alterspigment	
E) Melanome	
F) Aktivitätspigmente	

Literaturverzeichnis

*) Herrn Prof. Dr. W. KÜHNELT möchte ich für die Anregung zur vorliegenden Arbeit sowie für zahlreiche Aussprachen herzlich danken.

Von den tierischen Farbstoffen wurden den Melaninen lange Zeit die meisten Arbeiten gewidmet. Dennoch ist die Zahl der offenen Fragen erstaunlich groß. So ist z. B. weder die Zahl der natürlichen Farbvorstufen noch die Struktur des fertigen Pigments mit Sicherheit bekannt.

Die Melanine sind hochmolekulare, meist braun bis schwarz gefärbte Pigmente, die durch enzymatische Oxydation von Phenolen gebildet werden. Melaninbildende Systeme sind im Tierreich ungemein weit verbreitet, was zum Teil das große Interesse erklärt, das die Melanine gefunden haben.

Wie das Thema besagt, soll in dieser Arbeit weniger die ökologische als die physiologische Seite behandelt werden. Um die Rolle der Melanine im Organismus abschätzen zu können, ist es zunächst nötig, die Chemie der Melaninsynthese in den Grundzügen zu behandeln (Kap. I). Kap. II befaßt sich dann mit dem Vorkommen und der Verteilung der Melanine und Kap. III zeigt einige Einflüsse auf das Vorkommen und die Verteilung auf. Auf dieser Voraussetzung aufbauend, werden dann im Kap. IV einige der Fragen nach der Rolle der Melanine im tierischen Organismus erörtert.

Natürlich war es in diesem Rahmen unmöglich, die riesige Literatur auch nur irgendwie vollständig zu erfassen. Die einzelnen Abschnitte enthalten jeweils nur ein paar Beispiele; vielleicht genügt das aber, um die Grundlinien sichtbar werden zu lassen.

I. Bildung der Melanine.

A) Chromogene.

Für die aus den verschiedensten Tieren und Pflanzen gewonnenen melaninbildenden Enzyme vermag eine große Anzahl von Phenolen als Substrat zu dienen, z. B. Adrenalin, Tyrosin, Dihydroxyphenylalanin, Brenzkatechin und viele andere, chemisch ausgedrückt also Mono- und Ortho-Dihydroxyphenole, nicht aber Meta- und Paradihydroxyphenole (WIGGLESWORTH 1934, RICHARDS 1951, YASUNOBU 1959, MASON 1959). Wieweit diese Phenole auch in vivo als Vorstufen dienen, muß im einzelnen geprüft werden. In vielen Fällen ist es sicher Tyrosin, doch wurden auch andere Chromogene festgestellt. So haben ANDERSON und MURRAY (1956, zit. n. MASON 1959) aus dem Ascomyzeten *Daldinia concentrica* ein Tetrahydroxydinaphtyl als wahrscheinlichen Vorläufer eines eigenen Melanins extrahiert. Für die Melanine des Menschen gibt SALLER (1961) als mögliche Vorstufen Dopa (Dihydroxyphenylalanin), daneben aber auch Adrenalin und Homogentisin-säure an. Auch SCHMIDLI und ROBERT (1953) kamen auf Grund chromatographischer Untersuchungen zu dem Schluß, daß verschiedene Chromogene das menschliche Melanin bilden dürften. Derartige Aussagen müssen wegen der weitgehend unbekanntem Struktur der Melanine mit großer Vorsicht aufgenommen werden.

Mit Sicherheit läßt sich sagen, daß alle gewonnenen „Tyrosinasen“ im aktivierten Zustand Dopa zu oxydieren vermögen. Für die gelben bis roten Phäomelanine stellten neuerdings FITZPATRIK und KUKITA (1959) die Hypothese auf, daß sie durch Oxydation eines o-Aminophenols entstünden (s. Kap. Phäomelanine).

Der Vorgang der Melaninbildung soll an der am besten bearbeiteten und sicher auch in der Natur den Normalfall darstellenden Dopa-Melaninbildung besprochen werden.

B) „Tyrosinase“.

Tyrosinase wurde erstmalig im Jahre 1896 von BERTRAND aus dem Holzpilz Halimasch, *Agaricus melleus*, isoliert und nach seiner Tyrosin-oxydierenden Wirkung benannt. Das Enzym ist im Tier- und Pflanzenreich (Champignon, Kartoffel, Banane) weit verbreitet. Wie KUBOWITZ 1937/38 und nach ihm zahlreiche Untersucher feststellten, sind alle Tyrosinasen Proteine, welche als prosthetische Gruppe Kupfer enthalten. Es wurden verschiedene Typen gefunden, die verschieden stark substratspezifisch sind. Während die meisten Tyrosinasen Mono- und Diphenole zu oxydieren vermögen, zeigen die entsprechenden Enzyme aus der Süßkartoffel und dem Teeblatt keinerlei Aktivität gegen Monophenole (YASUNOBU 1959). Entsprechend dem angegriffenen Substrat wird daher von verschiedenen Autoren von Tyrosinase, Dopa-oxydase, Polyphenoloxydase gesprochen. YASUNOBU unterscheidet wenigstens vier Typen von „Tyrosinasen“:

Echte Tyrosinase (katalysiert die Oxydation von Mono- und Diphenolen),

Polyphenoloxydase (Teeblatt, Süßkartoffel),

Protyrosinase (muß erst aktiviert werden),

hitzestabile Tyrosinase (bei einer Mutante von *Neurospora crassa*).

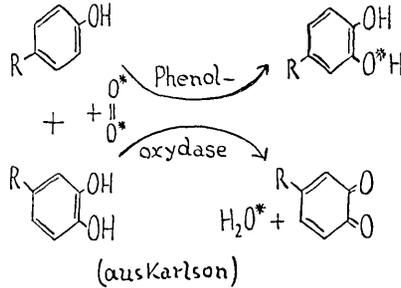
Bezüglich der Protyrosinase scheint eine gewisse Vorsicht am Platze, ob sich nicht allgemein eine Vorstufe der Tyrosinase finden läßt. Für *Neurospora* (FOX und BURNETT 1959), Heuschrecken (OHNISHI 1954) und *Drosophila* (FLING 1955) wurden bisher Protyrosinasen nachgewiesen (zit. n. FOX und BURNETT).

Überraschend ist die geringe Substratspezifität der Tyrosinasen, da die meisten eine große Zahl von phenolischen Verbindungen anzugreifen vermögen. Übersichtliche Zusammenstellungen über die Wirksamkeit einiger Tyrosinasen finden sich bei YASUNOBU (1959). Am substratspezifischsten ist die Säugertyrosinase.

Diese entfaltet ihre volle Aktivität nur gegen Tyrosin und Dopa, doch greift auch sie andere Substrate an (BROWN und Mtb. 1959). Wie diese Arbeit BROWNS wahrscheinlich macht, besteht die Säugertyrosinase aus drei Komponenten, die jedoch alle drei sowohl Tyrosin als auch Dopa oxydieren können. Nach den genannten Autoren ist es sehr wahrscheinlich, daß dieselbe aktive Stelle im Enzym beide Vorgänge katalysiert, doch ist diese Frage noch nicht endgültig entschieden. YASUNOBU kam auf Grund umfangreicher Studien mit verschiedenen Substraten zu dem Schluß, daß die aktiven Zentren der verschiedenen Tyrosinasen einander ähnlich, der Rest des Moleküls dagegen verschieden sein dürfte, sodaß sterische, elektrostatische und ähnliche Effekte die verschiedene Substratspezifität bedingen.

Das pH-Optimum der Tyrosinase-Wirksamkeit liegt je nach Herkunft und Substrat zwischen pH 5 und 8 (s. z. B. DANNEEL 1941, YASUNOBU 1959).

Interessant ist, daß die katalysierende Wirkung der Tyrosinase gegenüber Tyrosin nur in Gegenwart geringer Mengen von Dopa zustande kommt (FITZPATRIK und KUKITA 1959). Das Produkt der Oxygenierung, das Diphenol, spielt dabei gleichzeitig die Rolle des Wasserstoffdonators. Mit Sauerstoffisotopen wurde folgendes Reaktionsschema wahrscheinlich gemacht:



Die meisten Phenoloxidasen können die Oxydation von Diphenolen für sich allein vollziehen (Catecholase-Wirkung) (KARLSON 1961).

Die Rolle des Kupfers im Enzym wurde meist dahin gedeutet, daß es infolge seiner Fähigkeit zum Valenzwechsel als Elektronenüberträger wirke:

1. $2 \text{ Cu}^{++}\text{-enzym} + \text{o-Dihydroxyphenol} = 2 \text{ Cu}^+\text{-enzym} + \text{o-Chinon} + 2 \text{ H}^+$
2. $2 \text{ Cu}^+\text{-enzym} + \frac{1}{2} \text{ O}_2 + 2 \text{ H}^+ = 2 \text{ Cu}^{++}\text{-enzym} + \text{H}_2\text{O}$
 $\text{o-Dihydroxyphenol} + \frac{1}{2} \text{ O}_2 = \text{o-Chinon} + \text{H}_2\text{O}.$

Das Substrat wird durch den Verlust von zwei Elektronen und zwei Protonen oxydiert. Die zwei Elektronen werden vom Cu^{++} des Enzyms übernommen und an den Sauerstoff weitergegeben, der sofort mit den zwei H^+ H_2O bildet.

Diese Ansicht wurde an *in vitro*-Studien entwickelt, wobei Cupri-Ionen zum kupferfreien Apoenzym zugesetzt und deren Reduktion zur Cuprostufe beobachtet wurde. KERTÉSZ (1957) kam bei der Prüfung der Wertigkeit der Cu-Ionen mit mikrochemischen Methoden zu dem Ergebnis, daß das Kupfer stets bei der natürlichen Melaninbildung im einwertigen Zustand vorliegt. Ob dieses Ergebnis auch von anderen Untersuchern bestätigt wird, bleibt abzuwarten.

C) Vorgang der Melaninbildung.

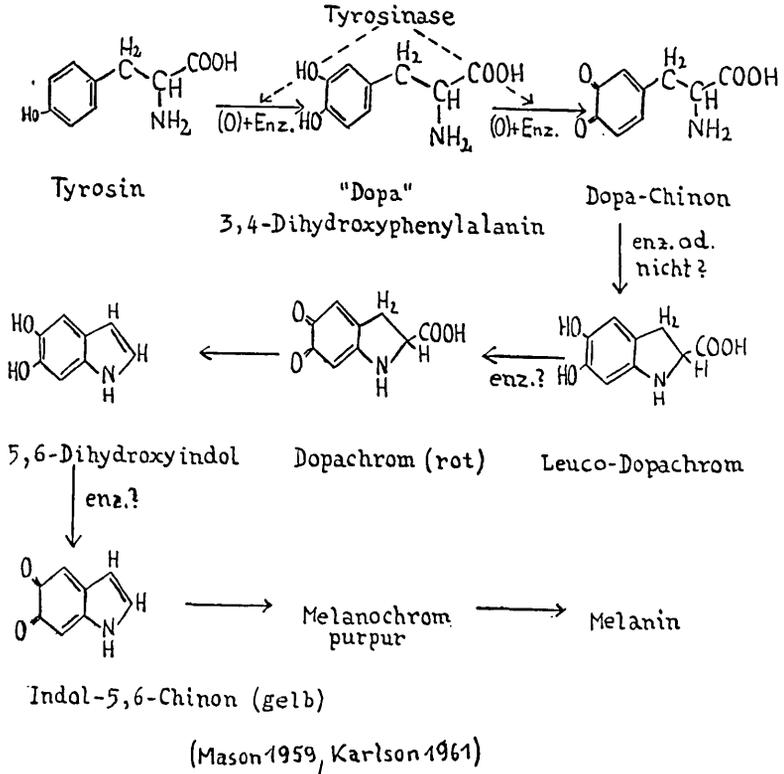
Seit langem werden die Melanine der Vögel und der Säuger in Eumelanine (braun bis schwarz) und Phäomelanine (gelb bis rot) eingeteilt. Die Bezeichnungen gehen nach RENSCH (1925) auf STRESEMANN zurück. Da sich die Phäomelanine in der Farbe, Chemie und in der Form der Körner von den Eumelaninen unterscheiden, sollen sie in einem gesonderten Kapitel nach den Eumelaninen behandelt werden.

1. Eumelanine.

a) Einfache Melanine.

Seit BLOCHS Entdeckung, daß die Melanozyten, d. s. die melaninbildenden Zellen, Melanin aus l-Dihydroxyphenylalanin bilden, wurde zunächst von RAPER (z. n. FOX 1953) und anderen viel darüber gearbeitet, wie die Melaninbildung vor sich geht und welche Struktur dem Melanin zukommt (RAPER, DANNEEL 1946, MASON 1947, 1959, CROMARTIE und HARLEY-MASON 1953; Lit. b. FOX 1953, MASON 1959).

Folgende Oxydationsfolge wird heute allgemein angenommen:



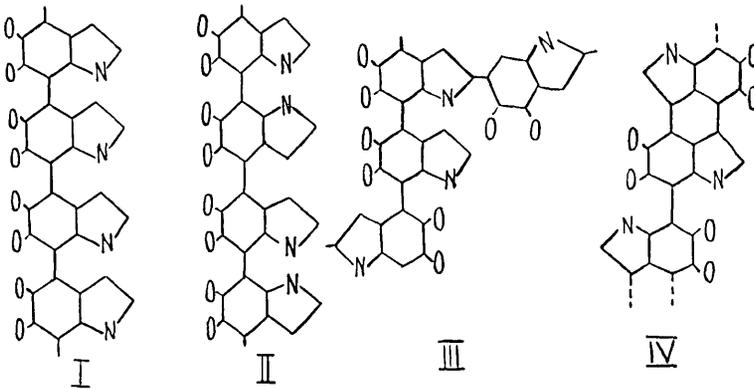
Die ersten beiden Schritte wurden von MASON (1956) weitgehend geklärt. In vitro werden in Gegenwart von Dopa 2 Cupri-Jonen zu Cupro-Jonen reduziert. In Abwesenheit von Dopa oder eines anderen reduzierenden Systems findet die Hydroxylierung durch die Tyrosinase nicht statt. Der erste Schritt ist daher die Reduktion des Enzyms, d. h. Dopa wirkt gleichzeitig als Aktivator und als Substrat. In vivo kann das Enzym reduziert vorliegen, wobei es gegen Tyrosin und Dopa aktiv ist, oder infolge eines hohen Oxydationspotentials in oxydiertem Zustand vorkommen (FITZPATRICK und KUKITA 1959).

Die Umwandlung von Dopa zum o-Chinon ist nicht nur für die Melaninbildung wichtig, sondern spielt auch bei der Sklerotisation der Arthropodencuticula eine entscheidende Rolle.

Durch Decarboxylierung des Dopachrom entsteht 5,6-Dihydroxyindol, das weiter zu Indol-5,6-Chinon oxydiert wird. Die Melaninbildung erfolgt dann durch oxydative Polymerisation des Indol-5,6-Chinons (CROMARTIE und HARLEY-MASON 1953). Wie weit Enzyme an den weiteren Umwandlungen vom Dopa-Chinon weg beteiligt sind, ist nicht sicher. Nach KARLSON (1961) verläuft der Ringschluß zum Indol und wahrscheinlich auch die Polymerisation des Indolchinons spontan. DANNEEL (1943) wies bei *Drosophila* ein Enzym nach, das die weitere Umwandlung des Dopachrom beschleunigt.

Als Strukturformeln der hochpolymeren Melanine wurden in jüngeren Arbeiten folgende angegeben:

(I, II, III nach MASON 1959, IV nach KARLSON 1961).



Der Grad der Polymerisation ist so gut wie unbekannt, doch nimmt man an, daß die Unterschiede in der Farbe der Granula auf verschiedenen Graden der Polymerisation beruhen.

Strukturformeln und eine Besprechung des Kondensationsmechanismus von Catechol- und Daldinia-Melanin gibt MASON (1959).

b) Melanoproteine.

Die Melanine sind im ganzen Tierreich eng mit Proteinen verknüpft. Die durch Polyphenol-Polyphenolase-Systeme gebildeten Chinone reagieren bereitwillig mit Aminosäuren, Peptiden und Proteinen. Der Mechanismus, wie Dopa-Melanin an Proteine gebunden ist, ist noch ziemlich dunkel; es dürften SH-Gruppen beteiligt sein. Allgemein läßt sich über die Melaninbildung folgendes sagen:

Natürlich vorkommende o-Diphenole werden in Gegenwart von Sauerstoff und Phenoloxidasen in o-Chinone umgewandelt.

Diese können in Abwesenheit anderer Proteine zu einfachen Melaninen polymerisieren, in Gegenwart von Proteinen bilden sich Melanoproteine. Während einfache Chinone entweder über Amino- oder SH-Gruppen an Proteine gebunden sein können, sind an der Bindung von Dopa-Melanin nur SH-Gruppen beteiligt (MASON 1959).

2. Phäomelanine.

Wie schon erwähnt, bestehen eine Reihe von Unterschieden zwischen Eu- und Phäomelaninen. Die Eumelaningranula der Vögel sind stäbchenförmig, die Phäomelaningranula rund (RENSCH 1925). Auch die Granula des menschlichen Haares zeigen ähnliche Unterschiede: Granula aus braunem oder schwarzem Haar sind meist oval, solche aus rotem Haar rund. Außerdem zeigen die roten Körner ein anderes Aussehen im elektronenmikroskopischen Bild. Sie erscheinen aus einem Aggregat kleiner, dichter Subpartikel zusammengesetzt, was bei dunklen Körnern bei gleicher Vorbehandlung nicht der Fall ist (BARNICOT und Mtb. 1955, BIRBEK und BARNICOT 1959).

In verdünnten Alkalien sind Eumelanine kaum, Phäomelanine dagegen leicht löslich (GÖRNITZ 1923, zit. b. NEUMANN 1937). Auch vergleichende UV-Absorptionsuntersuchungen zeigten, daß rotes Menschenhaar ein den Melaninen schwarzen Haares zwar verwandtes, aber nicht das gleiche Pigment enthält (STEIN 1955).

FITZPATRICK und KUKITA (1959) stellten auf Grund autoradiographischer Untersuchungen mit Tyrosin-2-C¹⁴ die Hypothese auf, Phäomelanin entstehe durch Oxydation eines o-Aminophenols:

Schnitte von Haarbulben wurden in markiertes Tyrosin eingebettet und der Einbau des Tyrosin quantitativ verfolgt. Dabei ergaben sich als wichtigste Ergebnisse:

a) Die Fähigkeit, Tyrosin zu oxydieren, zeigte sich sowohl in eumelanischen als auch in phäomelanischen (gelben und roten) Haarbulben, wobei die eumelanischen Haarbulben größere Aktivität zeigten.

b) Tyrosinase ist an der Bildung beider Farbstoffe mit ziemlicher Sicherheit beteiligt.

c) Tyrosin kann als Vorstufe des Eumelanins angesehen werden, für phäomelanische Haarfollikel kann es *in vitro* als Substrat dienen, doch ist es nicht wahrscheinlich, daß Tyrosin das natürliche Chromogen des Phäomelanins ist.

Die Oxydation des Tyrosin durch phäomelanische Haarfollikel dürfte nur indirekt in die Pigmentbildung verwickelt sein und Tyrosin oder seine Oxydationsprodukte dürften keine Pigmentvorstufen darstellen, da die Gene für Phäomelaninbildung bei Meerschweinchen und Maus in sehr klar bestimmter Weise die Bildung von Phäomelanin „aufdrehen“. Zwischenstufen zwischen Eu- und Phäomelanin scheinen nicht gebildet zu werden. Dieses klar abgegrenzte Wirken der Gene setzt einen Schaltmechanismus voraus, der vermutlich einen enzymatischen Schritt umfaßt. Die mögliche Doppelrolle von Tyrosin- und Tryptophanzwischenprodukten in diesem Schaltmechanismus deuten die Untersuchungen BUTENANDTS und Mtb. (1956, zit. n. FITZP. 1959) an, der zeigen konnte, daß die Bildung des fluoreszierenden,

gelb-roten Pigments Xanthommatin von der Konversion von Dopa zu Dopachinon und von der nichtenzymatischen Oxydation von 3-Hydroxykynurenin zu Xanthommatin durch Dopachinon abhängt, wobei letzteres wieder zu Dopa reduziert wird.

Diese Hypothese wird durch die Tatsache gestützt, daß die Melaninbildung in phämelanischen Haarfollikeln des Menschen und des Meerschweinchens bei Einbettung in Dopa unterbleibt, wenn man 3-Hydroxykynurenin in einem molaren Verhältnis 1:4 zusetzt (FITZP., KUKITA 1959).

Diese Ergebnisse bilden allerdings keinen hinreichenden Beweis für eine Erklärung der Phämelaninbildung als Ergebnis der Oxydation eines o-Aminophenols durch Dopachinon, das durch Tyrosinase aus Dopa gebildet wird.

Immerhin ist dieser Erklärungsversuch mit der Beobachtung vereinbar, daß phämelanische Haarfollikel Tyrosinase enthalten, und vermag auch den Schaltmechanismus zu erklären, der entweder zu Eu- oder zu Phämelanin führt, denn dieser wäre das Ergebnis der An- oder Abwesenheit des o-Aminophenols.

Auch einige weitere Befunde stimmen damit ganz gut überein: Aus gelbem Rattenhaar vermochte REBELL (1956, zit. b. FITZP.) Kynurenin zu isolieren. Zusätzlich zeigte sich, daß gelbe Haare und die gelben Bänder der Agouti-Haare von Maus, Meerschweinchen und Hamster, die gelben Dunen der Rhode Island Red-Küicken und menschliches rotes Haar im UV-Licht von 3600 Å Wellenlänge orange bis hellgelb fluoreszieren (FITZP., KUK. 1959).

Bei der Behandlung der menschlichen Haarfarben kommt SALLER (1961) zu dem Schluß, daß man eine braunschwarze Reihe (von weißblond bis schwarz) von einer gelbroten Reihe (von Hellgelb bis tizianrot) unterscheiden müsse und daß Rutilismus als „rezessive Variante gegenüber Braun“ aufgefaßt werden kann.

Mit der Annahme der Beteiligung der Tyrosinase an beiden Vorgängen verträgt sich auch die Erscheinung, daß bei Albinismus Eu- und Phämelanine stets gleichzeitig ausfallen (RENSCH 1925), weil Albinismus meist auf einem Ausfall der Tyrosinase beruht.

Als letzter Hinweis ließe sich noch anführen, daß die Ommochrome (kondensierte o-Aminophenole) ebenso wie die Phämelanine in verdünnten Alkalien leicht löslich sind.

Zu wesentlich anderen Ergebnissen kommt E. LUBNOW in seinen jüngsten Arbeiten: Auch er fand, daß alkalische Lösungen gelber Melanine aus Kaninchenhaaren im Papierchromatogramm eine Komponente zeigen, die im UV-Licht kräftig gelb bis orangefarben fluoresziert. Auf Grund der typischen Unterschiede, die die Exstinktionskurven alkalischer Lösungen des schwarzen und des gelben Melanins von 4 Kaninchenrassen bei logarithmischer Auftragung zeigen, kommt er jedoch zu dem Schluß, „daß die gelben und schwarzen Pigmente Melanoproteine sind, die sich nicht in der Farbkomponente, sondern in dem Eiweißanteil unterscheiden. Dies bedeutet, genetisch gesehen, daß die Farbgene bei Kaninchen und auch wohl bei allen anderen Säugetieren nicht, wie der Albino-Faktor, in die Tyrosin-Tyrosinase-Reaktion eingreifen, sondern den Einbau des Melanins in die Protein-Komponente steuern.“ (LUBNOW 1960, 1962, 1963).

D) Metalljonen und Melanine.

Die Rolle des Kupfers in der Tyrosinase wurde bereits besprochen. Es ist verständlich, daß aus diesem Grund Kupfer für Säuger für die Erhaltung der Fellfarbe unbedingt notwendig ist. Bei Ratten führt Cu-Mangel in der Nahrung zu Achromotrichia (Pigmentausfall im Haar). Durch Zusatz von Kupfersulfat zur Nahrung wachsen innerhalb weniger Wochen wieder normal pigmentierte Haare nach. Mn, Fe oder Vitamin B können dabei das Cu nicht ersetzen (FLESCH 1949).

In vitro vermag nicht nur das in der Tyrosinase gebundene Kupfer Dopa zu oxydieren, sondern Cu^{++} -Jonen und noch stärker manche Kupfer-II-Komplexe (Cyanid-, Globulin-) (ISAKA und AKINO 1956, ISAKA 1957, MONDER und Mtb. 1957).

Die nichtenzymatische Oxydation von Dopa wird aber nicht nur von Cu-Jonen, sondern von einer Reihe anderer Schwermetalljonen beschleunigt, so von Mn^{++} , Co^{++} , Ni^{++} , Fe^{++} und Fe^{+++} (AKINO und ISAKA 1957, HIRSCH 1959). Cu^{++} wirkt allerdings am stärksten, so daß Hirsch der Meinung ist, die „Autoxydation“ von Dopa gehe zum Teil auf die fast immer vorhandenen Metallspuren zurück.

ROBERT (1951) gibt Ag, Co, Mn, Au, Fe, Cu als fördernd für die Dopa-Oxydation an, während Cr, Pb, As, Zn, Tl und Ni keinen Einfluß hätten.

Die Reihenfolge der Wirksamkeit verschiedener Ionen ist nach FLESCH (1949) folgende: $\text{Cu} \succ \text{Co} \succ \text{Ni} \succ \text{Mn} \succ \text{Pb} \succ \text{Fe}$. Sieht man von den etwas abweichenden Ergebnissen ROBERTs ab, so ergibt sich eine sehr gute Übereinstimmung.

Es erhebt sich nun die Frage, ob die genannten Metalljonen diese Wirkung auch in vivo erzielen. Einen Hinweis bietet das parallele Vorkommen eines erhöhten Hämosideringehaltes in der Cutis und einer Überpigmentierung der Basalschicht der Epidermis bei der menschlichen Hämochromatose (ROBERT 1947).

Durch subcutane Injektion von Fe-, Cu-, Co-, Ni-, und As-Salzen konnte ROBERT (1951) bei Wiener Kaninchen lokale Pigmentierung und beschleunigtes Haarwachstum hervorrufen. Er deutet dies als lokale Beschleunigung der Oxydationsvorgänge.

Eine Reihe von Untersuchern ging den umgekehrten Weg und prüfte, ob natürlich vorkommende Melanine regelmäßig mit Metalljonen assoziiert sind. Schon FLESCH (1949) stellte fest, daß schwarze und graue Haare von Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten in den meisten Fällen mehr Cu enthalten als weiße Haare desselben Individuums. Dies ist jedoch leicht mit dem wechselnden Tyrosinasegehalt erklärbar.

BOWNESS und Mtb. (1952 a, b), BOWNESS und MORTON (1953) stellten in den pigmentierten Augenteilen bei Fischen, Amphibien und Säugern einen erhöhten Gehalt an Cu und Zn gegenüber den umliegenden Geweben fest und schlossen daraus, daß die Melanine möglicherweise regelmäßig mit Metallen assoziiert sind.

Wesentlich umfangreicher sind die Arbeiten KIKKAWA's und seiner Mitarbeiter. Sie prüften papierchromatographisch verschiedenfarbige Haare auf ihren Schwermetallgehalt und erhielten folgende Ergebnisse:

Kaninchen:	schwarz	Cu, Co, Fe, (Ti, Mo)
	gelb, rötli.	Ti, Mo, Ni
	weiß	Ni; Cu, Co.

Auch für den Menschen ergaben sich ganz bestimmte Verhältnisse zwischen Haarfarbe und Metallen:

Weiß	Ni
gelb	Ti
rot	Mo
schwarz	Cu, Co, Fe.

Wenn die Haarfarbe mit der Körperregion wechselt, wechselt auch der Metallgehalt entsprechend.

Ammoniakalische, mit den Salzen der verschiedenen Metalle versetzte Dopalösungen ergaben, besonders bei UV-Bestrahlung, farbige Kondensationsprodukte:

Mit Cu bzw. Co	Schwärzlich
Ti bzw. Mo	gelb-rotgelb
Ni	hellgelb-rosa
Fe ^{II}	gelbbraun
Fe ^{III}	purpurrot.

Die Melanine liegen also möglicherweise als Metallkomplexe vor, wobei bestimmte Beziehungen zwischen Farbton und Art des Metalles bestehen. Am Beispiel genetisch bedingter Farbrassen aus verschiedenen Tiergruppen (*Drosophila*-Mutanten *cinnabar*, *white*, *yellow* und *ebony*; rote und weiße Goldfische, schwarze und weiße Mäuse) ließ sich zeigen, daß der Speicherung der farbspezifischen Metalle eine selektive Resorption aus dem Medium zugrundeliegt (KIKKAWA, OGITA und FUJITO 1955, KIKKAWA 1955, 1956).

Es bleibt abzuwarten, wie weit diese hochinteressanten Ergebnisse von anderer Seite bestätigt werden.

E) Chemische Eigenschaften.

Die hervorstechendste Eigenschaft der Melanine ist ihre geringe chemische Angreifbarkeit. Sie sind im allgemeinen unlöslich in organischen Lösungsmitteln, neutralen und sauren wässrigen Lösungen, dagegen mehr oder weniger in Alkalien löslich, doch soll die Konzentration der Alkalien 0,2% nicht überschreiten, weil sonst die Zusammensetzung verändert wird.

Wasserstoffperoxyd, Chlorsäure, Chromsäure und Kaliumpermanganat bleichen die Melanine.

Der Nachweis der Melanine ist wegen der geringen Löslichkeit sehr schwierig. Gegen andere dunkle Pigmente (Pterine, Hämoglobinderivate) lassen sie sich durch die schwere Löslichkeit abtrennen. Nur die Abnutzungspigmente (Chromolipoide, Hämofuscin, Lipofuscin, Lipomelanin) sind ähnlich schwer löslich.

Chromolipoide sind aber mit Nilblau oder Neutralrot mit Sicherheit färbbar und so von den Melaninen zu unterscheiden (ROMEIS 1948).

Als Nachweis wird allgemein nur die Reduktion ammoniakalischer Silberjonen zu metallischem Silber (Argentaffin-Reaktion) angegeben (ROMEIS 1948, RICHARDS 1953, LISON 1960). Diese dient neben der Schwerlöslichkeit und Bleichbarkeit zur Abgrenzung gegen andere Pigmente, ist aber sonst durchaus nicht spezifisch, weil Polyphenole, Aminophenole und Polyamine in Ortho- und Parastellung die Reaktion geben (ROMEIS 1948, s. auch KÜHNELT 1949).

Nach LISON (1960) geben Melanine und Chromolipoide eine ziemlich empfindliche Reaktion auf rotes Blutlaugensalz.

II. Vorkommen und Verteilung.

Melanine kommen bei einigen höheren Pflanzen, Spaltpilzen und Pilzen und fast in allen Gruppen des Tierreiches vor, so im Ektoderm und Entoderm von Coelenteraten, in der Haut mancher Nemertinen, Anneliden, Mollusken und Echinodermen, in der Hypodermis und Cuticula vieler Insekten und einiger Crustaceen, bei Wirbeltieren hauptsächlich in dermalen und epidermalen Geweben und deren Bildungen (Haare, Federn, Schuppen) (FOX 1953).

Nach der Art des Vorkommens kann man diffuses Melanin (in der Cuticula der Arthropoden) von dem weit verbreiteten granulären unterscheiden. Es soll daher zunächst die Melaninbildung in der Cuticula der Arthropoden und dann die Entstehung der Granula bei den Wirbeltieren behandelt werden. Über die Bildung der Granula bei Evertebraten fand ich keine Literatur.

A) Art des Vorkommens.

1. Diffuses Melanin.

Durch den Besitz eines starren Außenskelettes sind die Arthropoden zu einem diskontinuierlichen Wachstum gezwungen. Die neue Cuticula ist bis zur Zeit der Häutung weich und farblos. Innerhalb weniger Stunden nach Ablauf der Häutung wird die neue Exocuticula hart und mehr oder weniger dunkel. Außerdem können sich besondere dunkle Zeichnungsmuster ausbilden. Daß es sich dabei um die Bildung von Melanin handelt, wird allgemein als wahrscheinlich angenommen, läßt sich aber direkt schwer beweisen (RICHARDS 1951, 1953, WIGGLESWORTH 1955, GILMOUR 1961). Der Argentaffin-Nachweis ist zu unspezifisch (KÜHNELT 1949), außerdem sind Chinone nicht nur an der Melaninbildung, sondern auch an der Härtung beteiligt (PRYOR 1947, zit. n. RICHARDS 1953).

Einen indirekten Hinweis bietet unter anderem ein Versuch GORTNERS: Die frischen, noch farblosen und weichen Elytren von *Leptinotarsa decemlineata* werden, in Dopalösung eingetaucht, auf der ganzen Fläche tief-schwarz; taucht man sie dagegen in Tyrosinase-Lösung, so färben sich nur die Streifen dunkel, die auch so entstanden wären. Dies erklärt sich am einfachsten, wenn man annimmt, daß Tyrosinase über die ganze Fläche verteilt vorhanden ist, daß das Chromogen dagegen auf die Streifen begrenzt ist (GORTNER 1911, zit. n. FOX 1953).

DENELL untersuchte in jüngster Zeit papierchromatographisch die Änderungen des Aminosäuregehaltes des Pupariums von *Calliphora vomatoria*. Seine Resultate wurden von KENNAUGH (1958) an der Cuticula von *Periplaneta americana* vollauf bestätigt. Danach ergibt sich folgendes Bild:

Die Härtung kommt durch Verbindung der freien Aminogruppen des Lipoproteinkomplexes der Exocuticula mit einem Chinon zustande. Dieses Chinon leitet sich aber nicht von einem ortho-Dihydroxyphenol her, sondern von einem para-Dihydroxyphenol (Hydrochinon-Derivat). Das gerbende Chinon ist also ein para-Chinon. Je nach dem Mengenverhältnis zwischen Chinon und Protein kann das gegerbte Protein farblos bis tiefschwarz sein (MASON 1956).

Das p-Chinon wird in der Cuticula selbst durch nichtenzymatische Hydroxylierung von Phenylalanin und Tyrosin gebildet. Dieser Mechanismus ist nicht spezifisch, es kann auch Tryptophan hydroxyliert werden.

Das im Blut durch Tyrosinase aus Tyrosin gebildete o-Dihydroxyphenylalanin ist für die Entstehung des gerbenden Chinons primär unwichtig. Es kann direkt oxydiert werden und Melanin bilden oder es wird in der Cuticula zusätzlich hydroxyliert oder deaminiert und nimmt dann an der Gerbung teil (DENNELL 1958, KENNAUGH 1958).

2. *Melaningranula der Wirbeltiere.*

Die Klärung der Herkunft und Entwicklung der Pigmentgranula machte seit der Verwendung des Elektronenmikroskops große Fortschritte. Die Granula setzen sich aus einem farblosen Pigmentträger und dem Melanin zusammen (DROCHMANS 1960, LAXER und Mtb. 1954, BIRBEK und BARNICOT 1959). Als Ort der Entstehung wird schon seit langem das Golgi-Feld angegeben. So schreibt schon RIES (1931, z. n. BREIDER und SEELIGER 1938), daß die Lipocondrien, also jene „Körnchen“, die mit der Bildung der Golgi-Substanz zusammenhängen, der Ausgangspunkt der Melaninbildung seien. WEISSENFELS (1956) bestreitet zwar einen Zusammenhang zwischen Pigmentbildungszentren und Kern, Mitochondrien oder Golgi-Zone, doch sind seine elektronenm. Aufnahmen angeblich „schwach vergrößert und schwer zu interpretieren“ (BIRBEK und BARNICOT 1959, S. 560). Für die Melanozyten des menschlichen Haarfollikels wurde von BIRBEK und für Melanomzellkulturen von WELLINGS und Mtb. (1960) bestätigt, daß die Pigmentgranula im Golgi-Apparat entstehen.

Die Arbeit BIRBEKS und BARNICOTS enthält sehr überzeugende elektronenmikroskopische Aufnahmen und soll daher näher besprochen werden:

Die Melanozyten haben charakteristische Fortsätze, einen relativ großen Kern, zahlreiche Mitochondrien und ein gutentwickeltes endoplasmatisches Reticulum. Melaningranula finden sich überall im Zytoplasma und in den Fortsätzen, nur eine Region an der von der Haarpapille abgewendeten Seite des Kernes ist frei davon. Diese Region zeigt alle Anzeichen der Golgi-Region, wie kleine Bläschen und Lamellen. Zwischen der Golgi-Region und den peripheren Zonen mit reifen Melaninkörnern finden sich solche mit Zwischenstadien der Melanisation. Die Aufnahmen werden von den Autoren so interpretiert:

Zuerst nehmen die kleinen Bläschen der Golgi-Zone zu, dann werden plötzlich dichte Membranstrukturen innerhalb der äußeren Membran der Bläschen sichtbar. Die Anordnung dieser Membranen wechselt je nach der Schnittführung, außerdem zeigt sich eine gewisse individuelle Variation. Im Querschnitt erscheinen sie entweder konzentrisch oder spiralförmig angeordnet.

In den jüngsten Stadien sind die Membranen so dicht, wie die Membranen des Kernes oder der Mitochondrien. Später nimmt die Dicke und Dichte der inneren Membranen zu, sodaß die Zwischenräume allmählich aufgefüllt werden und das fertige Granulum gleich dicht und strukturlos aussieht. Dieses dichte Material hat anfangs feinkörniges Aussehen, mit der Dickenzunahme geht aber der körnige Charakter verloren. Diese Abfolge legt nahe, daß der anfänglichen Synthese eines Materials mit relativ geringer Dichte, wahrscheinlich Protein, die Auflagerung des Melaninpolymers folgt. Die Lage der Tyrosinase kann elektronenmikroskopisch nicht festgestellt werden, aber es ist nicht unbegründet, anzunehmen, daß das Enzym an den Membranen lokalisiert ist. Diese Annahme wird durch FITZPATRICK und KUKITA (1959) gestützt. Sie verfolgen manometrisch und radioautographisch die Änderung der Tyrosinaseaktivität der Granula des Retinapithels von Hühnerembryonen. Die Tyrosinase-Tätigkeit war am 6. Tag erstmalig feststellbar, erreichte am 10. Tag ihr Maximum und erlosch am 14. Tag. Untersuchungen an Körnern verschiedener Mäusemelanome ergaben auch, daß die am wenigsten melanierten Granula die höchste Aktivität haben. Dies legt nahe, daß die aufeinanderfolgenden Lagen von Melanoprotein die aktiven Stellen des Enzyms blockieren. Der Verlust der Tyrosinase-Aktivität wäre also ein Ergebnis der Melanisation des Granulum.

Die Granula blonden Haares weisen geringere Melanisation auf, Albino-Melanozyten enthalten Praegranula in normaler Größe ($0,5 \mu$) in großer Zahl, doch ohne nennenswerten Gehalt an Melanin. Rot verschiedener Schattierungen hat eine eigene Art Granula (s. Phäomelanine).

Zwischenstadien zwischen Mitochondrien und Melaninkörnern fanden sich nicht. Die Theorie, daß die Granula von den Mitochondrien abzuleiten seien, ist auch wegen der anderen Innenstruktur nicht wahrscheinlich (BIRBEK und BARNICOT 1959).

Auch ihrem Gehalt an Enzymen nach sind Melaningranula und Mitochondrien verschiedene plasmatische Bildungen (BAKER und Mtb. 1960, SEIJI, FITZP. und BIRBEK 1961).

Es sei noch erwähnt, daß DROCHMANS (1960) Granula mit $KMnO_4$ behandelte und dann elektronenmikroskopisch untersuchte. Er stellte dabei als Grundstruktur ein organisiertes Netzwerk fest. Ob es sich dabei um einen anderen Typ oder um ein Kunstprodukt handelt, ist aus dem mir zur Verfügung stehenden Abstract nicht zu entscheiden.

B) Verteilung der Melanozyten der Wirbeltiere.

1. Herkunft.

Die Nomenklatur der Pigmentzellen ist bei verschiedenen Autoren zum Teil sehr verschieden. In der vorliegenden Arbeit werden (nach einem Vor-

schlag von FITZPATRICK und LERNER 1953) folgende Bezeichnungen verwendet:

Melanoblasten = unreife, pigmentfreie, aber zur Melaninsynthese befähigte Dendritenzellen.

Melanozyten = reife, melaninbildende Dendritenzellen.

Melanophoren = zu wechselnder Pigmentverteilung befähigte, melaninbildende Pigmentzellen.

Die Hauptmenge der Melanoblasten der Wirbeltiere stammen aus der Ganglienleiste. Dies wurde in zahlreichen Exstirpations- und Transplantationsversuchen fast für alle Klassen der Wirbeltiere mit Sicherheit nachgewiesen (DU SHANE 1935, RAWLES 1947, HUMM und YOUNG 1956, ZIMMERMANN und BECKER 1959, weitere Literatur s. b. LUBNOW 1957 und LEHMANN und YOUNGS 1959).

Die Ganglienleiste (engl. neural crest) ist jener embryonale Gewebestreifen, welcher nach dem Verschluß der Neuralfalten das Neuralrohr mit dem darüberliegenden Ektoderm verbindet. Bald nach der Bildung der Ganglienleiste lockert sich dieses Gewebe wieder und die Zellen wandern zwischen Mesoderm und Entoderm lateralwärts (RAWLES 1947). Diese Zellen beteiligen sich an der Bildung zahlreicher Organe. Ein Teil wandelt sich in Melanoblasten um. Diese wandern in die später pigmentierten Körperteile ein und beginnen unterwegs oder nach ihrer Ankunft mit der Melaninproduktion.

Da die Melanoblasten in den meisten Fällen erst am „Bestimmungsort“ oder wenig früher Melanin synthetisieren, kann ein Teil ihrer Wanderung nur indirekt aus Transplantationsversuchen erschlossen werden.

Bei einigen Fischen aber werden sie früher zu Melanozyten und können von der Neuralregion weg auf der Wanderung verfolgt werden (GORDON 1959). Bei *Tautogolabrus adspersus* z. B. sind schon in der Ganglienleiste differenzierte „Melanophoren“ (vermutlich Melanozyten) nachweisbar (SHEPARD 1961).

Zusätzlich zur Ganglienleiste wurden in den letzten Jahren noch weitere Herkunftsorte für Melanoblasten entdeckt.

Bei Amphibien tragen die cranialen und caudalen Teile der Medullarplatte zur Pigmententwicklung des Kopfes und Schwanzes bei. Außerdem können unter experimentellen Bedingungen ganz andere Zellen als Melanoblasten zu Pigmentzellen werden, z. B. Kiemenbogenderivate (NIU 1954, 1959).

Transplantationen an *Fundulus heteroclitus*-Keimen machen es wahrscheinlich, daß auch bei Teleostiern unter anormalen Bedingungen Pigmentzellen aus Zellen gebildet werden können, die normalerweise während der Embryonalentwicklung nicht in das Pigmentbildungszentrum einbezogen werden (OPPENHEIMER 1949). Die Pigmentzellen des Dottersackes von *Fundulus heteroclitus* scheinen aus dem Keimring außerhalb des Embryos zu entstehen, da sie am Dottersack schon einige Stunden vor der Abwanderung der Zellen aus der Ganglienleiste nachweisbar sind (SHEPARD 1961).

Schließlich entsteht das Pigment der Retina autochthon in den Zellen des optischen Bechers (n. LUBNOW 1957). Andererseits können sich beim

„Wassermolch“ Pigmentzellen des Pigmentepithels nach Exstirpation der Retina in Stäbchen und Zäpfchen umdifferenzieren (STONE und STEINITZ, zit. b. NIU 1959).

Die Beobachtung NIU's, daß sich Melanophagen in Melanophoren umwandeln können, konnte von LEHMANN (1953) bei *Xenopus laevis*-Larven und von DUNCAN (1960) bei *Taricha torosa* (= *Triturus t.*) trotz sorgfältiger Untersuchung nicht bestätigt werden.

2. Wanderung.

Wie schon erwähnt, können die Melanoblasten in den meisten Fällen nicht von der Neuralgegend bis zum Ort ihrer Differenzierung verfolgt werden, doch ist ihr Weg und der Zeitpunkt ihres Eintreffens in bestimmten Körperregionen aus Transplantationsversuchen in sehr vielen Fällen erschlossen worden. So sind z. B. die Melanoblasten des Hühnchens nach 62 h im Kopf und den Somiten, nach 80 h in den Flügelknospen und nach 100 h in den Beinknospen nachweisbar. Mit der Pigmentproduktion beginnen sie allerdings erst nach $7-7\frac{1}{2}$ Tagen (WATTERSON, zit. b. LUBNOW 1957).

Die Wanderungsrichtung läßt sich ebenfalls durch Transplantationen bestimmen. Überträgt man z. B. melanoblastenhältige Haut eines „Robin“-Embryos auf den rechten Flügel eines weißen Leghornembryos, so trägt das transplantierte Stück später weiße Federn, die Federn darunter aber zeigen Pigmentierung, da die Melanoblasten des Transplantats in die Federanlagen darunter eingewandert sind (RAWLES 1939, zit. n. FOX 1953).

Die Form der wandernden Melanoblasten ist zum Zeitpunkt des ersten Auftretens von Pigmentkörnern meist kreisrund, d. h. die Melaninproduktion reift vor der Form (LUBNOW 1957), doch können auch verästelte Pigmentzellen wandern, wie es MENG (1955) für die Melanoblasten des Meer-schweinchens angibt.

Die Melanoblasten der Fische, Amphibien und Reptilien können den ganzen Körper besiedeln, während die der Vögel und Säuger normal in der Hauptsache in der Epidermis und in den Haar- und Federpapillen anzutreffen sind. Doch gibt es sowohl bei Vögeln als auch bei Säugern Ausnahmen: Beim japanischen Seidenhuhn finden sich Melanozyten im Bindegewebe des ganzen Körpers, besonders in den bindegewebigen Teilen der Blutgefäße und der Muskulatur, wogegen das Gefieder rein weiß ist.

Diese abweichende Schwarzfärbung beruht auf einem einzigen, dominanten Faktor (LUBNOW 1957). Für die Säuger wurde ein Mäusestamm (PET/MCV) beschrieben, bei dem ebenfalls Melanozyten im Bindegewebe fast des ganzen Körpers nachweisbar sind (NICHOLS und REAMS 1960).

Bei den Säugern können die aus der Ganglienleiste in die Haut einwandernden dendritischen Melanoblasten histochemisch zuerst in der Cutis nachgewiesen werden. Je nach Tierart und Körperregion wandern sie von dort in mehr oder weniger großer Zahl unter zunehmender Pigmentbildung in die Epidermis (DANNEEL und CLEFFMANN 1954). Bei den meisten Säugern sind die Melanozyten weitgehend auf die Epidermis beschränkt, und zwar liegen die Zellkörper im Stratum basale. Die zahlreichen Fortsätze bilden in der Epidermis ein netzartiges System (BILLINGHAM und SILVERS

1960). Merkwürdig ist, daß sich bei *Homo* keine signifikanten rassischen Unterschiede in der Zahl der Melanozyten nachweisen lassen und die rassischen Pigmentierungsunterschiede nur durch die verschiedene Stärke der Melaninproduktion bedingt sind (STARICCO und PINKUS 1957, FITZP. und SZABÓ 1959).

Die Melanozyten geben die Melaningranula direkt an die Epidermiszellen ab, und zwar endigen die Fortsätze in Form kleiner Schwellungen oder Endkappen auf den Epidermiszellen (BILLINGHAM 1948, BILLINGHAM und SILVERS 1960).

Ein Teil der Melanozyten wandert aus der Epidermis weiter durch die äußere Wurzelscheide in die Haarwurzel ein. Dies kann entweder gleichzeitig mit der Einsenkung des Haarfollikels oder später geschehen. Im fertigen Haar liegen die Melanoblasten unmittelbar unter den Zellen der Haar-matrixkuppe und geben ihr Pigment mittels ihrer Fortsätze laufend an die in das Haar wandernden Cortezellen ab. Beim Haarwechsel ziehen sich die Melanoblasten in die bindegewebige Papille zurück, die vom Haarwechsel nicht betroffen wird (DANNEEL und WEISSENFELS 1953).

Nach Ablauf des Haarwechsels kehren die Melanozyten dann in die Matrix des neuen Haares zurück. — Mit zunehmendem Alter gerät diese zeitliche Abstimmung in Unordnung, sodaß beim Menschen und manchen Säugern die Melanozyten in den Epithelstrang des ausfallenden Haares geraten und für immer verloren gehen, was das natürliche Ergrauen bedingt (WEISSENFELS 1954).

Bei der Federpapille der Vögel wandern auch später von Zeit zu Zeit neue Melanoblasten aus umliegenden Geweben in die Federpapille ein, wie COCK (1958) an Federpapillen des Hühnchens feststellte.

Doch nicht nur die Melanozyten der Haar- bzw. Federpapillen behalten lange ihre Teilungs- und Wanderfähigkeit bei, sondern auch die übrigen Melanozyten der Haut. Die Wanderfähigkeit zeigt sich bei Verletzungen am schönsten: Die Einwanderung von neuen Melanoblasten in verletzte oder strahlengeschädigte Hautstellen wurde von WUNDER (1950) beim Karpfen, von ZIMSKIND und SCHISGALL (1956) bei *Rana pipiens*-Larven, von MENG (1955) bei Meerschweinchen und von SZABÓ (1959) und BREATHNACH (1960) beim Menschen festgestellt.

III. Zustandekommen der Verteilung und der abgestimmten Aktivität.

Das Problem der Pigmentlokalisierung wird schon seit langer Zeit bearbeitet. Die Erscheinung der vielen verschiedenartigen Zeichnungsmuster und die Fragen, die sich an ihr Zustandekommen und ihre Bedeutung knüpfen, regten immer wieder zu Untersuchungen an. Dabei lag lange Zeit das Hauptinteresse auf der phylogenetischen Seite des Problems.

Allen Melanoblasten gemeinsam ist die Fähigkeit, aus gewissen Vorstufen Pigment zu synthetisieren und außerdem auf bestimmte Reize der Umgebung in bestimmter Weise zu antworten. Dabei ist sowohl die Art des gebildeten Pigments als auch die Reaktionsfähigkeit genetisch festgelegt. In die von den Genen ausgelösten Reaktionsketten greifen Hormone und andere Wirkstoffe ein. So beeinflußt das umliegende Gewebe die Wande-

rung der Melanoblasten und regelt ihr Verhalten am Erfolgsort, wobei die Wechselwirkung zwischen Melanoblasten und Gewebskomponenten zeitlich genau aufeinander abgestimmt sind (WILLIER 1953).

Es wäre im Rahmen dieses Themas unmöglich, auch nur mit einiger Vollständigkeit die angedeuteten Fragen zu behandeln. Es sollen daher nur jeweils einige Punkte kurz besprochen werden, welche für die Rolle der Melanine bedeutsam erscheinen. Die Auswahl der Versuche und Ergebnisse ist dabei höchst subjektiv.

Die vergleichenden, entwicklungsphysiologischen Untersuchungen über tierische Musterbildungen, die zur Aufstellung verschiedener Prinzipien geführt haben (Simultanrhythmen, zeitliche Rhythmen . . .), können dabei nicht berücksichtigt werden (s. dazu HENKE 1935).

Das Kapitel „Genetik“ beschränkt sich auf einige Grundtatsachen der Säugergenetik, dazu einige Beispiele der Art der Genwirkung und über die Genetik der melanistischen Formen.

Im darauffolgenden Kapitel werden dann einige der Einflüsse auf die Verteilung und Aktivität der Melanozyten besprochen, welche geeignet erscheinen, zur Frage der Rolle der Melanine im Organismus klärend beizutragen.

A) Genetische Analysen.

1. Einige Tatsachen der Säugergenetik.

Von den Säugern sind die Nager genetisch am besten untersucht (s. PLATE 1938), doch wurden die Arbeiten inzwischen auf andere Säuger ausgedehnt. Die einfache Fellfarbe einer Reihe von Säugern ist das Ergebnis von fünf Grundfarbgenen. Diese sind aller Wahrscheinlichkeit nach bei Nagern, Hunden, Katzen und Pferden homolog (DANNEEL 1941, STEININGER 1949, CASTLE 1954, LITTLE 1958). Über Scheckungsgene und die Art ihrer Wirksamkeit und überhaupt über kompliziertere Farbmuster ist noch relativ wenig bekannt (LITTLE 1958).

In der deutschen Literatur werden die Grundfarbgene mit ABCDG bezeichnet, in der amerikanischen bei gleicher Reihenfolge mit CEBDA. A bzw. a sind die Endglieder einer ganzen Reihe von allelen Faktoren $A-a^{chi}-a^m-a^n-a$. Von BCDG sind jeweils rezessive Allele bcdg und auch (gegenüber der Wildform) dominante Allele bekannt. Es würde zu weit führen, die daraus resultierenden Phänotypen alle zu besprechen. Die Verteilung des schwarzen Pigments im Fell der Wildsäuger wird vom Wildfarbigkeits-Gen G (amerik. A = Agouti) beeinflusst, welches an bestimmten Körperregionen oder in bestimmten Teilen des Haares das schwarze Pigment durch gelbes ersetzt, sodaß eine Schutztracht zustandekommt. Diese Wirkung wird nach DANNEELS Untersuchung durch eine gelbe Binde im ansonsten schwarzen Haar bedingt, die von dorsal nach ventral an Breite zunimmt und schließlich an der Bauchseite häufig sich über das ganze Haar erstreckt. Die einfache, von einigen dominanten Faktoren abhängige Type der Wildfellfarbe wird durch eine große Zahl häufig rezessiver Mutationen modifiziert, wodurch die Vielzahl der Farbvarietäten der domesti-

zierten Säuger zustande kommt. Die häufigsten auftretenden Mutationen sind, nach der Häufigkeit des Vorkommens geordnet, folgende:

1. A (C = colour) zu a (c): Albinismus.
2. G (A = Agouti) zu g (a):
aaBCE; einheitlich schwarz, Verlust der Wildfarbe.
3. C (B) zu c (b): Wechsel von schwarz zu braun.
4. B (E = extended) zu b (e):

die gleichmäßige Verteilung wird eingeschränkt und an den Flecken ersetzt ein gelbrotes Pigment das schwarze oder braune.

Es ist leicht einzusehen, daß schon mit diesen wenigen angeführten Mutationen sich eine große Zahl möglicher Kombinationen zusammenstellen lassen. Im Hinblick auf die Frage des Melanismus ist es interessant, daß sowohl weiße als auch schwarze Haarfärbung sich rezessiv oder dominant vererben kann. So kann Schwarzfärbung durch den homozygoten, rezessiven Faktor g (G = Agouti) oder durch eine dominante Mutante von B bedingt sein (b. Nagern, Hunden, Katzen und vermutlich auch bei Pferden). Auch für die weiße Haarfarbe der Pferde sind eine ganze Reihe solcher Fälle bekannt (CASTLE 1954).

Diese Erscheinung ist übrigens nicht auf die Säuger beschränkt, z. B. wird auch für eine rote Form von *Armadillidium vulgare* angegeben, daß sie entweder auf einem dominanten oder rezessiven Faktor beruhen kann (HOWARD 1953).

2. „Ort“ der Genwirkung.

Die spezialisierte Tätigkeit der Melanozyten einerseits und ihr Reaktionsvermögen andererseits ermöglichen es, in verhältnismäßig vielen Fällen festzustellen, wo die Tätigkeit der Gene ansetzt. Dabei zeigt sich, daß manche Gene bestimmte enzymatische Schritte der Melanogenese kontrollieren, andere über das Milieu wirken (BILLINGHAM und SILVERS 1960). Dies sei an einigen Beispielen erläutert.

Wie schon seit 1915 bekannt ist, hängt die Schwarzfärbung der Körperspitzen des Russen- oder Himalaja-Kaninchens von der Hauttemperatur zur Zeit der Haarentwicklung ab, und zwar beträgt die kritische Hauttemperatur bei a^na -Schwarzrussen 31° und für a^na -Schwarzrussen 33° . In eingehenden Versuchen stellte sich heraus, daß die Gene der A-Serie die Menge des in der Zeiteinheit der Unterkühlungsphase gebildeten Fermentes kontrollieren. Sie wirken aber nicht auf die Fermentbildung selbst, sondern auf eine Vorstufe ein (DANNEEL 1941). Durch Bestrahlungsausfälle und nachfolgende histologische Prüfung ergab sich, daß die Scheckungsgene S/s, k/K, und X/x der Kaninchen (deutsche Nomenklatur) die Bildung einer Präsubstanz im Bereich des Golgifeldes beeinflussen (DANNEEL 1941).

Bei Mäusen ist außer bei Albinos die genetisch kontrollierte Melaninverminderung nicht auf verminderte Enzymaktivität, sondern auf endogene Substratbegrenzung (bb) oder reduzierte Wirksamkeit der melanogenen Endprozesse (pp und dd; amerik. Nomenklatur) zurückzuführen (FOSTER 1959).

Die Untersuchung der Haarfollikel erblich bedingter weißer Flecken bei Mäusen gibt ein Beispiel für Genwirkung auf die Umgebung von Melanozyten. Die weißen Flecken, die von sieben Genen (bt, Sp, va, s, f, Mi^{wh}, w,) hervorgebracht werden, zeigen immer dasselbe Bild, nämlich völliges Fehlen von Melanozyten. Die hemmenden Einflüsse der Umgebung sind hier so stark, daß Melanozyten völlig unterdrückt werden. Im Gegensatz dazu enthalten die Haarzwiebeln von Albinos bei Mäusen und Meerschweinchen amelanotische Melanozyten (SILVERS 1960).

Umgekehrt können Farbgene auch ganz andere Prozesse beeinflussen, z. B. manche Farbgene von Schwertfisch-Platy-Hybriden als relative Geschlechtsrealisatoren, wenn mindestens ein Chromosomensatz vom Schwertfisch stammt. Einer der Faktoren für „schwarz“ verhindert die geschlechtliche Ausdifferenzierung ganz oder erlaubt nur eine verspätete männliche Differenzierung (KOSSWIG 1929, 1933).

3. Melanismen.

Dunkle bis schwarze Mutanten kommen in allen Tiergruppen vor, welche überhaupt dunkle Pigmente ausbilden, so bei Spinnen, Insekten, Mollusken und allen Wirbeltieren. Eine sorgfältig zusammengestellte Übersicht und Diskussion der mit dem örtlich gehäuften Vorkommen zusammenhängenden Fragen gibt REINIG (1937).

In diesem Kapitel werden nur einige Beispiele für die Genetik angeführt. Eine verhältnismäßig große Zahl erblicher Melanismen ist auf ein einziges mutiertes Gen zurückzuführen, wobei dieses Gen sich dominant oder rezessiv gegenüber der Ausgangsform verhalten kann, wie es schon für die Säuger erwähnt wurde. Ein weiteres Beispiel liefert Ptychopoda seriata, bei der KÜHN und ENGELHARDT (1943) sowohl eine dominante als auch eine rezessive Mutante beschrieben haben. Beide Mutanten vermehren die Zahl der dunklen Schuppen und können sich sogar gegenseitig verstärken.

Es sind aber auch komplizierte Erbgänge bekannt. So dürfte nach den Untersuchungen GOLDSCHMIDTs die „Verdunkelungsreihe“ bei *Lymantria monacha* auf dem Zusammenwirken eines geschlechtsgebundenen und zweier autosomaler Faktoren beruhen. Auch beim Bärenspinner *Spilosoma lubricipeda* ist der Erbgang der dunklen Formen kompliziert (GOLDSCHMIDT 1924).

Die Frage nach dem gehäuften Vorkommen melanistischer Formen und nach dem Industriemelanismus wird im Kapitel IV noch gestreift.

B) Physiologische Analysen.

Die Pigmentzellen stehen hinsichtlich ihrer Wanderung, Verteilung, Musterbildung, morphologischen Ausdifferenzierung und Melaninproduktion unter einer großen Zahl von Einflüssen. Im Hinblick auf einige Fragen, z. B. die erhöhte Vitalität melanistischer Formen, ist es notwendig, auf die Einflüsse des umliegenden Gewebes, die gegenseitigen Einflüsse der Pigmentzellen, die Hormone, und die Außenfaktoren näher einzugehen.

1. Umliegendes Gewebe.

Die Einwirkungen des umgebenden Gewebes auf die Pigmentzellen wurden an Amphibien, insbesondere an amerikanischen Salamandern, eingehend experimentell untersucht.

Das Gewebe kann primär die Wanderung der Propigmentzellen behindern, wie es beim weißen Axolotl der Fall ist (DALTON 1950). Ferner zeigte sich, daß es das umliegende Gewebe ist, welches bestimmt, ob die Pigmentzellen sich differenzieren und Pigment erzeugen können.

Die Art der Chromoblasten ist schon im Neuralkamm festgelegt und ändert sich nicht mehr. Sie vermögen sich zu differenzieren, wo es die Umgebung erlaubt (LEHMAN und YOUNGS 1959).

Unterschiedliche, die Pigmentierung fördernde bzw. hemmende Regionen des Rumpfes sind dafür verantwortlich, welche Typen von Farbzellen (Melano-, Guano- oder Xanthophoren) sich in den jeweiligen Regionen differenzieren. In bestimmten Entwicklungsstadien hemmen verschiedene Hautabschnitte ganz bestimmte Typen oder fördern sie; die jeweils sichtbaren Pigmentzellen sind also der Ausdruck eines Gleichgewichtes (LEHMANN 1953, DALTON und KRASSNER 1956). Bis zum Schwanzknospenstadium verhalten sich die oberflächlichen Gewebe einer Reihe von untersuchten Amblystoma-Arten gleichförmig, dann treten irreversible Differenzen auf, sodaß in einer Region eine bestimmte Art von Pigmentsynthese allein möglich ist (LEHMAN und YOUNGS 1959).

Der Einfluß des Gewebes, ob überhaupt Pigment gebildet wird oder nicht, wurde auch für Vögel (WILLIER und RAWLES, zit. b. LUBNOW 1957, WENDT 1958, COHEN 1959) und Säuger (MARKERT und SILVERS 1956) bestätigt.

Die Frage nach der Natur der hemmenden und fördernden Substanzen wurde bisher nur in einigen Fällen beantwortet. Als Hemmstoffe dürften meist Stoffe mit SH-Gruppen wirken, welche das gebildete Dopachinon wieder zu Dopa konvertieren (s. auch „Außenfaktoren“).

Allgemein beeinflussen die Redoxpotentiale anderer im System anwesender Substanzen die Oxydation von Tyrosin (FRIGGE 1940, zit. b. FOX 1953).

2. Gegenseitige Beeinflussung.

Die Verteilung der Chromatophoren im Großen ist durch regionale Unterschiede der Gewebe in vielen Fällen bedingt, die Einzelheiten der Muster aber entstehen wenigstens teilweise durch Wechselwirkungen der einzelnen Chromatophorentypen, was ebenfalls an Amphibien näher untersucht wurde.

Beschickt man dünne, mit Cölomflüssigkeit gefüllte Glaskapillaren mit (Amphibien-) Melanoblasten, so differenzieren sich diese ohne Ortsbewegung; nur wenn zwei oder mehrere dicht beisammen liegen, bewegen sie sich voneinander weg. Dabei dürften sie sich längs eines von ihnen ausgehenden stofflichen Gefälles bewegen.

Auch Transplantationen zwischen verschiedenen Amblystoma-Arten zeigen, daß sich die Pigmentzellen gegenseitig hemmen können (TWITTY

1953, NIU 1959). Die Begriffe „limitierender Faktor“, „Populationsdruck“ und „Territorialität“ lassen sich auch für die Musterbildung der Amphibien anwenden (LEHMAN und YOUNGS 1959).

Auf gegenseitigen Einfluß geht wohl auch die Erscheinung zurück, daß bei in vitro-Kulturen von Mäusehaut die Melaninbildung in dichten Populationen rascher vor sich geht als in dünnen (FOSTER und Mtb. 1956).

3. Hormone.

Die Hormone üben einen tiefgehenden Einfluß auf die Pigmentierung aus, besonders über die Bedeutung der Hypophyse wurde viel gearbeitet, weshalb dieser Abschnitt den größten Raum einnehmen wird.

a) Hypophyse.

Zwei Hormone der Hypophyse betreffen unmittelbar die Melanozyten, nämlich Melanotropin und Corticotropin. Daneben ist es aber wahrscheinlich, daß die Hypophyse infolge ihrer zentralen Stelle im System der hormonalen Regulation auch indirekt über andere Drüsen die Pigmentierung beeinflusst.

Melanotropin (= Intermedin = melanozytenstimulierendes Hormon = MSH) ist ein Hormon oder besser eine Gruppe von Hormonen des Hypophysenmittellappens. Es handelt sich um Peptide, deren Struktur bekannt ist.

Man unterscheidet ein α - und β -MSH, außerdem variiert die Struktur bei Melanotropinen verschiedener Herkunft etwas (DIXON und LI 1960, GESCHWIND 1960).

Bei Fischen, Amphibien und manchen Reptilien, welche zu einem physiologischen Farbwechsel, also zu wechselnder Verteilung der Pigmentgranula innerhalb der Chromatophoren, befähigt sind, bewirkt Melanotropin die Dispersion des Melanin und damit Verdunkelung. In welchem Ausmaß es an der Differenzierung der Melanozyten und an der Melaninsynthese beteiligt ist und welche Rolle es bei den Säugern spielt, ist nicht vollständig geklärt.

Corticotropin (= Adrenocorticotropes Hormon = ACTH) entsteht im Hypophysenvorderlappen. Es ist ein aus 39 Aminosäuren bestehendes Peptid, das bei verschiedener Herkunft wie das Melanotropin leichte Veränderungen aufweist. Die Sequenz ist bei Melanotropin und Corticotropin über weite Strecken dieselbe, was im Hinblick auf die Bedeutung des Corticotropin wichtig ist.

Corticotropin wirkt in erster Linie auf die Nebennierenrinde, wo es die Ausschüttung der Nebennierenrindenhormone (Corticosteroide) veranlaßt, welche ihrerseits wichtige biologische Funktionen, unter anderem den Na-Haushalt kontrollieren. Der Verlauf ist dabei der, daß bestimmte Zentren des Zwischenhirns ein Neurosekret bilden, das über die Nervenbahn in den Vorderlappen gelangt und die ACTH-Ausschüttung anregt. Daraufhin schüttet die Nebennierenrinde Corticosteroide aus, welche ihrerseits im Sinne einer Rückkoppelung die Corticotropin-Ausschüttung der Hypophyse hemmen.

Bei besonderen Belastungen (Kältereize, Wundsetzung . .), welche als

„Stress“ zusammengefaßt werden, wird vermehrt Corticotropin und damit auch mehr Corticoide produziert (KARLSON 1961).

Über den Zusammenhang zwischen Corticotropin und Melanozyten fand CHAVIN (1960), daß bei Stresssetzung (z. B. Erhöhung der Salinität auf 0,7% NaCl oder Injektion von Parabenzochinon) rote Goldfische, deren Haut keinerlei Melanophoren enthält, zur Ausbildung von Melanophoren veranlaßt werden können, wenn die Hypophyse nicht entfernt wurde. Während nun Thyreotropin, Gonadotropin, Thyroxin, Gonadensteroid, Adrenocorticoide, Adrenalin und auch Melanotropin beim hypophysektomierten Goldfisch im Anschluß an einen Stress keine Melanogenese (gemeint ist Differenzierung von Melanozyten und Bildung von Melanin) hervorbringen, zeigt Corticotropin sowohl beim intakten als auch beim hypophysektomierten Tier diesen Effekt. Hypophysektomie grauer und schwarzer Goldfische läßt einen Großteil der Melanophoren degenerieren. Durch Exstirpation der Pars intermedia beziehungsweise der Pars tuberalis und distalis allein, außerdem durch Prüfung der Extrakte der drei Hypophysenlappen und durch Prüfung der Melanotropin- und Corticotropin-Wirkung auf Goldfischgewebekulturen ließ sich das Ergebnis bestätigen, daß Corticotropin der entscheidende Faktor für die Differenzierung der Zellen und die Melaninsynthese ist, wogegen Melanotropin nur beim physiologischen Farbwechsel der grauen Goldfische wirkt und vielleicht die Corticotropinwirkung unterstützt (CHAVIN 1959, HU und CHAVIN 1960, MISHIMA und CHAVIN 1960).

In teilweisem Gegensatz dazu stehen die Untersuchungen von KOSTO und Mtb. (1959). Bei *Fundulus heteroclitus* regt nach dieser Untersuchung Melanotropin die Proliferation der Melanozyten an, Corticotropin aber wirkt nur leicht stimulierend auf sie. Prolactin fördert die Melaninsynthese und die Wirkung von Melanotropin und Corticotropin.

Vielleicht erklären sich diese abweichenden Ergebnisse zum Teil durch verschiedene Herkunft und verschiedenen Reinheitsgrad der verwendeten Hormone.

Bei *Rana tigrina* erzielten KARKUN und MUKERJI (1953) durch Melanotropinjektionen nicht nur eine Dispersion, sondern auch gesteigerte Melaninsynthese.

Am Unterschied zwischen schwarzen und weißen Axolotln ist die Hypophyse ebenfalls maßgeblich beteiligt. Durch Hypophysektomie oder Einpflanzung der Hypophyse der anderen Genotype lassen sich gegenseitige Annäherungen der Färbungen erzielen (DALTON 1956, DALTON und KRASSNER 1959).

Embryonen von *Amblystoma maculatum* mit 2, 1 oder 0 Hypophysen zeigen Überexpansion bzw. dauernde Kontraktion, außerdem hängt die Melanophorenzahl direkt mit der Hypophysenaktivität zusammen, wobei die dermalen Melanophoren stärker abhängig sind als die epidermalen (BRICK 1960).

Die Einwirkung von Melanotropin und Corticotropin auf die Melanozyten bei Vögeln und Säugern ist noch nicht geklärt. Melanotropin könnte an der Bewegung des Retinapigments beteiligt sein, doch ist dies umstritten (BUDDENBROCK 1950, KARLSON 1961).

Beim Menschen ruft Melanotropin, intramuskulär oder intravenös injiziert, ein Dunkeln der Haut ähnlich wie bei Unterfunktion der Nebennierenrinde und bei manchen Fällen von Hypophysentumor hervor, und zwar dürfte Dispersion und Neubildung vorliegen (LERNER und Mtb. 1953, LEE und LERNER 1959).

Bei der Verabreichung von Corticotropin wurde beim Menschen ebenfalls Hyperpigmentierung beobachtet, doch nimmt diese Wirkung mit zunehmender Reinheit der Corticotropin-Präparate immer mehr ab, sodaß sie auf Melanotropin-Beimengung zurückzuführen sein wird (LERNER und MCGUIRE 1961).

b) Epiphyse.

Melatonin, ein Tryptophanderivat, kommt in der Epiphyse in hoher Konzentration vor. Melatonin bewirkt die Aufhellung der Amphibienhaut, es ist hier melanophorenkontrahierendes Prinzip und somit Gegenspieler des Melanotropin. Über sonstige physiologische Wirkungen der erst kürzlich isolierten Substanz ist noch wenig bekannt (WRIGHT und LERNER 1960, KARLSON 1961).

c) Schilddrüse.

Thyroxin hängt eng mit der Häutung der Amphibien und Reptilien, der Mauser der Vögel und dem Haarwechsel der Säuger zusammen, wobei auch die Stärke und der zeitliche Rhythmus der Melaninproduktion mit beeinflußt wird. Durch Verabreichung von Thyroxin und Sexualhormonen ließ sich zeigen, daß das Prachtgefieder der Vögel teils von einem Gleichgewicht zwischen Gonadenhormonen und Thyroxin abhängt. Bei Überdosierung kann auch vollständige Depigmentierung oder sonst eine Störung eintreten (BUDDENBROCK IV, 48), wie überhaupt geringe Mengen Schilddrüse, an Hühner verfüttert, das gebildete Melanin vermehren, während hohe Dosen die Menge des Melanin vermindern (ERHARD 1929). Durch schwächere, aber im Abstand von mehreren Tagen wiederholte Thyroxinjektionen zur Zeit der Federbildung konnten bei Hühnern ziemlich komplizierte Querstreifungen der Federn erzielt werden, die anzeigen, daß verschiedene Regionen des Federkragens mit verschiedener Schwelle auf die Hormongaben reagieren (LILLIE und JUHN 1932, zit. n. HENKE 1935).

d) Nebennierenrinde.

Die Nebennierenrindenhormone (Corticoide) sind in ihrer Struktur den Sexualhormonen sehr ähnlich, teils lassen sich auch direkt Gonadenhormone in der Nebennierenrinde nachweisen (BUDDENBROCK IV, 177). Eine Bedeutung der Corticoide für die Pigmentierung wurde schon im Zusammenhang mit dem Corticotropin besprochen.

Die mit verschiedenen Mitteln hervorgerufene Dispersion der Froschmelanophoren (*Rana pipiens*) kann (unter anderem) durch Hydrocortison rückgängig gemacht werden, doch bedeutet dies bei der großen Empfindlichkeit und der geringen Spezifität dieser Reaktion nicht viel (WRIGHT und LERNER 1960).

Bei der Ratte wiesen HUNDLEY und ING (1951) eine Rolle der Nebennierenrinde bei der Regulation des Haarwachstums und der Melaninbildung nach.

Wichtig ist im Hinblick auf Pigmentierungsanomalien bei Avitaminosen, daß Beziehungen zwischen Nebennierenrinde und Vitamin B₂ und C bestehen (Vitamin C ist am Aufbau der Corticoide beteiligt) (BUDDENBROCK IV, 181).

e) Nebennierenmark.

Adrenalin bzw. Noradrenalin (amerikanisch Epinephrin und Norepinephrin), die Hormone des Nebennierenmarks, sind ebenso wie das Thyroxin Tyrosinderivate (Tyrosin — Dopa — Dopamin — Noradrenalin — Adrenalin). Beide sind o-Diphenole.

Künstlich zugeführtes Adrenalin wirkt bei Fischen, Amphibien und Reptilien stark melanophorenkontrahierend, die Frage ist lediglich, wie weit es am normalen Farbwechsel regulierend beteiligt ist. Bei Reptilien ist es sicher ein wichtiges kontrahierendes Agens, bei Fischen und Amphibien vermutlich zumindest beteiligt (PARKER 1948, BUDDENBROCK IV, 144). Bei den sympathisch innervierten Melanophoren wird Noradrenalin bei der Übertragung des Nervenreizes abgeschieden (KARLSON 1961). Bemerkenswert ist, daß auch die Melanozyten aus Mäusehaut und Mäusmelanomen in vitro auf Adrenalin-Zusatz eine Verkleinerung des pigmentierten Bereiches um 50—80% durch Wanderung der Pigmentgranula zeigen (STUBBLEFIELD und Mtb. 1957).

f) Gonaden.

Die bedeutsame Einwirkung der Sexualhormone auf die Ausbildung der Farbkleider, insbesondere der „Prachtkleider“, wurde in zahlreichen Kastrationsversuchen offenbar. Neben diesen komplizierten, im einzelnen schwer verfolgbaren Wirkungen wurden auch direkte Einflüsse von Gonadenhormonen auf die Melanozyten gefunden. Progesteron z. B. läßt nicht nur die Melanozyten des Frosches, sondern wahrscheinlich auch die des Menschen dunkler werden (LERNER und Mtb. 1954).

Testosteron und Östrogene bewirken bei gonadektomierten Meer-schweinchen Zunahme des Melanins an den Fußsohlen bzw. an allen Stellen der Haut (BISCHITZ und SNELL 1959, SNELL und BISCHITZ 1960).

4. Nervöse Einflüsse, physiologischer Farbwechsel.

Im Anschluß an die Hormone ist es vielleicht günstig, einen knappen Überblick über das Gebiet des physiologischen Farbwechsels zu geben, weil dadurch die Beteiligung des Nervensystems aufgezeigt und die Bedeutung der hormonalen Steuerung der Melanophoren auch bei Nichtwirbeltieren sichtbar wird.

Ein umfangreicher Überblick über die Literatur von 1910 bis 1943 findet sich bei PARKER (1948), dem die Grundzüge dieses Kapitels entnommen sind. Die Literatur von 1943 bis 1963, besonders den Farbwechsel der Krebse, findet man bei FINGERMAN (1963). Dazu kommen noch die Arbeiten von F. A. BROWN jr. (1962) und WARING (1963).

Gut ausgebildete Chromatophoren und -Systeme kommen nur bei Crustaceen, Cephalopoden und den wechselwarmen Wirbeltieren vor. Vereinzelt zeigen auch Anneliden (*Glossosiphonia*), Gastropoden (*Limax*) und Insekten (*Carausius*, *Corethra*-Larve) einen physiologischen Farbwechsel.

Die Stimulation der Chromatophoren kann direkt (durch Licht und Wärme) oder indirekt auf nervösem oder hormonalem Weg erfolgen. Der letztgenannte Unterschied ist insofern nicht so tiefgreifend, als die Nervenendigungen Adrenalin bzw. Acetylcholin bei der Übertragung abgeben.

Crustaceen: Echte Chromatophoren kommen bei den Entomostraca nicht vor, sondern nur bei den Malacostraca; am höchsten entwickelt sind sie bei den Decapoda. Die Chromatophoren liegen entweder unmittelbar unter der Hypodermis oder tiefer. Mehrere Chromatophoren mit verschiedener Farbe können sich zu sogenannten Chromatosomen zusammenschließen, wobei sie aber weiterhin weitgehend unabhängig voneinander auf ihre spezifischen Hormone reagieren. Die Form ist stark dendritisch und gleicht in dieser Hinsicht der der Wirbeltiere. Die Steuerung der Chromatophoren erfolgt bei den Crustaceen rein hormonal. Dabei kann dasselbe Agens auf verschiedene Melanophoren entgegengesetzt wirken (z. B. Augensteilextrakt wirkt bei *Crangon* konzentrierend, bei *Uca* expandierend). Nach derartigen Differenzen unterscheidet man verschiedene Typen des Farbwechsels (Krabentyp, Garneelentyp...). Als Quellen der Hormone wurden vor allem Teile des Zentralnervensystems festgestellt, doch bestehen auch hier Unterschiede (FINGERMAN 1956, OGURO 1959, FINGERMAN 1963).

Der Farbwechsel erfolgt adaptiv (nach der Farbe und Helligkeit des Untergrundes) und rhythmisch (Tages- und Gezeitenrhythmus).

Cephalopoda: Die Chromatophoren der Cephalopoda liegen nie in der Epidermis, sondern stets tiefer. Ihre Größe wechselt stark, bei *Sepiolo* und *Argonauta* können sie mit freiem Auge wahrgenommen werden.

Die Chromatophoren sind sphärische Körper, umgeben von einer hochelastischen Membran. Im Inneren enthalten sie neben dem Zellkern zahlreiche schwarze, orange-gelbe oder gelbe Pigmentkörner. Am Äquator setzen radial glatte Muskelfasern an, welche ins Nachbargewebe reichen und bei Kontraktion die Pigmentzelle zu einer flachen Scheibe dehnen. Die Steuerung erfolgt rein nervös, wobei sehr komplizierte Schaltsysteme zugrundeliegen. Erstaunlicherweise sind auch die Chromatophoren mancher Pteropoda (*Cymbulia*, *Thiedemannia*) Säckchen mit einem Kranz von Muskelfasern, sehr ähnlich denen der Cephalopoda (PARKER 1948).

Vertebrata: Obwohl längst nicht alle Fragen um den physiologischen Farbwechsel der Wirbeltiere geklärt sind, soll hier auf die hormonale Steuerung nicht mehr eingegangen werden, da das wichtigste schon bei den einzelnen Hormonen erwähnt wurde. Die Chromatophoren können sympathisch und parasympathisch innerviert sein. Dabei ergibt sich folgendes Bild:

doppelt innerviert: Knochenfische, ev. Chamäleon;

einfach innerviert: *Mustelus*, *Phrynosoma* (?);

nicht innerviert: *Cyclostomata*, viele Elasmobranchier, Amphibien, einige Eidechsen (z. B. *Anolis*).

Zur Frage, wie die wechselnde Verteilung der Pigmentgranula zustandekommt, ist schon seit langem bekannt, daß das Verhältnis Na : K : Ca entscheidend ist (ERHARD 1929). KINOSITA maß mit Hilfe von Mikroelektroden die Potentialdifferenz zwischen dem Zentrum der Melanophoren von *Oryzias latipes* und den Zellausläufern. Im expandierten Zustand ist das Zentrum um 3 mV negativer als ein Zellausläufer, im kontrahierten Zustand (KCl) sind jedoch die Fortsätze um 14 mV negativer als das Zentrum. Bei angelegter Gleichspannung wandern die Pigmentgranula an die Anode, sie sind also negativ geladen. Dies legt die Annahme nahe, daß die Wanderung in erster Linie durch eine Änderung der Ladungsverteilung hervorgerufen wird (KINOSITA 1953).

Die Studien NOVALES' an isolierten Hautstücken von *Rana*, *Anolis* und an Teleostierschuppen fügen sich dieser Ansicht ein. Für die Expansion, wie sie durch Melanotropin und (bei Teleostierschuppen) durch Acetylcholin hervorgerufen wird, ist die Anwesenheit von Na⁺ im umgebenden Medium unbedingt notwendig. Es kann auch nicht durch andere Ionen ersetzt werden (Coffein und Aminophyllin u. a. bewirken auch im Na-freien Medium Expansion).

Für die Adrenalin-bedingte Konzentration ist Na nicht nötig, ja diese kann bei Fehlen von Natrium sogar bei hoher Melanotropinkonzentration eintreten. Es liegt nahe, daß Melanotropin und Acetylcholin auf die Permeabilität dahingehend einwirken, daß Na in die Zelle eintritt, und daß die Melaninexpansion eine sekundäre Folge des Eintritts von Na ist (NOVALES 1959, NOVALES und GRATZER 1960, NOVALES und Mtb. 1960, WRIGHT und LERNER 1960). — Eine gegensätzliche Ansicht wie Kinositas bezüglich der Wanderung der Granula vertreten FALK & RHODIN (1957, zit. n. FINGERMAN 1963): Sie fanden elektronenmikroskopisch bei den Melanophoren von *Lebistes reticulatus* (Teleost.) eine äußere und innere Melanophorenmembran und dazwischen fibrilläre Elemente. Der Abstand der beiden Membranen wechselt je nach dem Expansionszustand, woraus die Autoren schließen, daß die Kontraktion der Fibrillen und die damit verbundene Änderung der inneren Membran für die Wanderung der Granula verantwortlich sind.

5. Äußere Einflüsse.

Die Einflüsse verschiedener Außenfaktoren, z. B. Temperatur, Feuchtigkeit, Licht u. a. wurden besonders an Insekten reichlich studiert. Infolge der vielfältigen Einflüsse, welchen die Pigmentzellen innerhalb des Körpers ausgesetzt sind, ist es nicht verwunderlich, daß die verschiedensten Abhängigkeiten der Pigmentierung festgestellt wurden. „Alter, Geschlecht, Krankheit, Ernährungszustand, Häutung, Umgebung, Jahreszeit, Tageszeit, Sexualleben, Erregbarkeit, physische Zustände, Vererbung, Schlaf, Wärme, Kälte, Schock, Feuchtigkeit, Trockenheit ... beeinflussen die Pigmentierung“ (ERHARD 1929).

Als Beispiele seien einige Einflüsse des Lichtes angeführt.

Die Melanophoren der niederen Wirbeltiere vermögen direkt auf Lichtreize zu reagieren (PARKER 1948; VAN DER LEK und Mtb. 1958).

Die Steuerung der Adaptation im Rahmen des physiologischen Farbwechsels wurde im Kapitel Hormone erwähnt. Dazu kommt aber in vielen Fällen noch ein morphologischer Farbwechsel, das heißt eine Zunahme der Granula und der Pigmentzellen mit mehr permanentem Charakter. So wurde für Fische und Amphibien nachgewiesen, daß bei längerer Haltung auf hellem bzw. dunklem Untergrund sich die Melanophorenzahlen ändern. Werden dann dunkelgehaltene Tiere in helle Behälter umgesetzt, degeneriert ein Teil der Melanophoren, während bei „Hell-Dunkel-Umsetzung“ sich neue Melanophoren differenzieren (VILTER 1931, DAWES 1941, SUMNER und WELLS 1933, alle zit. n. FOX 1953).

Die Säugerhaut enthält Hemmstoffe, welche die Melaninbildung hemmen, und zwar sind es Sulfhydrylgruppen, die diesen Effekt bedingen. Die pigmentierende Wirkung der UV-Strahlen beruht darauf, daß der SH-Gehalt der Epidermis herabgesetzt wird (FLESH und ROTHMAN 1949). Allerdings dürfte dabei eine endokrine Kontrolle mitspielen, weil Kastraten einen Sonnenbrand statt einer Bräune bekommen, was durch Testosteroninjektionen nach der Bestrahlung verhindert werden kann (COWDRY 1944, zit. n. FOX 1953).

Auf einem ähnlichen Einfluß wie dem der UV-Strahlen dürfte die Wirkung schwach dosierter Röntgen und γ -Strahlen beruhen, welche auch eine vermehrte Melaninbildung hervorbringen (QUEVEDO und GRAHN 1958, PINKUS und Mtb. 1959).

Sonderbarerweise führt nach NEUNZIG (1930) bei Vögeln Mangel an UV-Strahlen in manchen Fällen zu Verdunklung des Gefieders.

IV. Die Rolle der Melanine im Organismus.

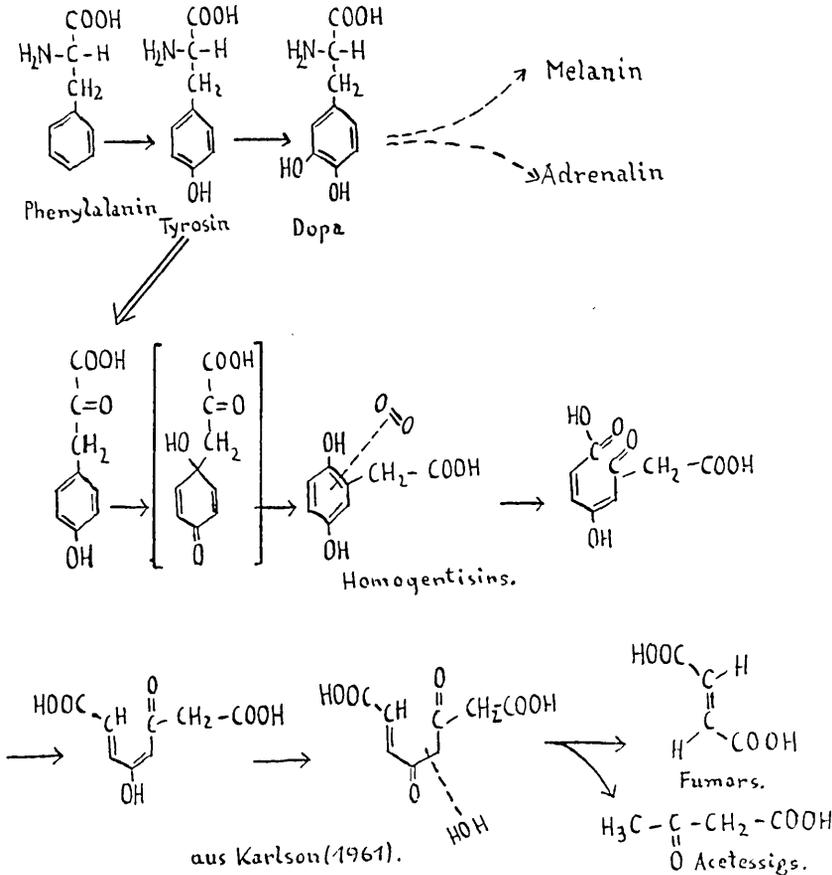
Ihre biologische Bedeutung haben die Melanine sicher in erster Linie als Farben, sei es in der Auseinandersetzung mit Feinden (Tarnfarben . . .), sei es im sozialen Kontakt mit Artgenossen (Auslöser . . .). Auch die komplizierte Erscheinung des physiologischen Farbwechsels bekräftigt diese Auffassung. In manchen Fällen haben die Melanine auch eine Funktion als Strahlenschutz, so z. B. die Pigmentierung über dem Gehirn vieler juveniler Oberflächenfische (*Epiplatys*, *Aplocheilus*, *Toxotes*) (LÜLING 1958), ebenso in der Haut des Menschen, wie die Erscheinung des Sonnenbrandes zeigt. In allen Stämmen des Tierreiches wirken Pigmente bei der Abschirmung der Lichtsinnesorgane, wobei die Pigmentwanderung, wie sie bei Mollusken, Arthropoden und Wirbeltieren vorkommt, die Rolle der Pigmente unterstreicht (PARKER 1932, AUTRUM 1961). Schließlich spielen die Melanine bei der Regulation der Körpertemperatur eine wichtige Rolle.

Hier soll aber nicht auf die ökologische Seite der Pigmentierung eingegangen werden, sondern auf die physiologische, wie sie durch die Schlagworte „Stoffwechselabfälle“, „Degenerationspigment“ u. a. umrissen wird.

A) Stoffwechselabfälle.

Die Melanine werden häufig als Abfallprodukte des Stoffwechsels angesehen, die erst sekundär eine biologische Bedeutung gewinnen. So schreibt WIGGLESWORTH (1934), ein Gesichtspunkt der Melaninbildung sei, daß sie

einen exkretorischen Mechanismus darstellt, durch den toxische Phenole, die beim Stoffwechsel entstehen, unschädlich gemacht werden. Es ist daher nötig, den normalen Abbau von Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan zu betrachten. Phenylalanin wird durch eine Oxygenase in Tyrosin umgewandelt, indem eine OH-Gruppe in p-Stellung in den Benzolring eingeführt wird. Das Tyrosin kann aber auch direkt aus den Proteinen der Nahrung stammen. Der quantitativ wichtige Abbau führt über Homogentisinsäure und Fumarylacessigsäure zu Acetessigsäure und Fumarsäure; daneben zu Melaninen, Thyroxin und Adrenalin, doch hat die Melaninbildung für den Tyrosinabbau quantitativ keine Bedeutung (KARLSON 1961).



Beim Tryptophanabbau wird als erster Schritt der Indolring enzymatisch aufgebrochen. Ein Weg führt zur Bildung von Nicotinsäure, doch dürften noch andere, quantitativ wichtige Möglichkeiten vorhanden sein (KARLSON).

Die Darmbakterien bauen die Seitenkette ab, wodurch Indol und Skatol (Methylindol) entstehen. Diese sind beide schwach toxisch. Sie werden mit den Fäces ausgeschieden oder in den Körper aufgenommen und zu Indoxyl bzw. Skatoxyl oxydiert. Weiter werden sie durch Verbindung mit Schwefel- oder Glucuronsäure entgiftet (K-Indoxyl-Sulfat = Indican im Harn). Sie können auch durch zusätzliche Oxydation zu Melaninvorstufen umgewandelt werden (FOX 1953). MATSUMOTU (1960) fand bestätigend dazu, daß Indoxyl in vitro durch Rattenlebermitochondrien in Anwesenheit von Ascorbinsäure unter bestimmten Bedingungen in Dihydroxyindol umgewandelt werden kann, doch ist dieser Weg kaum bedeutsam.

Erwägt man, daß Tyrosin eine noch relativ energiereiche Verbindung darstellt und daß es daher normal auch weiter abgebaut wird, und daß andererseits ein eigenes Enzym notwendig ist, um über Dopa und Dopachinon Melanin zu erzeugen, so scheint mir die „Entgiftungsfunktion“ nicht ernstlich bedeutend.

B) Härtungspigmente.

Bezüglich der Arthropodencuticula wurde schon auf Seite 26 ausgeführt, daß die Härtung ein von der Melaninbildung unabhängiger Prozeß ist. Eine geringe festigende Eigenschaft könnten die Melanine durch ihre Bindungen an Proteine haben, doch bleibt abzuwarten, wie sich die Frage der Melanine in der Insektencuticula weiter entwickeln wird.

Auch für den Fall, daß die Melanine keinerlei härtenden Einfluß auf die Arthropodencuticula haben, mögen sie immerhin die Permeabilität der Cuticula beeinflussen. KALMUS prüfte die Trockenresistenz verschieden heller bzw. dunkler *Drosophilastämme* und fand, daß in gesättigter Luft helle und dunkle Tiere gleichen Wasserverlust erleiden, daß dagegen in trockener Luft, vermutlich als Folge von Permeabilitätsänderungen der Cuticulae, die hellen Fliegen wesentlich erhöhten Wasserverlust haben (KALMUS 1942).

Bei den Vögeln fällt es auf, daß die Schwungfedern häufig dunkler als das übrige Gefieder sind. Ob dies mit der mechanischen Festigkeit der Feder zusammenhängt oder nicht, ist meines Wissens nicht entschieden. LAXER und WHEWELL (1955, zit. n. FOX & VEVERS 1960) stellten fest, daß dunkle Wolle mechanisch widerstandsfähiger ist als weiße.

C) Melanisierung.

Nekroseherde im Inneren von Organen werden normalerweise durch Bindegewebe oder Lymphozyten abgekapselt und nach Möglichkeit vollständig resorbiert. Vielfach bleiben verkalkte oder melanierte Reste dauernd zurück. Bei dieser sogenannten Melanisierung abgestorbener Gewebe oder Parasiten werden die Reste von Fremdkörpern oder tote Zellen ganz gleichmäßig mit dem sehr widerstandsfähigen Melanin imprägniert, sofern sie nicht völlig aufgelöst werden konnten. Im melanierten Zustand bleiben gewöhnlich alle Zellstrukturen in typischer Form oft jahrelang erhalten. Offensichtlich handelt es sich dabei um eine Abwehrreaktion mit Hilfe des

unschädlichen, inaktiven und außerordentlich resistenten Melanins (RIES, GERSCH 1953).

Vielleicht hat die Melaninbildung bei Verletzungen von Insekten, welche eintreten kann, wenn das Blut mit seinem Tyrosinase- und Chromogengehalt mit dem Sauerstoff in Berührung kommt, eine ähnliche Schutzfunktion.

Auch die Bedeutung des in verletzten Stellen der Fischhaut in großer Menge auftretenden Melanins läßt sich so erklären. Die Pigmentierung kann so stark sein, daß die ganze Wunde schwarz aussieht, wie es z. B. bei Maulverletzungen von *Hemigrammus ocellifer* regelmäßig der Fall ist. Zustande kommt das Einwandern von neuen Melanoblasten und die intensive Pigmentsynthese vermutlich durch Ausfall von Hemmstoffen oder durch Aktivierung fördernder Faktoren, was durch die weitere Entwicklung gestützt wird. Beim Karpfen nehmen die in großer Zahl in den Narben vorhandenen Melanophoren anfangs am physiologischen Farbwechsel nicht teil und bleiben dauernd expandiert. In älteren Regeneraten finden offenbar regenerierte Nervenfasern wieder Anschluß an die Melanophoren und der physiologische Farbwechsel tritt wieder auf. Die im Überschuß gebildeten schwarzen Pigmentzellen degenerieren schließlich wieder und das überschüssige Pigment wird in „Degenerationszentren“ gesammelt, die makroskopisch als schwarze Punkte sichtbar sind (WUNDER 1950). Es macht ganz den Eindruck, daß allmählich das normale Gleichgewicht zwischen fördernden und hemmenden Faktoren in der Haut wiederhergestellt wird.

D) Degenerations- und Alterspigment.

Unter Umständen kann eine abnorme Bildung von Melaninen als Anzeichen einer Degeneration gewertet werden, und zwar ist diese Erscheinung ebenso wie etwa die Verfettung als Stoffwechselstörung in den Zellen zu deuten oder auf ein mangelndes Funktionieren regulatorischer Mechanismen zurückzuführen. So tritt beim Menschen z. B. im atrophischen Herzmuskel oder in alternden Gehirnzellen eine mit dem Alter zunehmende Beladung mit dunklen Pigmenten auf. In den meisten Fällen dürfte es sich dabei um Fettkörperderivate handeln (= Abnutzungspigment, Lipofuscin), doch kommen auch Melaninkörner, wenn auch seltener, vor (RIES, GERSCH 1953).

Bei Fischen und Molchen stellte REICHENBACH-KLINKE fest, daß Überpigmentierung bei manchen Krankheiten, besonders bei Parasitenbefall und bei einseitiger Ernährung in den meisten Fällen als Anzeichen einer Gewebsdegeneration zu betrachten ist (REICHENBACH-KLINKE 1954, 1956). Er neigt aber zu der Ansicht, daß dem Melanin selbst degenerative Eigenschaften zuzuschreiben seien: es ändere den Stoffhaushalt einseitig ab, was zum Zellabbau oder zur Hypertrophie führe. Diese Meinung kann man jedoch kaum teilen, zumal auch bei den Melanomen das Melanin die Entartung eher hemmt als fördert. Die Deutung als Versagen der normalen Regulation ist wesentlich wahrscheinlicher.

Beim Menschen sind eine Reihe von Pigmentierungsänderungen im Zusammenhang mit Veränderungen im Hormonsystem bekannt, z. B. Überpigmentierung bei der Addison'schen Krankheit (Unterfunktion der Nebennierenrinde), die diese Ansicht auch stützen.

Ernährungsbedingte Störungen können in diesem Zusammenhang ebenfalls genannt werden. Bei körnerfressenden Vögeln, wie Gimpel und Stieglitz, tritt bei einseitiger Ernährung mit ölhaltigen Samen Verdunkelung des Gefieders auf (RENSCH 1925). Gerade hier ist aber zu fragen, ob nicht allgemein die Käfighaltung die Ursache ist (s. Aktivitätspigmente).

Bei Avitaminosen treten unter Umständen auch Pigmentanomalien auf. So lagern die Kücken verschiedenster Hühnerrassen bei Vitamin D-Mangel abnorme Mengen schwarzen Pigments im Gefieder ab. Nach Vitamin D-Zufuhr treten nach wenigen Tagen wieder normal gefärbte Federkiele auf (DECKER und Mc GINNIS 1947, zit. n. FOX 1953). Von weißen Hampshire-Lämmern berichten LIGHT und Mtb. (1952), daß bei Vitamin A- und D-Mangel nach 6 Monaten pigmentierte Haare auftraten. Durch entsprechende Vitamingaben schwand die Pigmentierung in den neugebildeten Haaren wieder. Bei anderen Rassen ließ sich dieses Ergebnis nicht erzielen.

In ihrer Gesamtheit sprechen diese Beispiele im Hinblick auf die „Degenerationspigmente“ für ein Versagen der Regulation und nicht für einen direkten Einfluß des Melanins.

E) Melanome.

Bösartige Wucherungen von Pigmentzellen kommen bei den Wirbeltieren häufig vor, doch sind auch von Insekten (*Drosophila*) Melanome bekannt. Im Zusammenhang mit den erörterten Fragen ist es interessant, ob die Melanine bei der Entartung eine Rolle spielen. Leider ist über den normalen Lebenszyklus der Melanozyten wenig bekannt. Sie sind am Anfang ihrer Wanderung meist rundlich und beginnen meist gleichzeitig mit dem Beginn der Pigmentproduktion die Fortsätze auszubilden. In vitro nimmt die Pigmentbildung allmählich wieder ab, der Pigmentgehalt bleibt jedoch erhalten. Teilweise macht sich eine Rückbildungstendenz der Form bemerkbar. Ihr Endschiedsal ist ungewiß.

Beim Menschen nimmt FUNAN HU (1959) an, daß sie entweder nach außen abgegeben werden oder in die Dermis wandern und dort die dermalen Naevi bilden. Jedenfalls behalten die Melanozyten ein starkes Teilungsvermögen bei. Irispigmentzellen des Hühnchens lassen sich beispielsweise 26 bis 30 Passagen lang züchten (RIES, GERSCH 1953).

FITZPATRIK und KUKITA (1959) studierten den Zusammenhang zwischen Tyrosinase-Aktivität und Teilungen. Im Augenbecher dürften Teilungen nur embryonal stattfinden und auch die Tyrosinase-Aktivität erlischt mit dem sechzehnten Tag der Entwicklung. — In den Haarbulben treten streng kontrolliert zyklische Ausbrüche von Teilungen und Tyrosinase-Aktivität auf, in der Haut werden Teilungen selten beobachtet, die Tyrosinase-Aktivität ist gering. Es ergibt sich das Bild, daß immer am Beginn einer Pigmentbildungsperiode Teilungen auftreten und neue Granula gebildet werden. Mit der zunehmenden Melanisierung der Granula nimmt die Tyrosinase-Aktivität dann ab. Daraus erklärt sich, warum mit zunehmender Zahl der Teilungen, wie sie in der Melanombildung auftreten, auch die Tyrosinase-Aktivität zunimmt.

Jedenfalls scheinen während der amelanotischen Phasen, das heißt während jener Perioden, in welchen wenige oder keine reifen Melaningranula

in den Melanozyten vorhanden sind, Teilungen leichter einzutreten (STARICCO 1960). Die Melanomzellen stellen also gewissermaßen Zellen dar, welche auf einem embryonalen Zustand stehen bleiben. Dies wurde übereinstimmend für Fische und auch für Säuger festgestellt.

Bei den Hybriden mancher Zahnkarpfen ist die Melanom-Bildung genetisch festgelegt, z. B. bei *Xiphophorus helleri* x *Platypoecilus maculatus*-Hybriden. Die zahlreichen Arbeiten auf diesem Gebiet stimmen in den wesentlichen Fragen überein (BREIDER und SCHMIDT 1951, GORDON 1951, 1954, MARCUS und GORDON 1954, GREENBERG und Mtb. 1956, GHIADALLY und GORDON 1957, GORDON und GORDON 1957, GORDON 1959, HUMM und HUMM 1958, 1959). Die Melanomenentwicklung kommt dadurch zustande, daß bestimmte Farbgene einer Art, welche in das Genom der anderen Art eingekreuzt wurden, mit bestimmten modifizierenden Genen dieses Genoms zusammenwirkend, ein ungeordnetes und nicht mehr reguliertes Wachstum einer Art von Farbzellen hervorrufen (in diesem Fall der Melanophoren, es gibt aber ebenso Wucherungen der Xanthophoren). Die Differenzierung schreitet nicht mehr bis zur Melanophore fort, sondern bleibt auf dem vorhergehenden der Melanozyten stehen.

Durch Einkreuzen von Albinogenen lassen sich amelanotische Melanome erzielen, deren Wucherung noch rascher vor sich geht als die der synthetisierend tätigen. Die Entartung hängt also nicht mit der Pigmentproduktion zusammen und das Melanin erscheint damit nicht als wesentlicher Faktor in der Tumorgenese.

Dieses Ergebnis wurde auch für die Melanome der Säuger vollauf bestätigt. Die amelanotischen Melanome sind auch bei diesen durchwegs bösartiger als die melanotischen (HU FUNAN 1959). Ähnlich verhält es sich teils mit den Melanomen von *Drosophila* (RIZKI 1960).

Damit ist die Frage nach der Rolle der Melanine bei der Melanombildung beantwortet. Auf die sonstigen Veränderungen einzugehen, ginge über den Rahmen des Themas hinaus.

F) Aktivitätspigmente.

Der innige Zusammenhang zwischen Hormonsystem und Pigmentbildung macht es wahrscheinlich, daß sich nicht nur Störungen, sondern auch gesteigerte Vitalität in der Pigmentierung auswirken. Die Prachtkleider könnte man unter diesem Gesichtspunkt sehen.

Bei vielen Stubenvögeln verblassen in Gefangenschaft auch bei anscheinend guter Haltung die Farben des Gefieders. Für den Birkenzeisig (*Carduelis flammea*) konnte nachgewiesen werden, daß bei hinreichender Bewegungsmöglichkeit, also wenn die Tiere „gut in Schuß“ sind, die rote Befiederung der Kopfplatte und der Brust auch nach einer Gefangenschaftsmauser erhalten bleibt (WEBER 1961).

Noch eindrucksvoller sind einige Beispiele aus der Insektenwelt. Die solitären und geselligen Larven von *Plusia gamma* unterscheiden sich im Farbton, und zwar sind die solitären hellgrün, die geselligen olivgrün, weil nur sie Melanin im Integument ausbilden (GOODWIN 1953).

Auch bei den Locustiden ist die Schwarmphase stärker pigmentiert, und zwar enthält nur sie den orange-gelben Farbstoff Acridoxanthin und

dazu mehr Melanin als die solitäre Phase. Die Beteiligung von Hormonen am Unterschied ist durch folgende Versuche gesichert:

Injektion von Blut des vierten Stadiums der Gregaria-Phase in die Solitaria-Phase bei *Schistocerca gregaria* bedingt die vermehrte Schwarzfleckung und eine Intensivierung der gelbgrünen Grundfärbung und damit eine Annäherung an den Gregaria-Typ (NICKERSON 1954). — Implantation von imaginalen Corpora allata in Larven der Gregaria-Phase von *Locusta migratoria* ruft eine Reduktion von Schwarz und Orange und eine Vermehrung von Grün hervor, sodaß die Tiere (nach der nächsten Häutung) der solitären Phase ähnlich werden (JOLY 1953).

Man kann also in diesen Fällen mit Recht von „Aktivitätspigmenten“ sprechen (KÜHNELT, mündl. Mitteilg.). Ähnlich ist die erhöhte Vitalität mancher melanistischer Formen zu beurteilen. Melanistische Mutanten treten bei allen zur Melaninbildung fähigen Tieren auf, doch zeigen sich gewisse Zentren mit besonderer Häufigkeit, so Inseln, Moore, Hochgebirge, Industriezentren ... REINIG (1937) bringt darüber eine Fülle sorgfältig zusammengetragenen Materials.

Über die Genetik des faktoriellen Melanismus wurde bereits kurz berichtet. Die örtlichen Häufungen dürften durch eine gewisse geographische Isolation der betreffenden Gebiete zustandekommen, wodurch sich auch geringe Selektionsvorteile melanistischer Mutanten in relativ kurzer Zeit durchsetzen können (REINIG 1937). Die Frage, die in diesem Zusammenhang zu erörtern ist, ist die nach der Art der Überlegenheit der Melanismen. Daß in vielen Fällen eine Überlegenheit besteht, kann nicht bezweifelt werden, zumal da besonders für den Industriemelanismus die erstaunlich kurze Zeit des Durchsetzens bei einer Reihe von Formen verfolgt werden konnte. Nach den Berechnungen GOLDSCHMIDTs (1957) kann die kurze Zeit, in der sich z. B. die dunklen Formen von *Lymantria monacha* durchsetzten (40 Jahre), nur durch die Annahme einer Änderung der Selektion erklärt werden.

Die Überlegenheit kann in Selektionsvorteilen gegenüber natürlichen Feinden, in thermischen und Strahlungsvorteilen, oder in erhöhter Resistenz gegen schädliche Einflüsse und in erhöhter Aktivität zu suchen sein. Der letzte Punkt ist im Hinblick auf die Aktivitätspigmente näher zu besprechen, doch sei zuerst auf die beiden anderen Fragen eingegangen.

Die Frage des Schutzes vor Feinden bearbeitete in jüngerer Zeit KETTLEWELL am englischen Industriemelanismus. Dabei ergab sich, daß Melanismen in jenen Gruppen häufig vorkommen, die sich gerne auf den stark verrußten Baumstämmen niederlassen. Die Wiederfänge markierter Tiere waren in Industriegebieten bei dunklen Tieren signifikant zahlreicher.

Die sehr umfangreichen Untersuchungen, welche hauptsächlich an *Biston betularia f. carbonaria* und *insularia* durchgeführt wurden, weisen eindeutig auf einen erhöhten Schutz gegen Feinde hin (KETTLEWELL 1956 a, b, 1958), doch ist damit die Möglichkeit einer erhöhten Resistenz gegen Industrieverunreinigungen noch nicht ausgeschlossen.

Thermische Vorteile werden meist für kalte Klimate erwogen. Die Grundlage für derartige Erwägungen ist die physikalische Tatsache, daß sich ein dunkler Körper rascher erwärmt und abkühlt als ein heller. Dies kann in der Tat ein Vorteil sein, da dadurch ein dunkles, poikilothermes In-

dividuum bei beginnender Einstrahlung eine höhere Temperatur in kurzer Zeit erreicht oder bei gleichbleibender Einstrahlung eine höhere Temperatur und damit Aktivität aufweist. So ist die Körpertemperatur der dunkleren Gregaria-Phase von *Locusta migratoria* um einige Grade höher als die der Solitaria-Phase (HARZ 1957).

Allerdings muß gerade hier bei Deutungen Vorsicht geübt werden, wie das Beispiel der weißen Wüstentenebrioniden zeigt: In der zentralen und nördlichen Namib kommen an bestimmten Stellen schneeweiße (!) und schwarze Tenebrioniden, beide tagaktiv und sehr beweglich, aus denselben Gattungen und auf derselben Sanddüne vor (Kühnelt 1957).

Thermische Auswirkungen der Färbung lassen sich auch bei Homoeothermen nachweisen. STULLKEN verglich den O_2 -Verbrauch schwarzgefärbter und normal weißer Albinomäuse bei Temperaturen zwischen 5 und 30° C. Es ergab sich ein eindeutiger Nachteil der schwarzgefärbten Mäuse bei tiefen Temperaturen. Bei 5° verbrauchten diese bis zu 42% mehr O_2 als die weißen. Genetisch schwarze Mäuse (C 57 Black) verbrauchten auch mehr O_2 als Albinos, aber bedeutend weniger als die künstlich gefärbten (STULLKEN 1953). Letztere Erscheinung erklärt sich wohl damit, daß bei verschiedenen Mäusestämmen erbte Unterschiede in der Dicke der Epidermis und in der Felldichte bestehen (HERTER 1938). Für die Bedeutung der Melanine als Strahlenschutz seien nur zwei bekannte Beispiele angeführt: Schon DARWIN wußte, daß die weißen Schweine in Florida der Giftwirkung der Lachnanthes-Wurzel ausgesetzt sind, während die dunklen keinen Schaden nehmen (Photosensibilisierung). Dasselbe wurde für die Giftwirkung des Buchweizens bei weißen Mäusen nachgewiesen (HESSE 1924, zit. n. REINIG 1937).

Und nun zur Frage der erhöhten Resistenz. Wie der Einfluß des Tyroxins auf die Melaninsynthese und überhaupt deren Verflechtung mit dem Hormonsystem nahelegt, können sich Änderungen im Wachstum, in der Entwicklung oder im Grundumsatz auch auf den Grad der Pigmentierung auswirken; andererseits kann dann bei gesteigertem Grundumsatz die Widerstandskraft gegen manche schädliche Einflüsse mit dem Grad der Pigmentierung parallel gehen, so daß die Pigmentierung als Hinweis für die Resistenz angesehen werden kann. REICHMUTH sieht die Stärke der Pigmentierung nicht nur als Indikator, sondern als Voraussetzung für gewisse Widerstandskräfte an. Der Melaninstoffwechsel erfülle die Rolle eines Regulativs, mit dem ein Organismus Giftstoffen entgegenwirkt (REICHMUTH und FRÖMMING 1960).

Diese Ansicht wird jedoch von keiner seiner Arbeiten schlüssig bewiesen, es ist auch schwer einzusehen, wie die überaus reaktionsträgen Melanine, abgesehen vielleicht von der Bindung von Metallen, diese Aufgabe erfüllen sollten.

Um die Rolle der Melanine für die Insektizidverträglichkeit bei *Musca domestica* zu zeigen, setzte REICHMUTH (1958) verschiedenen Nährböden Metallsalze ($CuSO_4$, $MgSO_4$, $ZnSO_4$) zu, wodurch der Einfluß des Kupfers auf den Melaninstoffwechsel und damit auf die Resistenz gezeigt werden sollte. Aber nur in einem Fall, nämlich bei $CuSO_4$ -Zusatz zu Topfen als Nährboden, zeigte sich eine leicht erhöhte Resistenz gegen Gamma-HCH-

Lösung (57,8% Sterblichkeit mit Cu-Zusatz, 59,6% ohne Cu-Zusatz). In allen anderen Fällen wirkte auch das Kupfer giftig und der geringe Unterschied in dem einen Fall ist nicht überzeugend.

Ähnlich verhält es sich mit den Versuchen mit *Arion empiricorum* L. (REICHMUTH und FRÖMMING 1960). *Arion* zeigt verschiedene Farbabstufungen, die durch wechselnde Mengen von Melanin und Rufin (vermutlich ein Lipochrom) zustande kommen. Die Bedeutung dieser Farbvarianten ist nicht mit Sicherheit anzugeben (FRÖMMING 1954). Taucht man verschiedenfarbige Tiere für wenige Minuten in 0,05% CuSO_4 -Lösung, so färben sich die überlebenden Tiere im Laufe weniger Tage dunkel. Dies soll die entgiftende Wirkung der Melanine zeigen. Es findet sich aber keinerlei Angabe, daß die dunkleren Tiere länger überlebt hätten. Wesentlich wahrscheinlicher ist die Deutung, daß entweder durch die Schädigung Hemmstoffe ausfielen oder daß das Kupfer die Melaninbildung katalysierte.

Auch die Parallelität zwischen der Ausbildung eines violetten Farbstoffes (der kein Melanin ist) und der Insektizidverträglichkeit bei *Doralis fabae* (REICHMUTH und KLINK 1961 a, b) besagt für die Rolle der Melanine nichts.

Es soll keineswegs geleugnet werden, daß stärker pigmentierte Formen gegen manche Einflüsse resistenter sein dürften, doch ist es viel wahrscheinlicher, daß die Pigmentierung nur als Anzeichen für Veränderungen z. B. des Grundumsatzes anzusehen ist, als daß die Melanine hier eine direkte Rolle spielten. Dieselbe Ansicht möchte ich für die erhöhte Aktivität melanistischer Formen vertreten. Nach STANDFUSS zeichnen sie sich durch ein „Übermaß an Kraft und Lebensenergie“ aus (zit. n. REINIG). Zunächst ist festzustellen, daß dies jedenfalls nicht für alle Melanismen gilt, z. B. wurden von *Leptinotarsa decemlineata* mehrfach melanistische Mutanten mit stark verminderter Vitalität beschrieben (KAPLANEK 1953, FABER 1957).

Die Zahl der Beispiele, die sich in der Literatur finden, ist allerdings merkwürdig gering. REINIG gibt als Beispiel an, daß die dunklen *Lymantria*-Mutanten beharrlicher ans Licht fliegen als die hellen. Bei den heterozygot schwarzen *Pterophyllum* sp. zeigt sich eine deutliche Verstärkung des Angriffs- und teilweise auch des Fortpflanzungsverhaltens.

Vielleicht kann man auch die rastlose Aktivität mancher schwarzer tagaktiver Wüstentiere, wie sie BUXTON (zit. n. OMER-COOPER 1949) berichtet, unter den Begriff der „Aktivitätspigmente“ fassen.

Literaturverzeichnis.

- AKINO, M. & S. ISAKA (1957): *Sci. Chiba Univ., Nat. Sci. Ser.* 2 (2): 225.
(ANDERSON, J. R. & J. V. MURRAY (1956): *Chem. Ind.* 1956: 376.)
AUTRUM, H. (1961): *Biol. Zbl.* 80 (1): 1—4.
BAKER, R. v., M. S. C. BIRBEK, H. BLASCHKO, T. B. FITZPATRIK, & M. SEIYI (1960): *Nature* 187: 392—394.
BARNICOT, N. A., M. S. C. BIRBEK, & F. W. CUCKOW (1955): *Ann. Human. Genet.* 19.
(BERTRAND, G. (1896): *C. R. Acad. Sci., Paris*, 122: 1215—17.)
BILLINGHAM, R. E. (1948): *J. of Anat.* 82: 93—109.
— & W. K. SILVERS (1960): *Quart. Rev. Biol.* 35 (1): 1—40.
BIRBEK, M. S. C., & N. A. BARNICOT (1959): in: GORDON: *Pigment Cell Biol.*
BISCHITZ, P. G., & R. S. SNELL (1959): *J. Invest. Dermatol.* 33 (6): 299.

- BOWNESS, J. M. & Mtb. (1952): *Biochem. J.* 51: 521.
 — & R. A. MORTON (1952): *Biochem. J.* 51: 530.
 — & — (1953): *Biochem. J.* 53: 620.
- BREATHNACH, A. S. (1960): *J. Invest. Dermatol.* 35 (4): 245.
 (BREIDER, H. & R. SEELIGER (1938): *Z. wiss. Zool.* 151: 243.)
 — & E. SCHMIDT (1951): *Strahlentherapie* 84 (4): 498.)
- BRICK, I. (1960): *Anat. Rec.* 138 (3): 338.
- BROWN, F. Ch., D. N. WARD, & A. C. GRIFFIN (1959): in GORDON: *Pigm. Cell Biol.*
- BUDDENBROCK, W. v. (1950): *Vergl. Physiol.* IV. Basel.
- (BUTENANDT, A., E. BIEKERT & B. LINZEN (1956): *Z. physiol. Chem.* 305: 284.)
- CASTLE, W. E. (1954): *Genetics* 39 (1): 35.
- CHAVIN, W. (1959): in GORDON: *Pigment Cell Biology.*
- COCK, A. G. (1958): *J. Embryol. & Exptl. Morphol.* 6 (4): 530.
- COHEN, J. (1959): *J. Embryol. & Exptl. Morphol.* 7 (3).
- (COWDRY, W. E. V. (1944): *Textbook of Histology.* Philadelphia.)
- CROMARTIE, R. J. T., & I. HARLEY-MASON (1953): *Chem. and Indust.* 1953: 972.
- DALTON, H. C. (1950): *J. Exper. Zool.* 115 (1): 151.
 — (1956): *Trans. N. Y. Acad. Sci. Ser. 2*, 18: 597.
 — & Z. P. KRASSNER (1956): *J. Exper. Zool.* 133 (2): 241.
 — & — (1959): in GORDON: *Pigment Cell Biology.*
- DANNEEL, R. (1941): *Erg. Biol.* 18: 55.
 — 1943): *Biol. Zbl.* 63: 377.
 — (1946): *Biol. Zbl.* 65: 115.
 — & N. WEISSENFELS (1953): *Biol. Zbl.* 72: 630.
 — (1954): *Verh. D. Zool. Ges.* 107.
 — & G. CLEFFMANN (1954): *Biol. Zbl.* 73: 414.
- (DAWES, B. (1941): *Nature Lond.* 147: 806.)
- (DECKER, A., & J. MCGINNIS (1947): *Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y.*, 66: 224.)
- DENNEL, R. (1958): *Biol. Rev.* 33: 178.
- DIXON, J. S., & C. H. LI (1960): *J. Amer. Chem. Soc.* 82 (17): 4568.
- DROCHMANS, P. (1960): *J. Biophys. and Biochem. Cytol.* 8 (1): 165.
- DUNCAN, J. T. (1960): *Anat. Rec.* 137 (3): 351.
- DU SHANE, G. P. (1935): *J. Exper. Zool.* 72: 1.
 (DU SHANE, G. P. (1944): *Quart. Rev. Biol.* 19: 98.)
- ERHARD, H. (1929): *Handb. norm. u. pathol. Physiol.* XIII: 193.
- FABER, W. (1957): *Pflanzenschutzber.* 19 (1/9): 74.
- FINGERMAN, M. (1956): *J. Exper. Zool.* 133 (1): 87.
- FITZPATRICK, T. B., & A. KUKITA (1959): in GORDON: *Pigment Cell Biology.*
 — & A. B. LERNER (1953): *Science (Lancaster)* 117: 640.
 — & G. SZABÓ (1959): *J. Invest. Dermatol.* 32: 197.
- FLESH, P. (1949): *Proc. Exp. Biol. a. Med.* 70: 79.
- FLESH, P., & S. ROTHMANN (1949): *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* 70: 136.
- FOSTER, M. & Mtb. (1956): *J. Exper. Zool.* 132 (1): 1.
- FOSTER, M. (1959): in GORDON: *Pigment Cell Biology.*
- FOX, D. L. (1953): *Animal Biochromes and Structural Colours*, Cambridge.
- FOX, A. S., & J. B. BURNETT (1959): in GORDON: *Pigment Cell Biology.*
- FRÖMMING, E. (1954): *Biologie der mitteleurop. Landgastropoden.* Berlin.
 — (1958): *Biol. Zbl.* 77: 723.
- GESCHWIND, I. (1960): *Anat. Rec.* 137 (3): 358.
- GHIADALLY, F. N., & M. GORDON (1957): *Cancer Res.* 17 (6): 597.
- GILMMOUR, D. (1961): *Biochemistry of Insects.* N. Y. and London.
- (GÖRNITZ, K. (1923): *J. f. Ornithol.* 26.)
- GOLDSCHMIDT, R. (1924): *Z. induct. Abst. Vererbl.* 34: 229.
 — (1947): *Amer. Naturalist* 81: 474.
- GOODWIN, T. W. (1953): *Biochem. J.* 55: 834.
- GORDON, M. (1951): *Growth* 15 (suppl.): 153.
 — (1954): *Trans. Amer. Fish. Soc.* 83: 229.
 — (1959 ed.): *Pigment Cell Biology.* N. Y.

- GORDON, M. (1959): *Pigment Cell Biology*: 215—239.
GORDON, H., & M. GORDON (1957): *J. Genetics* 55 (1): 1.
GORTNER, R. A. (1911): *Amer. Nat.* 45: 743.
HARZ, K. (1957): *Die Geradflügler Mitteleuropas*. Jena.
HENKE, K. (1935): *Verh. D. Zool. Ges.* 8: 176.
HERTER, K. (1938): *Verh. D. Zool. Ges.* 11: 48.
HIRSCH, H. M. (1959): in GORDON: *Pigment Cell Biology*.
HOWARD, H. W. (1953): *J. Genet.* 51: 259.
HU, Funan (1959): in GORDON: *Pigment Cell Biology*.
— & W. CHAVIN (1960): *J. Invest. Dermatol.* 34 (6): 377.
HUMM, D. G., & R. S. YOUNG (1956): *Zoologica (N. Y.)* 41 (1): 1.
— & J. H. HUMM (1958): *J. Cell. a. Comp. Physiol.* 52 (2): 301.
— — (1959): in GORDON: *Pigment Cell Biology*.
HUNDLY, J. M. & R. B. ING (1951): *Endocrinology* 48: 482.
ISAKA, S. & M. AKINO (1956): *Nature (London)* 177: 184.
— (1957): *Nature (London)* 179: 578.
JOLY, P. & L. (1953): *Zool., Sér.* 11, 15: 331.
KALMUS, H. (1942): *Proc. Roy. Soc.* 130: 185.
KAPLANEK, P. (1953): *Nachr. bl. d. Pflanzensch. (Berlin)*, N. F. 7: 56.
KARKUN, J. N., & B. MUKERYI (1953): *Indian. J. Med. Res.* 41 (4): 467.
KARLSON, P. (1961): *Biochemie*. Stuttgart.
KENNAUGH, J. H. (1958): *J. Insect. Physiol.* 2 (2): 97.
KERTÉSZ, D. (1957): *Nature* 180: 506.
KETTLEWELL, H. B. D. (1956 a): *Heredity (London)* 10: 287.
— (1956 b): *Proc. Roy. Soc., Ser. B*, 145: 297.
— (1958): *Heredity* 12 (1): 51.
KIKKAWA, H. (1955): 14. *Japan. Med. Congr.* 2: 25.
— , Z. OGITA & S. FUJITO (1955): *Science (Lanc.)* 121: 43.
— (1956): *Human. Biol.* 28 (1): 59.
KINOSITA, H. (1953): *Annot. Zool. Japon.* 26 (2): 115.
KOSSWIG, C. (1929): *Verh. D. Zool. Ges., Zool. Anz. Suppl.* 4: 90.
— (1933): *Verh. D. Zool. Ges.* 6: 100.
— 1959: *Biol. Zbl.* 78 (5): 711.
KOSTO, B., G. E. PICKFORD, & M. FOSTER (1959): *Endocrin.* 65 (6): 869.
(KUBOWITZ, F. (1938): *Biochem. Z.* 296: 443.)
KÜHN, A., & M. v. ENGELHARDT (1937): *Biol. Zbl.* 57 (7/8): 329.
— — (1943): *Biol. Zbl.* 63: 251.
— — (1944): *Biol. Zbl.* 64: 24.
KÜHNELT, W. (1949): *Öst. Zool. Z.* II (3): 223.
— (1957): *Sitzgb. Öst. Akad. Wiss., Math. nat. Kl., I*, 166: 103.
LAXER, G. & Mtb. (1954): *Biochem. et Biophys. Acta (Amsterdam)* 15: 174.
LEHMAN, H. E. (1953): *Biol. Bull.* 105 (3): 490.
— & L. M. YOUNGS (1959): in GORDON: *Pigm. Cell Biology*.
LERNER, A. B., & Mtb. (1954): *J. Clin. Endocrin. a. Metab.* 14: 1463.
— & T. H. LEE (1955): *J. Amer. Chem. Soc.* 77 (4): 1066.
— & J. S. McGUIRE (1961): *Nature* 189: 176.
LIGHT, M. R., & Mtb. (1952): *J. Anim. Sci.* 5: 599.
(LILLIE, F. R. & M. JUHN (1932): *Physiol. Zool.* 5.)
LISON, L. (1960): *Histochimie et Cytochimie Animales*. Paris.
LUBNOW, E. (1957): *Biol. Zbl.* 76: 316.
— (1960): *Zool. Anz. Suppl.* 23: 135.
MARCUS, T. R., & M. GORDON (1954): *Zoologica (N. Y.)* 39 (10): 123.
MARKERT, C. L., & W. K. SILVERS (1956): *Genetics* 41 (3): 429.
MASON, H. S. (1947): *J. biol. Chem.* 168: 433.
— & Mtb. (1947): *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 66: 421.
— (1955): *Nature* 175: 771.
— (1956): *Nature* 177: 79.
— (1959): in GORDON: *Pigment Cell Biology*.
MATSUMOTO, S. (1960): *Kumamoto Med. J.* 13 (3): 267.

- MENG, M. (1955): Roux Arch. Entw. mech. Organ. 148 (1): 92.
 MARKERT, C. L., & W. K. SILVERS (1959): in GORDON: Pigm. Cell Biol.
 MISHIMA, Y., & W. CHAVIN (1960): Anat. Rec. 137 (3): 382.
 MONDER, C., & Mtb. (1957): Arch. Biochem. a. Biophys. 72: 271.
 NEUNZIG, R. (1930): Zool. Anz. 91: 199.
 NICHOLS, S. E. jr. & W. M. REAMS (1960): J. Embryol. Exptl. Morphol. 8: 24.
 NIU, M. C. (1954): J. Exper. Zool. 125: 199.
 — (1959): in GORDON: Pigm. Cell Biol.
 NICKERSON, B. (1954): Nature (Lond.) 174: 357.
 NOVALES, R. R., & B. M. GRATZER (1960): Anat. Rec. 137: 385.
 — , B. J. NOVALES, & St. ZINNER (1960): Anat. Rec. 138: 374.
 — (1960): Trans. Amer. Micr. Soc. 79 (1): 25.
 OGURO, Ch. (1959): Endocrinol. Japon. 6 (4): 246.
 (OHNISHI, E. (1954): Annotationes Zool. Japon. 27: 188.)
 OMER-COOPER, J. (1947/48): Bull. de l' Inst. d' Egypte, XXX.
 OPPENHEIMER, J. M. (1949): Proc. nat. Akad. Sci. USA 35: 709.
 PARKER, G. H. (1932): Erg. Biol. 9: 239.
 — (1948): Animal Colour Changes. Cambridge.
 PINKUS, H., & Mtb. (1959): in GORDON: Pigm. Cell Biol.
 PLATE, L. (1938): Vererbungslehre III. Spez. Genetik einiger Nager.
 PRYOR, M. G. M. (1947): Nature 159: 399.
 QUEVEDO, W. C. jr. & D. GRAIN: Radiation Res. 8 (3): 254.
 (RAWLES, M. E. (1939): J. Genet. 38: 517.)
 — (1947): Physiol. Zool. 20: 248.
 (— (1948): Physiol. Rev. 28: 283.)
 (REBELL, G., & Mtb. (1956): J. Invest. Dermatol. 27: 259.)
 REICHENBACH-KLINKE, H.-H. (1954): Biol. Zbl. 73: 522.
 — (1956): Biol. Zbl. 75: 407.
 REICHMUTH, W. (1958): Zool. Beitr., N. F. 4: 1.
 — & E. FRÖMMING (1960): Z. Photogr. und Forschung 8: 97.
 — — (1961): Biol. Zbl. 80 (1): 67.
 — & G. KLINCK (1961 a): Biol. Zbl. 80 (2): 167.
 — — (1961 b): Biol. Zbl. 80 (3): 281.
 REINIG, W. F. (1937): Melanismus, Albinismus und Rufinismus. Leipzig.
 RENSCH, B. (1925): J. Ornithol. 73: 514.
 RICHARDS, A. G. (1951): The Integument of Arthropods. London.
 — (1953): in ROEDER: Insect Physiology.
 RIES, E. & M. GERSCH (1953): Biologie der Zelle. Leipzig.
 RIZKI, M. T. M. (1960): J. Morphol. 106 (2): 147.
 ROBERT, P. (1947): Z. Path. Bact. 10: 74.
 — & H. ZÜRCHER (1950): Dermatologia (Basel) 100: 217.
 ROMEIS, B. (1948): Mikroskopische Technik. München.
 SALLER, K. (1961): Lehrbuch der Anthropologie. 11. und 12. Lieferg.
 SCHMIDL, B., & P. ROBERT (1953): Dermatologica (Basel) 106 (3/5): 219.
 SEJI, M. & Mtb. (1961): J. Invest. Dermatol. 36 (4): 243.
 SHEPARD, D. C. (1961): Biol. Bull. 120 (2): 206.
 SILVERS, W. K. (1956): J. Morph. 99 (1): 41.
 SNELL, R. S., & P. BISCHITZ (1960): J. Invest. Dermatol. 35: 73.
 STARICCO, R. J., & H. PINKUS (1957): J. Invest. Dermatol. 28 (1): 33.
 STEIN, W. D. (1955): Nature 175: 472.
 STEININGER, F. (1949): Biol. Zbl. 68: 106.
 STONE, L. S., & H. STEINITZ (1957): J. Expl. Zool. 135: 301.
 STUBBLEFIELD, E., R. B. ESCUE and J. URT (1957): Science (Lanc.) 126: 28.
 STULLKEN, D. E., & W. A. HIESTAND (1953): Ecology 34 (3): 610.
 (SUMNER, F. B. (1940): Biol. Rev. 15: 351.)
 SZABÓ, G. (1959): in GORDON: Pigm. Cell Biol.
 TWITTY, V. C. (1953): J. Embryol. a. Exper. Morphol. 1: 263.
 VAN DER LEK, B., & Mtb. (1958): Acta Physiol. et Pharmacol. Neerl. 7: 409.
 (VILTER, V. (1931): C. R. Soc. Biol. Paris 118: 774.)

- WEBER, H. (1961): *J. f. Ornithol.* 102 (2): 158.
WELLINGS, S. R., R. BARISHAK, & B. V. SIEGEL: (1960): *Cancer Res.* 20: 347.
WENDT, E. (1958): *Roux Arch. Entw. Org.* 150 (5): 495.
WEISSENFELS, N. (1954): *Biol. Zbl.* 73: 399.
— (1956): *Z. Zellforsch.* 45: 65.
WIGGLESWORTH, V. B. (1955): *Physiologie der Insekten.* Basel, Stuttgart.
WILLIER, B. H. (1953): *J. Embryol. a. Exper. Morphol.* 1: 297.
WRIGHT, M. R., & A. B. LERNER (1960): *Endocrinol.* 66 (4): 599.
WUNDER, W. (1950): *Zool. Anz. Suppl.* 15: 100.
YASUNOBU, K. T. (1959): in GORDON: *Pigm. Cell Biol.*
ZIMMERMANN, A. A., & S. W. BECKER jr. (1959): in GORDON: *Pigm. Cell Biol.*
ZIMSKIND, P. D., & R. M. SCHISGALL (1955): *J. Cellul. Comp. Physiol.* 45: 167.

Nachtrag:

- (BENTLEY, K. W. (1960): *The Natural Pigments.* N. Y. London.)
BROWN, F. A. jr. (1962): in: *Comparative Animal Physiology* (Prosser, Brown).
FALK, S., & J. RHODIN (1957): in: *Elektron Microscopy.* N. Y. 1957.
FINGERMAN, M. (1963): *The Control of Chromatophores.*
FOX, H. M. & G. VEVERS (1960): *The Nature of Animal Colours.* London.
KOECKE, H. U. (1960): *Zool. Anz. Suppl.* 23: 127.
LUBNOW, E. (1960): *Zool. Anz. Suppl.* 23: 135.
— (1962): *Zool. Anz. Suppl.* 25: 161.
— (1963): *Biol. Zbl.* 82 (4): 465.
WARING, H. (1963): *Color Change Mechanisms of Cold-blooded Vertebrates.*
WUNDER, W. (1963): *Zool. Anz. Suppl.* 26: 633.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Verhandlungen der Zoologisch-Botanischen Gesellschaft in Wien. Früher: Verh. des Zoologisch-Botanischen Vereins in Wien. seit 2014 "Acta ZooBot Austria"](#)

Jahr/Year: 1964

Band/Volume: [103-104](#)

Autor(en)/Author(s): Nopp Herbert

Artikel/Article: [Melanine und ihre Rolle im tierischen Organismus 16-54](#)