

XXV.

Beiträge zur Lehre der Pigmentbildung in melanotischen Geschwülsten.

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Bern.)

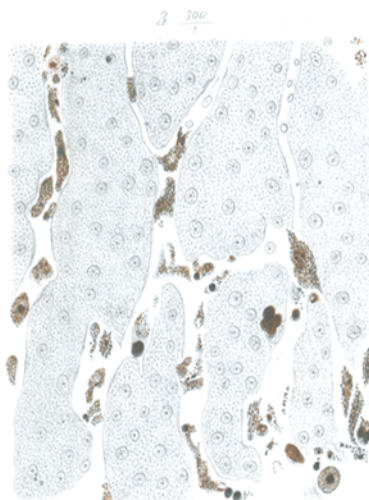
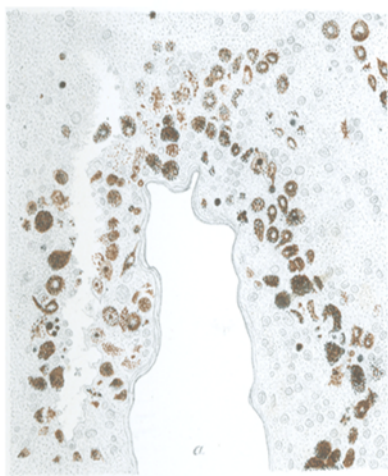
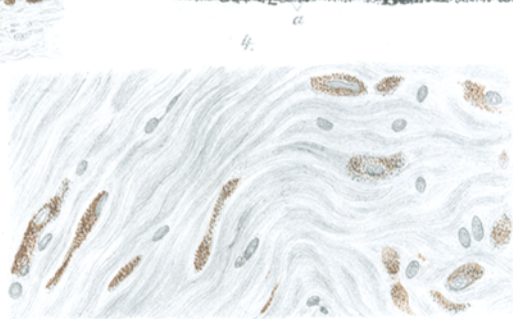
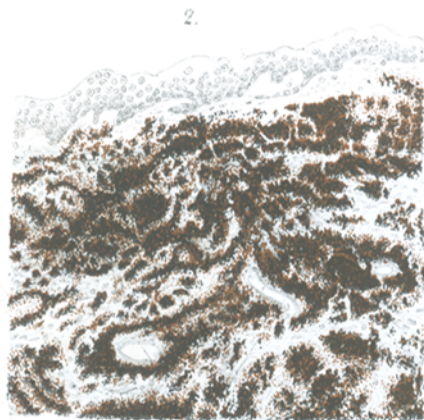
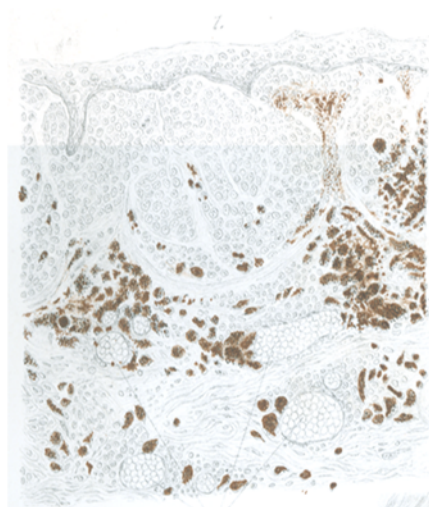
Von Dr. Oscar Oppenheimer,

Assistenten der medizinischen Klinik.

(Hierzu Taf. X.)

Die Lehre von der pathologischen Pigmentbildung hat im letzten Jahre einen erheblichen Fortschritt aufzuweisen. Durch die Untersuchung von Berdez und Nencki (Archiv für experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 20. 1886.) haben wir die erste genaue chemische Analyse des Farbstoffs der Melanosarcome erhalten. Dieselbe differirt in wesentlichen Punkten von den wenigen aus älterer Zeit stammenden chemischen Untersuchungen. Die letzteren stimmen in einem Punkte, der für die Frage der Abstammung des Pigments von der grössten Bedeutung ist, überein. Das Pigment war nach ihnen eisenhaltig und damit war denn sofort eine Stütze für die Idee gegeben, dass ein Abkömmling des Blutfarbstoffs vorliege. Die Untersuchung von Berdez und Nencki hat dagegen gezeigt, dass der schwarze oder eigentlich braune Farbstoff der Sarcome sich völlig eisenfrei gewinnen lässt. Ferner ergab sich ein ungemein hoher Schwefelgehalt desselben gegen 10 pCt. Die Formel, die Berdez und Nencki für die quantitative Zusammensetzung finden konnten, ist: $C_{42}H_{36}N_7S_3O_3$ für das Pigment der Melanosarcome des Menschen und $C_{42}H_{36}N_7SO_{17}$ für den Farbstoff der Melanome der Schimmel, welchen die genannten Autoren mit in ihre Analysen zogen. Durch diese Ergebnisse der chemischen Analysen ist eine fundamentale Thatsache gewonnen, welche bei der Ableitung des Farbstoffes zur Grundlage genommen werden muss.

Bisher standen sich in dieser Beziehung 2 Ansichten gegenüber. Nach der einen handelt es sich um ein Derivat des Blut-



M. Schütz, Lith. Inst. Berlin.

farbstoffes; nach der anderen war der Farbstoff in den Zellen der Sarcome unabhängig von dem Hämatin durch sogenannte metabolische Thätigkeit der Zellen aus nicht näher bestimmten ungefärbten Substanzen gebildet. Die obige Analyse entscheidet, wie man sieht, mit einem Schlage zu Gunsten der letzteren. Der fehlende Eisengehalt kommt dabei weniger in Betracht. Denn es könnte ja, wie man auch bei der Bildung der Gallenfarbstoffe aus dem Blute annimmt, das Eisen aus dem Hämoglobin abgespalten werden. Wird doch auch das Hämatoidin, das in Extravasaten sich bildet, als Abkömmling des Blutfarbstoffes angesehen, obgleich man es als identisch mit dem Bilirubin, also als eisenfrei ansieht. Dagegen ist der Schwefelgehalt von der grössten Bedeutung. Das Hämatin enthält keinen Schwefel. Jedenfalls muss demnach, wenn das Hämatin überhaupt bei der Bildung des melanotischen Farbstoffes betheiligt ist, noch eine schwefelreiche Verbindung, ein schwefelhaltiges Albuminat wesentlich in Betracht kommen. Die chemische Zusammensetzung sagt überhaupt nichts darüber aus, ob neben dieser anderen schwefelhaltigen Verbindung noch das schwefelfreie Hämatin dabei betheiligt sein könne.

Es ist daher nicht unwichtig, die anatomischen Verhältnisse sich klar zu legen, welche früher zur Stütze der beiden oben citirten Ansichten angeführt wurden und namentlich gerade die Momente zu würdigen, welche früher zu Gunsten der Abstammung des Pigmentes aus dem Hämoglobin zu sprechen schienen. Bekanntlich besitzen wir die ersten experimentellen Untersuchungen über Pigmentbildung in der Arbeit von Langhans (dieses Arch. Bd. 49). Sie ist für uns um so wichtiger, als derselbe im Anschluss daran allerdings nur für einen einzigen Fall einer melanotischen Geschwulst der Cornea die Lehre von der Abstammung des melanotischen Farbstoffs aus dem Hämoglobin scharf zu formuliren versuchte.

Die Untersuchung von Langhans betrifft sowohl den körnigen wie krystallinischen Farbstoff und zwar beide Formen des letzteren sowohl den rhomboedrigen wie den nadelförmigen. Da in den melanotischen Sarcomen nur körniger Farbstoff vorkommt, so hat dieser Theil der Langhans'schen Untersuchung für unseren gegenwärtigen Zweck kein weiteres Interesse. Es darf in-

dessen, da selbst Recklinghausen in seiner Pathologie des Stoffwechsels (Deutsche Chirurgie Bd. II) die Angelegenheit irrig darstellt, hervorgehoben werden, dass die krystallinische Form sich ohne Betheiligung von Zellen bildet, in dem Extravasate selbst jedenfalls ohne Betheiligung der emigrirten farblosen Blutkörperchen. Für das körnige Pigment konnte Langhans nur eine Entstehung des Pigmentes sicher nachweisen. Die in der Umgebung des Extravasates auftretenden Wanderzellen nehmen die rothen Blutkörperchen in sich auf. Sie wandeln sich zu blutkörperhaltigen Zellen um, in welchen die Farbe der eingeschlossenen Elemente rasch gelbroth wird, und sofort die bekannte Perls'sche Eisenreaction giebt. Das Eisen ist jetzt schon aus seiner festen Verbindung innerhalb des Hämoglobins ausgeschieden. Diese Pigmentmassen in den Zellen, die zuerst kugelig sind, zerfallen später zu kleinen unregelmässig gestalteten Körnern, welche schliesslich zu einer diffusen hellgelben Färbung des Protoplasma führen, diese diffuse blasse Färbung ist das letzte Stadium in dem Zugrundegehen der rothen Blutkörperchen, welchem später ein vollständiges Schwinden des Farbstoffs folgen kann.

In der sich anschliessenden Untersuchung über das Melanom der Cornea kommt Langhans zu dem gleichen Resultat. Auch das braune Pigment desselben sollte nur aus dem Blutfarbstoff oder, genauer gesagt, aus den rothen Blutkörperchen entstehen. Langhans führt dafür hauptsächlich 2 Momente an: 1) die Vertheilung, 2) die Form des Pigmentes. Auch in diesem Melanome waren, wie das bekanntlich in allen melanotischen Geschwülsten der Fall ist, die Geschwulstzellen nicht gleichmässig gefärbt; sondern einige sind farblos, andere enthalten wenig Pigment, wieder andere sind damit voll gepropft. Handelt es sich bei der Pigmentbildung um eigene Thätigkeit der Zellen, um die Fähigkeit, aus ihrer eigenen Substanz oder aus dem Ernährungsmaterial, welches durch die Lymphe allen Zellen gleichmässig zugeführt wird, durch sogenannte metabolische Thätigkeit das Pigment zu erzeugen, so wäre diese ungleichmässige Vertheilung des Pigments ganz unverständlich. Dieselbe wird aber sofort verständlich, wenn man die Vertheilung der Blutgefässe berücksichtigt. Die am stärksten pigmentirten Stellen sind diejenigen, wo die Blutgefässe verlaufen. Die Pigmentbildung

schliesst sich an die Blutgefässe an. Je weiter eine Zelle von den Blutgefässen liegt, um so geringer ist ihr Pigmentgehalt. Was die Form der Pigmentkörner anlangt, so fand Langhans ganz die gleichen Formen, wie bei seinen Experimenten. Besonderes Gewicht legt er auf die Form der groben Körner, welche ohne Ausnahme kugelige Gestalt haben, die also in Form sowie in Grösse ganz den rostfarbenen Pigmentkörnern gleichen, welche bei Extravasaten auftreten. Er sieht diese Pigmentkörner als direct umgewandelte rothe Blutkörperchen an, welche von den Geschwulstzellen aufgenommen wurden und in ihnen zu feinkörnigem und schliesslich zu diffusum Pigment zerfallen. Es würde demnach in einer melanotischen Geschwulst immer eine grössere oder kleinere Anzahl rother Blutkörperchen untergehen, eine Ansicht, für welche auch das Auftreten von gewissen Farbstoffen im Harn sich anführen liesse.

Was nun den Umstand betrifft, dass grössere sichtbare Extravasate in den melanotischen Geschwülsten sich selten finden, so wird diese Schwierigkeit beseitigt durch die weiten dünnwandigen Blutcapillaren, welche eine ständige sich wiederholende Haemorrhagia per diapedesin nicht unmöglich erscheinen lassen.

Ich habe diese von Langhans gegebene Begründung besonders ausführlich wiederholt, zum Theil noch weiter ausgeführt und zwar deshalb, weil, wie man sieht, eine Hypothese vorliegt, die auf experimenteller Grundlage, so wie auf gewisse anatomische Charaktere der pigmenthaltigen Geschwulst sich stützt. Zudem ist diese Arbeit von vielen späteren Autoren wenig berücksichtigt, von einigen sogar nicht einmal citirt worden. So kennt Gussenbauer (dies. Arch. Bd. 63) weder die eine noch die andere der eben besprochenen Untersuchungen. Er kommt daher bei seinen Versuchen, die melanotischen Pigmente auf den Blutfarbstoff zurück zu führen, zu einer anderen Anschauung. Nach seiner Darstellung, die ziemlich allgemeine Geltung gefunden hat, so dass Billroth in seinem Lehrbuch der allgemeinen Chirurgie für Studirende sie „als über allen Zweifel erhaben“ darstellt, ist das erste eine Anschoppung von Blut in den Capillaren, dann auch in den Venen und Arterien, eine Stasis mit Erweiterung der Gefässe, in denen das Blut schliesslich gerinnt. Nunmehr entfärben sich die Blutkörperchen,

der Farbstoff diffundirt, wird von den benachbarten Zellen aufgenommen und in ihnen zu Körnern condensirt. Im Uebrigen hebt auch er als besonders wichtig hervor: die ungleichmässige Vertheilung des Pigments in den Geschwulstzellen, sowie die Thatsache, dass die pigmentirten Zellen hauptsächlich in der Nähe der Blutgefässe liegen. Er weicht, wie man sieht, in der Auffassung des anatomischen Befundes wesentlich von Langhans ab. Die Diffusion des Blutfarbstoffes aus den Blutkörperchen, welche auf Grundlage der Virchow'schen Arbeit als Vorstadium der Pigmentbildung bei Extravasaten angesehen, von Langhans aber sehr in den Hintergrund gedrängt wurde, spielt bei Gussenbauer wieder eine wichtige Rolle. Gegen diese Auffassung lässt in diesem speciellen Falle sich ein sehr erheblicher Einwand machen; Gussenbauer untersucht an Präparate, die in Müller'scher Flüssigkeit gehärtet waren, und findet hier gerade da, wo die ersten Wachsthumerscheinungen aufzufinden waren, die Blutgefässe mit rothen Blutkörperchen angefüllt. Er schliesst aus dem Aussehen der letzteren, dass schon während des Lebens der Blutfarbstoff diffundirt sei. Er findet zwischen dem Grade der Entfärbung der rothen Blutkörperchen und dem Grade der Inbibition des Gewebes mit Hämatin die engste Beziehung. Sind aber Präparate in dieser Weise conservirt im Stande Aufklärung zu verschaffen über eine Erscheinung, welche, wie die Diffusion des Blutfarbstoffes post mortal und als Folge der Einwirkung von Reagentien häufig auftritt? Darf man aus der Anfüllung eines weiten Blutgefässes mit Blutkörperchen ohne Weiteres schliessen, dass hier eine Thrombose vorliegt?

Es sind dies Einwände, welche mich veranlassen, in der Folge von dieser Art der Pigmentbildung abzusehen. Es scheint mir dieselbe nicht genügend begründet. Auch haben die zahlreich in den letzten 20 Jahren wiederholten directen Beobachtungen der Blutstauung niemals ergeben, dass dabei eine Diffusion des Blutfarbstoffes in das umgebende Gewebe auftritt. Aeltere Angaben, die in dieser Beziehung existiren, sind gerade durch die neueren Untersuchungen dahin aufgeklärt worden, dass nicht der Blutfarbstoff in den Gefässen die Blutkörperchen verlässt, sondern dass die rothen Blutkörperchen ganz oder in Stücken durch die Gefässwand hindurchtreten. Auch in meinen

Präparaten habe ich nicht das Mindeste gesehen, was mich bewegen könnte, der Gussenbauer'schen Hypothese zuzustimmen.

Mit der Hypothese von Langhans verhält es sich anders. Allerdings ist der Schluss: weil die Blutkörperchen sich bei der Pigmentbildung betheiligen, ist das Pigment ein Abkömmling des Hämoglobin, unrichtig; aber jedenfalls weisen die oben auseinandergesetzten Gründe, welche Langhans für seine Ansicht anführt: die Form der grösseren Pigmentkörner, die ungleichmässige Vertheilung des Pigments, die Anwesenheit der stärkst pigmentirten Theile längs der Blutgefässe, mit Entschiedenheit darauf hin, dass die Pigmentbildung in den Geschwülsten von localen Verhältnissen und zwar von Abnormitäten der Gefässe bedingt wird. Es ist daher auch jetzt nicht unwichtig, die melanotischen Sarcome nach dieser Richtung hin zu untersuchen. Es würde jede weitere Untersuchung abschneiden, wenn man auf Grund der viel erwähnten Elementaranalyse sich mit der mystischen metabolischen Thätigkeit der Zellen begnügen wollte.

Betrachten wir die Gründe, welche für die letztere Anschauung angeführt wurden, so finden wir eigentlich viel weniger positive Anhaltspunkte. Man beschränkt sich darauf, das Ungenügende der hämatogenen Theorie hervorzuheben; man sagt, dass die Anhänger des hämatogenen Ursprungs nicht im Stande sind zu erklären, weshalb bei Extravasaten ein anderes Pigment gebildet wird als in Geschwülsten; man weist auf das normale Pigment in Choroiden, in Rete Malpighii, in den Bindegewebszellen des Corium hin; kommen doch gerade hier mit Vorliebe melanotische Geschwülste vor, und es wäre von vorneherein unwahrscheinlich, dass die Bildung des Geschwulstpigments auf einem anderen Princip beruhe, wie die Bildung des normalen Pigmentes. Das Gewicht dieses letzteren Grundes ist nicht zu unterschätzen. Gewiss bildet sich normales Pigment der Choroiden nicht auf dem Wege der blutkörperhaltigen Zellen. Aber leider wissen wir damit noch nichts Positives über die Art seiner Bildung.

Ich werde mich in Folgendem, wie man sehen wird, in gleicher Weise aussprechen, aber andererseits ist doch zuzugeben, dass für manche melanotische Geschwülste die Ansicht von Langhans Berechtigung hat, nur allerdings mit der wichtigen

Einschränkung, dass die Ableitung des Pigments aus den rothen Blutkörperchen nicht als identisch angesehen werden darf mit der Ableitung desselben vom Blutfarbstoff. Die morphologische und chemische Seite der Fragen sind von nun an scharf auseinander zu halten; es kann dies nicht genug betont werden. Bisher glaubte die Mehrzahl der Autoren, mit dem Nachweis der Abhängigkeit des Farbstoffs von den Blutgefässen ohne Weiteres den Beweis geführt zu haben, dass das Pigment aus dem Blutfarbstoff entsteht. Wie sehr diese Folgerung die Forscher beherrscht, ergibt sich gerade aus der neueren Arbeit von Nothnagel über Morb. Addisonii (Ztschr. für klin. Med. 1885). Nothnagel liefert den Nachweis, dass das bei dieser Krankheit auftretende Pigment der Epidermis aus dem bindegewebigen Corium eingewandert ist, dass ferner im Corium die Pigmentbildung sich an die Blutgefässe anschliesst und zieht daraus ohne Weiteres den Schluss, dass man es mit einem Abkömmling des Blutfarbstoffes zu thun habe.

Wie man sieht, ist trotz der Analyse von Berdez und Nencki noch manche interessante Frage über die Bildung des Pigments auf morphologischem Wege zu lösen. Dies hat mich bewogen, eine Reihe melanotischer Tumoren auf Form und Vertheilung des Pigments zu untersuchen. Die erste Veranlassung zu dieser Arbeit war gerade der Fall, welchen Berdez und Nencki zu ihrer Analyse benutzten. Schon wegen der grossen Bedeutung dieser Analyse ist es wichtig auch den anatomischen Charakter des Falls genau festzustellen. Zudem war derselbe anatomisch dadurch ausgezeichnet, dass neben einer grossen Zahl der kleinsten miliaren bis zu den grössten melanotischen Geschwülsten eine diffuse braune Imprägnation der meisten Gewebe des Körpers sich vorfand, ähnlich dem Falle, den vor Kurzem Rindfleisch und Harris publicirt haben (dies. Arch. Bd. 103, 1886). Ich gebe zuerst eingehend Krankengeschichte und den anatomisch mikroskopischen Befund.

Der Krankengeschichte ist zu entnehmen:

Pat., ein 41jähriger Landarbeiter und Bergführer, will 2 Jahre vor der Aufnahme in der Klinik des Herrn Prof. Lichtheim eine Lungen- und Brustfellentzündung durchgemacht und seitdem immer gehustet haben. Im Frühling 1884 bemerkte er, dass ein bereits seit sehr langer Zeit bestehendes schwarzes Muttermal am Rücken zu wuchern begann. Es nahm während des

Sommers solche Dimensionen an, dass eine Exstirpation nöthig wurde. Dieselbe wurde im October vorgenommen. Doch trat sehr bald ein Recidiv an der Operationsstelle auf und zugleich bildeten sich in der Haut der Brust und des Bauches zahlreiche schwarze Knoten. Die ganze Haut des Rumpfes nahm eine braune Färbung an. Zugleich traten Beschwerden in der Verdauung auf und das Abdomen begann anzuschwellen und an den Beinen entstand Anasarca. Bei der Aufnahme in der Klinik Ende December 1884 bot der Pat. das Bild eines schwer erkrankten hochgradig geschwächten Menschen. Die Haut zeigt eine diffuse braune Verfärbung, die nicht wie es bei Morb. Addisonii gewöhnlich der Fall ist, die auch unter normalen Verhältnissen pigmentirten Stellen wie Scrotum, Linea alba etc. betroffen hat, sondern die Haut des ganzen Rumpfes gleichmässig braun erscheinen lässt. Gegen die Extremitäten zu nimmt die Verfärbung ab. Am Rücken auf der Höhe des VI. Brustwirbels ist ein Zweimarkstück grosser sehr dunkler Fleck, der aus mehreren leicht prominirenden Knoten zusammengesetzt ist. In der Mitte dieses Fleckes findet sich eine lineare Narbe.

Das Abdomen sehr stark aufgetrieben; in den unteren Partien ein Flüssigkeitserguss bis zur Mitte zwischen Symphyse und Nabel. Oberhalb des Nabels ein resistenter Tumor mit höckriger Oberfläche, die stark vergrösserte Leber. Als untere Grenze lässt sich sowohl durch Palpation wie Percussion eine bogenförmige Linie feststellen, die vom Rippenbogen in der linken Sternallinie, in der Mittellinie 2 cm oberhalb des Nabels bis zur rechten Crista ilei verläuft.

Die Milz ist nicht palpabel.

An der Lunge ein diffuser Katarrh nachweisbar. Die Lungengrenzen ziemlich hoch, was auf einen Hochstand des Zwerchfells in Folge der vergrösserten Leber zurückzuführen ist. Das Herz nicht vergrössert. Herztöne sehr schwach, aber rein.

Das Sputum von braunrother Farbe, eitrig, enthält keine Tuberkelbacillen.

Der Urin ist schon beim Lassen sehr dunkel, klar, ohne Sediment. Unter dem Spectralapparat giebt er bei der nöthigen Verdünnung die Absorptionsstreifen des Urobilins. Auf Zusatz von Chlorzink entstand eine schön fluorescirende Flüssigkeit. Nach Extraction des Urobilins durch Chloroform lässt sich im Urin ein weiterer tief brauner Farbstoff nachweisen, der durch Säuren gefällt wird und in Alkalien löslich ist.

Unter zunehmender Ascites und Hydrops Anasarca tritt, ohne dass andere Erscheinungen aufgetreten wären, nach stätigem Aufenthalt im Spital der Exitus letalis ein.

Die Section wurde 8 Stunden post mortem von Herrn Prof. Langhans gemacht, nach dessen Dictat das folgende Sectionsprotocoll verfasst ist.

Section 8 Stunden p. m.

Ernährungszustand sehr schlecht. Panniculus und Musculatur schwach entwickelt. Die Haut der unteren Extremitäten und der Lenden stark ödematös. Bauch hochgradig aufgetrieben. Sehr starker Haarwuchs, besonders an der Brust und Linea alba. Die Haut gleichmässig bräunlich pigmentirt

mit leicht violetterm Ton. Am stärksten am Gesicht (Conjunctiva nicht von normaler weisser Farbe, bräunlich verfärbt), Brust, Bauch und Rücken. In geringerem Grade an den Oberarmen. Die Vorderarme fast normal braungelb. Die unteren Extremitäten fast pigmentlos. Auf der rechten Seite schneidet die Pigmentirung an Brust und Bauch ungefähr 6 cm lateral von der Brustwarze scharf ab. Links geht sie bis auf den Rücken. Hier findet sich ziemlich in der Mitte zwischen den Scapulae auf einer etwa 6 cm grossen Fläche eine Gruppe von braunen Flecken, welche über die Oberfläche wenig prominiren und im Corium theils in dessen höheren, theils in den tieferen Schichten sitzen. Eine lineare Narbe an dieser Stelle; von den braunen Knötchen lässt sich eine braune Flüssigkeit abstreifen.

Die Schleimhaut der Lippen des Zahnfleisches in geringem Grade braun pigmentirt.

In der Bauchhöhle circa 2 Liter klares Serum, dunkel braungelb, fast icterisch. Beim Oeffnen der Bauchhöhle fallen sofort unter dem Proc. xiph. sehr zahlreiche rundliche braune prominente Flecken auf, in der Subserosa der Bauchwand sitzend, theils miliar, theils grösser, bis 1 cm im Durchmesser, die grössten prominirend kaum stärker als die kleinen. Auf der Innenfläche der Serosa gleiche Flecken, die mit den in der Subserosa nicht zusammenhängen, in Grösse und Form ihnen gleichen.

Im subcutanen Zellgewebe des Thorax ähnliche Flecken, ebenso im Hals im lockeren Gewebe der Gland. thyreoidae.

Zwerchfell hochstehend, feinhöckerig anzufühlen.

Leber sehr stark vergrössert, besonders der rechte Lappen. Das Lig. suspens. verläuft dementsprechend schräg nach links und unten. In der Mittellinie liegt der untere Rand der Leber 20 cm unterhalb des Anfangs des Proc. xiphoid.

Därme nach unten verdrängt. Dünndarm eng. Dickdarm weit. Grosses Netz fettarm, kurz, ist von zahllosen dunklen Flecken durchsetzt, und mit der Milz verwachsen. Das Mesocolon in gleicher Weise verändert, voll von den kleinen braunen Flecken, wodurch die Oberfläche höckerig wird. Das Mesenterium zeigt dieselben braunen Flecken. Blase stark gefüllt. Die Serosa der Excavat. rectovesical. durch dieselben Flecken höckerig.

Auf der Hinterfläche des Sternum im subpleuralen lockeren Gewebe dieselben Knötchen. Ebenso im Mediastinum, besonders in den unteren Partien, wodurch das Fettgewebe sehr dunkel erscheint.

Die Lungen wenig retrahirt. Die linke an der unteren Fläche, die rechte an der Spitze fest verwachsen. Pleura costalis enthält beiderseits ebenfalls braune Flecken.

Im Herzbeutel 20 ccm derselben Flüssigkeit wie in der Bauchhöhle. Parietales Blatt des Pericard normal ohne Flecken. Herz klein, breit, von guter Consistenz. Im Epicard grössere braune Flecken, am zahlreichsten an der Hinterfläche der Vorhöfe. In den Herzhöhlen beiderseits flüssiges Blut in mässiger Menge. Die Klappen in ihrer Form und Schlussfähigkeit normal. Das Endocard ebenfalls von braunen Flecken durchsetzt. Am stärksten

im linken Ventrikel und rechten Herzohr, wo das Endocard dicht gefleckt ist, spärlicher im linken Vorhof. Die Flecken leicht prominirend. Auch die Intima der Aorta und in höherem Grade der Pulmonalis so wie die Klappen derselben graubraun gefleckt. Die Musculatur transparent, enthält ebenfalls wenig braune Knötchen.

Rechte Lunge: an der Oberfläche ebenfalls melanotische Flecken, von brauner Farbe, daneben Lungenschwarz in mässiger Menge; lufthaltig, mittlerer Blutgehalt etwas trocken. Auch auf dem Querschnitt zahlreiche braune Flecken, wenig prominirend, kaum consistenter als das umgebende Gewebe. In den Bronchen schaumige Flüssigkeit, im Stammbronchus einige braune Flecken, in den peripherischen ist die Schleimhaut sehr dunkel, stark geröthet. Die Bronchialdrüsen geschwellt, schwarz-braune Verfärbung nicht erkennbar.

Linke Lunge wie die rechte, nur etwas luftleerer.

Halsorgane: Schleimhaut der Zunge und des Rachens deutlich braun. Tonsillen atrophisch. Schleimhaut des Oesophagus ebenfalls diffus braun verfärbt, daneben einige stärker pigmentirte Flecken. In den unteren Partien Hyperämie. Trachea und Bronchen ebenfalls diffus pigmentirt. Die Gland. thyreoidea an der Oberfläche mit braunen Flecken, auf der Schnittfläche dieselben in geringer Menge. Einige feste Colloidknoten mit Verkalkung.

Die Intima der Aorta desc. in der gleichen Weise wie im Bulb. aortae und Aorta ascend. diffus pigmentirt, an wenigen Stellen grössere Flecken. In der Adventitia dieselben zahlreicher. Die Lymphdrüsen am Hals, in der Achsel, im Nacken, in der Leiste und Inguinalgegend mehr oder weniger stark geschwellt, zum Theil sehr hart, auf der Schnittfläche gleichmässig schwarzbraun mit hellbraunen Flecken. In dem umgebenden Bindegewebe kleinere braune Flecken.

Milz 17,5 cm lang, 10 cm breit, 4 cm dick. An der Oberfläche zahlreiche prominente braune Knötchen. Schnittfläche gleichmässig schwarzbraun, blutreich. Trabekeln deutlich. Follikel nicht sichtbar. In der Pulpa zahlreiche runde feste Knoten, die sich durch Prominenz von dem übrigen Gewebe abheben, von gleicher Farbe wie dieses. Die Grösse schwankt von 1—2 cm.

Leber 34 cm breit. Höhe in beiden Lappen fast gleich, links 23, rechts 25 cm. Dicke links 12, rechts 8 cm. Gewicht der Leber mit Zwerchfell und Gallenblase 5,9 kg. Oberfläche gleichmässig dunkelbraun, feinhöckerig. Die Höcker sind durch braune Flecken bedingt, die in der Mitte meist eine Depression haben. Schnittfläche von derselben Farbe wie die Oberfläche. Acinöse Zeichnung nur an einzelnen Stellen zu erkennen. Es lässt sich von ihr eine tiefbraune Flüssigkeit abstreifen. Unter dem Wasserstrahl tritt in einigen Partien, die theils subcapsulär, theils an der Porta hepatis liegen, die acinöse Zeichnung etwas hervor. Das Centrum der Acini dunkel, die Peripherie heller, doch ist die Farbe nicht blutigroth, sondern wie in der übrigen Leber deutlich braun, dazwischen rundliche prominirende melanotische Knoten, zum Theil mit centraler Depression, die grössten 1 cm im Durchmesser. In der Serosa der Gallenblase melanotische Flecken. Die Lymphdrüsen der Porta hepat. wie die übrigen Lymphdrüsen verändert.

Die Nebennieren fettarm. In Mark und Rindensubstanz viele braune Flecken.

Die Nieren normal gross. Oberfläche glatt. Rinde gleichmässig transparent, blutarm, dunkelbraun. Marksubstanz normal. In der Schleimhaut des Nierenbeckens und Ureter zahlreiche braune Flecken. Auch im Nierengewebe einige grössere melanotische Flecken. Die Schleimhaut der Blase mit miliaren braunen Knötchen durchsetzt.

Die retroperitonealen Lymphdrüsen wie die übrigen Drüsen verändert.

Im Dünndarm galliger Brei, im Dickdarm feste Kothballen. Die Schleimhaut des Rectum mit intensiv melanotischen Flecken durchsetzt. Ebenso die Mucosa des Dickdarms. Im unteren Ileum dieselbe diffuse Pigmentirung. Im Jejunum, Duodenum und Magen fanden sich zahlreiche braune Flecken bis 3 mm im Durchmesser. Das Pankreas ebenfalls von Knötchen durchsetzt.

Der Schädel ziemlich symmetrisch. Diploë braunschwarz pigmentirt. Dura mässig gespannt. In den Sinus wenig Cruor. In der Scheitelgegend links ein grösserer melanotischer Knoten. Innenfläche der Dura gelb. Kleine braune Strichelung, die nicht zu verschieben. Am Tentorium und an der Basis in der Dura wenig kleine melanotische Flecken. Weiche Hirnhäute mässig blutreich, normal. Gehirn zeigt nichts Abnormes. In den Ventrikeln wenig braunes Serum, nicht erweitert.

Hoden normal.

Die Spongiosa sämmtlicher Wirbelkörper gleichmässig schwarz, sehr weich, leicht zerdrückbar. Dieselbe Beschaffenheit hat die Spongiosa der Rippen, Clavicula, Scapula und der Kopf des Humerus und Femur. Die compacte Masse der langen Röhrenknochen nicht verfärbt. Das Mark von Femur und Humerus gallertig, sehr durchsichtig, mit mehr oder weniger zahlreichen braunen Knoten durchsetzt. Das Mark der übrigen distal gelegenen Röhrenknochen der Extremitäten hat dieselbe Beschaffenheit, nur dass die braunen Knoten und somit die melanotische Farbe fehlt. Die Rippen- und Gelenkknorpel sind nicht pigmentirt.

In klinischer Beziehung ist der Fall kaum verschieden von den in der Literatur so zahlreich publicirten Fällen. In anatomischer ist er vor Allem ausgezeichnet durch die überaus zahlreichen Metastasen in den inneren Organen und durch die fast den ganzen Körper betreffende tief braune Verfärbung. Eigenthümlich ist es ferner, dass die proximal gelegenen Körpertheile stärker von der Affection befallen sind. Am deutlichsten ist dies an den Knochen und in der Haut. Während die Wirbelsäule, die Rippen, die Clavicula in ihrer Totalität tief schwarz sind, finden sich in dem Oberarm und Oberschenkel nur schwarze Flecke zwischen der normal gefärbten Spongiosa, und in den Hand- und Fussknochen fehlt jede Pigmentirung. Ebenso sind an der

Haut die proximal gelegenen Partien gefärbt. Hände und Füsse entbehren ganz der Verfärbung, während neben der diffusen Pigmentirung des Integuments an Brust und Bauch und Rücken eine Anhäufung des Farbstoffes in Gestalt von kleinen leicht prominenten Knoten zu beobachten ist.

Den Ausgang hat die Melanose von einem Nävus im Rücken genommen, dessen Excision wegen eingetretener Wucherung nöthig gewesen ist, die Stelle, wo er gesessen, ist noch an der Excisionsnarbe zu erkennen und im Sectionsprotocoll als eine 4 qcm grosse Fläche, bestehend aus einer Anzahl leicht erhabener melanotischer Flecken beschrieben.. Die Stelle ist als Rest oder Recidiv der excidirten Geschwulst aufzufassen, so dass wir in ihr einen Ersatz für den fehlenden primären Nävus haben. Unter dem Mikroskope stellt sich diese Hautstelle folgendermaassen dar.

Die Epidermis, welche ununterbrochen über die Stelle wegzieht, besteht nur aus wenig Schichten von Epithelzellen. Die intrapapillären Einsenkungen sind fast vollständig verstrichen, die Schicht der Riff- und Stachelzellen fehlt fast vollständig. Ueber dem Rete fanden sich sofort mehrere Lagen mehr oder weniger flacher, kernhaltiger und dann kernloser verhornter Zellen. Pigmenthaltig ist das Epithel nur gerade über den melanotischen Flecken des Corium und zwar besonders seine tieferen Schichten, namentlich in den schmalen intrapapillären Einsenkungen. Das Pigment ist sehr feinkörnig. Auch die Hornschicht hat an wenigen Stellen einen bräunlichen Ton.

Im Corium sind, den Verhältnissen der Epidermis entsprechend, die Papillen sehr spärlich vorhanden, unregelmässig geformt und besonders sehr breit. Ganz in der obersten Lage des Coriums bis in die Papillen sich erstreckend, jedoch von der Epidermis durch eine dünne Lage zellarmen und pigmentlosen Bindegewebes geschieden, findet man rundliche Haufen von Zellen (Taf. X Fig. 1), die in grösserer Ausdehnung ziemlich dicht, nur durch schmale Septa fibrillären Gewebes getrennt aneinander liegen. Die Zellhaufen sind nicht von gleicher Grösse und in Bezug auf ihre Form erscheinen sie nicht gleichmässig rund, sondern häufig oval, manchmal bisquitförmig. Auf Serienschnitten, die senkrecht zur Oberfläche geführt sind, lässt sich

nachweisen, dass die rundlichen Haufen Zellsträngen entsprechen, die nicht parallel zu einander verlaufen, sondern in einander übergehen und sich netzartig verflechten, bald grössere Nester bilden, bald durch stärkere Stromabalken in kleinere Felder getheilt sind. Die Neubildung hat also einen deutlich alveolären Bau. Die Zellhaufen bilden die Ausfüllung der Alveolen und das Stroma die Wand desselben. Ihre Elemente sind polyedrisch, haben einen grossen Kern und sind zum Theil pigmentirt. Der Zellkern ist stets pigmentfrei und durch Färbemittel leicht kenntlich zu machen. Mit Anilinfarben tritt seine bläschenartige Beschaffenheit deutlich hervor und es werden mehrere Kernkörperchen sichtbar. Theilungsfiguren habe ich nicht erkennen können. Das Pigment ist gewöhnlich diffus oder feinkörnig vertheilt. Hier und da liegt es so dicht, dass der Kern verdeckt wird und die Zelle als ein brauner Klumpen erscheint. Diese stark pigmentirten Zellen liegen stets in der Peripherie der Alveolen, während nach dem Centrum hin die Färbung der Zellen abnimmt und sogar in grösseren Alveolen viele Zellen pigmentfrei sein können. Die Zellen liegen nicht bis zur Berührung dicht neben einander, sondern die Alveolen sind durchzogen von feinen Fasern, die sich mit einander verflechten und ein feinmaschiges Netzwerk bilden, in welchen die Zellen zu liegen kommen. Die feinen Fasern gehen von der Wand aus und sind als Theile des Stromas aufzufassen.

Das Stroma wird von Bindegewebsbündeln gebildet, welche mit den umgebenden normalen Bündeln des Coriums zusammenhängen und offenbar diesen völlig entsprechen, nur dass sie durch die zwischengelagerten Zellhaufen oder besser Strängen aus einander gedrängt sind. Indessen ist dies nicht die einzige Veränderung des Corium, ja nicht einmal die, welche durch ihre Intensität in den Vordergrund tritt.

An allen Schnitten findet man nemlich neben den mehr oder weniger pigmentirten Zellhaufen, auch ausgedehnte Pigmentmasse in dem Stroma (Taf. X, Fig. 2), welche an manchen Schnitten, hauptsächlich an denen, welche der Peripherie des Tumors entsprechen, über das Pigment in den alveolär angeordneten Zellhaufen die Oberhand gewinnt. Im Centrum des Knotens, wo die Zellnester grösser sind und dichter liegen, also die

Stromabalken feiner sind, treten sie natürlich gegen dieses in den Hintergrund. Aber auch dann zeigen sie, wie an der Peripherie des Knotens die Eigenthümlichkeit, dass sie viel tiefer gefärbt, fast braunschwarz sind. Um diese Pigmentmassen zu verstehen, muss man vom benachbarten Corium ausgehen. Hier finden sich nehmlich zwischen den Bindegewebsbündeln, so ziemlich gleichmässig zerstreut, pigmentirte Zellen, von denen ein Theil sofort durch ihre regelmässige Lagerung, durch ihre Form von platten Spindeln als die normalen Bindegewebszellen des Corium sich zu erkennen giebt; der bläschenförmige Kern deutlich und das Protoplasma von kleinen, gleichmässig dichtstehenden braunen Körnchen durchsetzt. Andere Zellen sind etwas voluminöser, haben wohl die gleiche Lage, sind aber erheblich dicker und erinnern auf den ersten Blick an die Mastzellen Ehrlich's. Indessen die in ihnen enthaltenen Körnchen sind ebenfalls dunkelbraun und nehmen keinen Anilinfarbstoff an, während der Kern sich damit färbt. Man sieht zu viele Uebergänge nach den abgeplatteten braunen Spindeln, um an der Idee zu zweifeln, dass hier die gleichen Elemente, nur stark angeschwollen, vorliegen. An der Peripherie des Tumors, da wo die intensivere Pigmentirung des Stroma beginnt, sieht man deutlich, wie hier die gleichen Zellen sich finden, welche in schmalen Reihen sich anordnen, die zwischen den Bindegewebsbündeln verlaufen und entsprechend den Spalten zwischen den Bündeln unter einander zu einem Netz zusammentreten. Aber auch in den Maschen dieses Netzes treten wieder pigmentirte Zellen auf und so fliessen die braunen Stränge zu grösseren sehr unregelmässig gestalteten braunen Feldern zusammen. Nur an der Peripherie lässt sich in der Regel deutlich erkennen, dass diese Pigmentmassen aus Zellen sich zusammensetzen; in den grösseren braunen Flecken aber liegen die dunkel braunen Zellen so dicht, dass ihre Grenzen verschwinden und das Ganze einen grossen unregelmässig geformten braunen Klumpen darstellt. Löst man durch 24stündige Einwirkung von $\frac{1}{2}$ procentiger Chrmsäure das Pigment auf, so sieht man, dass auch hier die gleichen Zellen sich vorfinden wie in der Peripherie der Stromastränge und im benachbarten Corium. Die Form der Pigmentkörner kann wegen ihrer dichten Lagerung nur selten erkannt werden. Immerhin kann man sich

überzeugen, dass neben den gleichmässig vertheilten Körnern auch Kugeln sich vorfanden, von der Grösse der rothen Blutkörperchen. Ferner ist bemerkenswerth, dass an manchen Stellen diese pigmentirten Zellstränge erweiterte Blutgefässe (a a Fig. 2, Taf. X) ringförmig nach Art einer Adventitia umgeben.

Ehe ich die Beschreibung dieses primären Heerdes abschliesse, muss ich noch der Blutgefässe im umgebenden Corium gedenken. Dieselben zeigen im Ganzen in ziemlichem Umfange ausgeschnittenen Hautstücken, ganz gleichmässig eine hochgradige Erweiterung, und zwar in sämmtlichen Schichten des Coriums, am stärksten in dem oberen eigentlichen Papillarkörper. Das Lumen der Capillaren (a Fig. 1 Taf. X) ist an einzelnen Stellen bis auf das 10fache vergrössert, dabei sind sie strotzend mit Blut gefüllt. Die Endothelien erscheinen, wo sie nicht durch die Blutfülle verdeckt sind, verdickt, an einzelnen Gefässen zu verhältnissmässig hohen fast cubischen Zellen umgewandelt, so dass die Gefässe den Eindruck von quergeschnittenen Drüsengängen machen, ein Irrthum vor dem die das Lumen ausfüllenden Blutkörperchen bewahren.

Um die prallgefüllten Gefässe findet sich besonders in dem Papillartheil eine schmale Infiltrationszone, mit kleinen sehr dicht gestellten runden Zellen, deren Kerne sich mit Gentiana in toto färben und so die Zellen als Lymphkörperchen charakterisiren. Ferner finden sich im Anschluss an die Blutgefässe auch Hämorrhagien, sowohl vereinzelte rothe Blutkörperchen ausserhalb des Gefässlumens, wie auch ausgedehnte streifenförmige Ansammlung von solchen. Ein Haarbalg, der in seiner Mitte durch die Narbenretraction horizontal ausgezogen war, und dessen Querschnitt auf zahlreichen Präparaten sich wiederholte, war fast völlig von einem solchen Extravasate umgeben. In einem grösseren hämorrhagischen Heerde fand ich Hämatoidinrhomben, an seiner Peripherie Riesenzellen mit wandständigen Kernen.

Die in der Haut des Rückens, der Brust, des Bauches vorhandenen zahlreichen secundären Tumoren, die kaum stecknadelgross sind, enthalten die gleichen Elemente wie die primäre Geschwulst oder besser, deren Recidive, allerdings in etwas anderer Vertheilung. Denn es gleicht jeder dieser Knoten nur der

Peripherie des eben beschriebenen, d. h. also sie setzen sich aus schmalen, auf das Intensivste gefärbten Zellsträngen zusammen, welche nach der Mitte hin zu grösseren schwarzbraunen unregelmässigen Knoten zusammenfliessen, die nach Auflösung des Pigments durch Chromsäure wieder in allen ihren Theilen die ursprünglichen Zellen erkennen lassen. Nester von polyedrischen wenig pigmentirten Zellen finden sich nur im Centrum sehr spärlich und die subepithelialen Zellennester fehlen vollständig. Die Theile der Haut, in denen keine Knoten vorhanden sind, welche nur graubraun verfärbt sind, enthalten auch wie im Rücken die gleichen pigmentirten spindelförmigen oder etwas angeschwollene Zellen. Die Häufigkeit derselben ist proportional der makroskopisch erkennbaren Braunfärbung. Je stärker dieselbe ist, desto zahlreicher trifft man die Zellen an und an der nicht braun erscheinenden Haut der Extremitäten, an Vola und Planta, findet man sie nur ganz vereinzelt erst nach Durchsichtung mehrerer Präparate.

Von den epithelialen Gebilden ist nichts Besonderes hervorzuheben, nur über den Knoten findet sich eine Pigmentirung der Epidermis. Die Gefässe sind in allen Hautstücken, die ich untersuchte, in gleicher Weise verändert, wie ich es vom Rücken schilderte. Im subcutanen Gewebe finden sich wie im Corium die langgezogenen pigmenthaltigen Spindelzellen sehr vereinzelt, auch etwas gequollen. Das Fettgewebe ist im Zustand hochgradiger Atrophie. Das Fett ist gänzlich aus den Fettläppchen geschwunden und es ist, wie es nach Flemming stets der Fall ist, eine Wucherung der Zellen eingetreten. Auf Schnitten bieten diese atrophischen Fettläppchen ein eigenthümliches Bild. Die dicht gedrängten zu Acini angeordneten Zellhaufen erinnern lebhaft an die alveolären Geschwulstmassen, und erst Serienschnitte, in welchen sich die scheinbaren Alveolen als flächenartige Gebilde erkennen lassen, geben die richtige Deutung derselben.

Der grösste Theil der Leber ist in Geschwulstmasse umgewandelt, in welcher abgesehen von der Glisson'schen Scheide nichts von dem ursprünglichen Bau der Leber zu erkennen ist. Wie diese Umwandlung vor sich gegangen ist und namentlich in welcher Beziehung die Geschwulstelemente zu den Leberzellen stehen, sieht man am deutlichsten an jenen relativ spärlichen Partien, wo schon für das blosse Auge der acinöse Bau, wenn auch schwierig, sichtbar ist. Am gehärteten Präparat treten diese Stellen durch

erheblich blässere Farbe viel deutlicher hervor (Taf. X. Fig. 3). Hier sieht man wie die Sarcomzellen ausschliesslich in den Blutcapillaren zwischen den Leberzellenreihen auftreten. Hier und da liegen sie vereinzelt, an anderen Stellen aber namentlich in den centralen Capillaren in der Umgebung der Vena hepatica in langen Reihen hinter einander, so dass man fast eine mit brauner Masse injicirte Leber vor sich zu haben glaubt. Leberzellen und Blutgefässwand sind intact; die Capillaren selbst hier und da erweitert. Es treten also die Zellen als Embolie der Gefässe auf, sie sind nicht in der Leber entstanden und ich muss jede Beziehung zu den normalen Leberzellen, wie sie Gussenbauer vermuthet, in Abrede stellen. Es ist dies ein Bild völlig demjenigen gleich, welches, wie zuerst Schüppel nachwies, manche secundäre Krebsknoten der Leber bieten. Häufig findet man in solchen Acini einzelne rundliche und längliche Haufen von Sarcomzellen, scharf begrenzt, offenbar durch Erweiterung einer Capillare entstanden. Ab und zu sieht man mehrere solche Haufen dicht bei einander durch wenige Leberzellen von einander getrennt, die selbst verschmälert und atrophisch erscheinen.

In diesen Bildern hat man einen Hinweis auf die weitere Entwicklung der Metastasen in der Leber. Die eingeschleppten Geschwulstelemente wuchern in den Capillaren zu den eben erwähnten Zellhaufen. Mehrere solche Haufen confluiren indem sie die Leberzellen zum Schwinden bringen und es entstehen somit die makroskopisch sichtbaren Knoten in den Leberstücken, die noch den acinösen Bau deutlich zeigen und schliesslich kommt es dazu, dass die Leber in toto zu Geschwulstmasse umgewandelt ist. Auch in dieser tritt der alveoläre Bau deutlich hervor. Sie besteht aus den polymorphen Zellen, wie sie in der primären Geschwulst vorhanden sind, mit gleicher Ablagerung des Pigmentes. Die Alveolen sind ziemlich klein und das Stroma bildet die verdickte destruirte Wand der Capillaren, von der aus das feine Reticulum, in welchem die Zellen liegen, ausgeht. Dieses Stroma unterscheidet sich von dem an der Primärgeschwulst durch den gänzlichen Mangel an Pigment. Von dem ursprünglichen Lebergewebe sind nur die Glisson'sche Scheide und die darin liegenden Gefässe und Gallengänge erhalten. Diese letzteren erscheinen häufig gewuchert und vermehrt, wie dies auch bei Lebercirrhose, wo ebenfalls die Leberzellen zu Grunde gehen, häufig zur Beobachtung kommt.

An den Knochen haben wir, wie bereits erwähnt, die gleiche Erscheinung wie in der Haut, dass die distal gelegenen weniger oder gar nicht pigmentirt sind, während an denen des Stammes das Mark in tief schwarzbraune Massen umgewandelt ist. Zur mikroskopischen Untersuchung gelangten Stücke aus einem Wirbelkörper, dem Femurkopf und das Röhrenmark dieses Knochens. Das Entkalken geschah einmal mit Chromsäure und zweitens mit salzsäurehaltigem Alkohol unter Zusatz von Kochsalz. Die erste Methode hat den Nachtheil, dass das Pigment oxydirt und gelöst wird und man in Folge dessen über die Vertheilung desselben keinen Aufschluss erhält. Die übrigen Verhältnisse treten auf das prächtigste hervor.

An den Knochenbälkchen der Spongiosa ist in keiner Weise eine Abnormität nachweisbar. Es fehlen vollständig die Einsmelzungen, die als Howship'sche Lacunen beschrieben sind und bei Tumoren in den Knochen häufig vorkommen. Dagegen zeigt das Mark hochgradige Veränderungen, besonders an den Wirbeln. Jede Masche der Spongiosa derselben erscheint mit einer Masse ausgefüllt zu sein, die nur aus Zellen besteht. Die Blutgefässe sind strotzend gefüllt, dabei finden sich Blutkörper ausserhalb derselben. Von den normalen fetthaltigen Netz- und Sternzellen ist kaum etwas nachweisbar. In den zelligen Massen kann man zwei Arten von Zellen unterscheiden: 1) sind es Anhäufungen von Rundzellen, die ohne bestimmte Anordnung dicht an einander gereiht sind. Sie haben den Typus von Lymphkörpern und entsprechen dem lymphoid degenerirten Marke; 2) sind es Zellen zu Alveolen von grösserem oder kleinerem Durchmesser angeordnet, die in jeder Beziehung den Melanomzellen der übrigen Organe gleichen. Bei den durch Chrmsäure entkalkten Schnitten fehlt die Pigmentirung, die bei den mit salzsäurehaltigem Alkohol behandelten unverändert hervortritt. Am Femurkopf sind die Verhältnisse ähnlich, nur dass eine sehr grosse Anzahl Maschenräume gewöhnliches fettarmes Knochenmark mit homogener Grundsubstanz und Rund- und Sternzellen enthält. Die dem Gelenkende am nächsten dicht unter dem Knorpel gelegenen Räume sind am stärksten mit den zelligen Einlagerungen gefüllt. Je mehr man sich davon entfernt, desto spärlicher werden sie, so dass man häufig nur das Bild erhält, dass in fettarmem atrophischem Knochenmark kleine, aus nur wenig Melanomzellen bestehende Haufen liegen. Auch in den Maschenräumen, welche unverändertes Mark enthalten, sind die Blutgefässe hochgradig gefüllt und erweitert, es liegen ebenfalls Blutkörperchen ausserhalb der Gefässe.

In dem Marke der Femurdiaphyse sind circa erbsengrosse Knoten vorhanden, die in jeder Weise den metastatischen Knoten in den anderen Organen entsprechen. Daneben erscheint das Mark fettarm, gallertig. Die netzförmigen Zellen enthalten ab und zu ein ganz feinkörniges Pigment; ebenso erscheint es in den spärlichen lymphoiden Elementen entweder wie in den Sarcomzellen in grösseren Kügelchen oder die Zellen diffus färbend. Die Gefässe sind auch hier prall gefüllt und es gelang mir in diesen zwischen den Blutelementen vereinzelte pigmentirte Zellen mit sarcomatösem Charakter zu beobachten.

Die übrigen Organe zeigen im Wesentlichen dieselben Veränderungen, wie ich sie in der Leber und Knochenmark beschrieben, dass sie nehmlich von kleinen oder grösseren Knoten durchsetzt sind und dass in den Capillaren sich einzelne Sarcomzellen vorfinden. An den meisten Organen lässt sich erkennen, dass die Tumoren innerhalb der Gefässe entstehen, am deutlichsten ist dies an denjenigen Organen, wie die Schleimhaut des Magens, der Thyreidea, der Nebenniere. Hier finden wir auf Schnitten sehr häufig, dass die melanotischen Massen wie Ringe um die Drüsenbläschen oder -gänge gelagert sind, ganz als ob man eine Injection der Capillaren gemacht hätte. Die diffuse Färbung der Schleimhäute des Mundes, Magens

u. s. w., der Intima der Aorta, wie sie im Sectionsprotocoll beschrieben ist, verschwindet zum grössten Theil an den mikroskopischen Schnitten, sie scheint hauptsächlich auf der Durchtränkung mit Lymphe zu beruhen, die, wie es aus den Transsudaten hervorgeht, den Farbstoff gelöst enthält. Zum kleinen Theil ist sie auf pigmentirte Spindelzellen, die sich zwischen den Bindegewebsfibrillen der Mucosa und Submucosa finden, zurückzuführen.

Ein auffallendes Ergebniss, welches mit dem makroskopischen Aussehen in Widerspruch stand, ergab die Untersuchung der Milz. Im Sectionsprotocoll sind zahlreiche Geschwulstknoten von circa 1 cm Durchmesser erwähnt, die bei der mikroskopischen Untersuchung ganz den gleichen alveolären Bau darboten, wie die anderen secundären Tumoren, ohne Pigmentirung des Stromas. Die Pulpa wird als gleichmässig braun geschildert. Trotzdem sind die Pigmentmassen in ihr nicht sehr reichlich. Sie finden sich mehr zerstreut nur an einzelnen Stellen in länglichen Gruppen, die an Gefässe erinnern, sowohl in den Follikeln, wie in der Pulpa. Jedenfalls ist die grösste Zahl der venösen Capillaren der Pulpa frei von solchen, wie auch bei der Section das von der dunkelbraunen Schnittfläche abzustreifende Blut keine braune Beimischung zeigte.

Die Veränderungen in den Nieren scheiden sich in 2 Gruppen: 1) intravasculäre Veränderungen, Verstopfung der Gefässe, besonders der Capillaren, mit Pigmentzellen und daran anschliessende Bildung von Knoten. 2) Veränderungen an den Harnkanälchen, welche auf Ausscheidung von Farbstoff durch dieselben zurückzuführen sind.

Die embolische Verstopfung ist leicht zu erkennen, da die Gefässe auf kurze Strecken wie injicirt aussehen und nur selten ihr Durchmesser das normale Maass überschreitet. Man findet sie besonders in der Rinde sowohl in den Markstrahlen wie in Labyrinth und Glomeruli. In letzteren aber beschränkt sich die Verstopfung auf kurze Strecken, welche als rundliche Felder auftreten, deren Dimensionen jedoch nicht selten das Doppelte des normalen Capillarlumens erreichen. An vielen Feldern lässt sich deutlich die begrenzende Capillarwand erkennen, andere dagegen geben in dieser Beziehung keine Sicherheit. Indessen kann man nirgends die Ueberzeugung gewinnen, dass sie zwischen den Capillaren liegen. Auch in dem Spaltraum zwischen der Oberfläche des Glomerulus und der Kapsel habe ich keine Pigmentmasse gesehen. Wie in der Leber entstehen auch hier durch weitere Anhäufung von Zellen durch Verbreiterung der Capillaren die kleinen secundären Knoten. Die Elemente der Niere sind unbetheiligt.

Besonderes Interesse erregen die Veränderungen der Harnkanälchen, da bis jetzt Beobachtungen über Störungen der Niere bei melanotischen Tumoren nicht vorliegen. In erster Linie fällt eine diffuse blassbraune Färbung der Epithelien fast in allen Kanälchen des Labyrinths auf. Es tritt dies besonders an Präparaten hervor, die in chromsaurem Kali lagen; in jenen, die nur in Alkohol lagen, ist die Färbung nicht deutlich sichtbar. Offenbar wird der diffuse Farbstoff durch Alkohol gelöst. Dabei

zeigen alle diese Epithelien eine nur schwache Kernfärbung. Dies beruht nicht etwa bloß auf Zufälligkeiten in der Einwirkung des Färbemittels; denn es ist dies constant und in den Markstrahlen findet man, dass eine Anzahl der breiten Kanälchen eine gleiche Eigenthümlichkeit darbietet, während die dicht daneben liegenden völlig normale Kernfärbung darbieten. Ausserdem findet sich in einem Drittel oder Viertel der Kanälchen körniges Pigment und zwar besonders in denen des Labyrinths, doch auch der Markstrahlen, so intensiv, dass das ganze Kanälchen von braunen Massen (pigmentirte Zellen) angefüllt erscheint oder dass das Pigment sich im Epithel und Lumen zugleich befindet. Meistens ist das Pigment nur in den Epithelien. Die grösseren Körner desselben sind deutlich kugelig und kommen den Kernen der Epithelien gleich. Die kleinen sind unregelmässig eckig. Sie sind innerhalb der einzelnen Zellen sehr ungleichmässig vertheilt, durchsetzen das Protoplasma niemals gleichmässig wie häufig in den intracapillaren Zellen. Vorzugsweise liegen sie in der inneren Hälfte der Zelle gegen das Lumen zu. Von besonderer Wichtigkeit ist natürlich die Frage, ob sie wirklich direct in den Epithelzellen oder etwa in anderen Zellen sich finden, welche zwischen die Epithelien eingedrungen wären. Die sorgfältigste Untersuchung der Schnitte auf diesen Punkt hin ergiebt, dass nur der erstere Modus sich mit Sicherheit feststellen lässt. Dies ist besonders an Stellen möglich, wo die Zellgrenzen sehr deutlich sind. Andere Bilder sprechen nicht mit der gleichen Evidenz in gleichem Sinne; dagegen findet man aber nirgends Bilder, wo sich um die Pigmentkörner ein dieselben umschliessender, von der Epithelzelle verschiedener Zellkörper erkennen liess. Es ergiebt sich hieraus, dass das Pigment von dem Epithel der Harnkanälchen direct aufgenommen ist, obgleich es sich im Lumen der Capillaren niemals frei, sondern nur in Zellen eingeschlossen findet. Diese Zellen haben also das eingeschlossene Pigment an das Harnkanälchenepithel abgegeben. Ferner findet sich das Pigment auch im Lumen der Harnkanälchen und zwar in runden, zellähnlichen Gebilden, die relativ gross, manchmal von kleinsten Pigmentkörnern ganz vollgepfropft sind. Ich halte diese Elemente nicht für eingedrungene Geschwulstzellen. Dies ist deswegen auszuschliessen, weil, wie oben erwähnt, weder zwischen oder in den Epithelien der Harnkanälchen noch im Spaltraume der Glomeruli Geschwulstzellen sich nachweisen lassen. Dagegen findet man manchmal ähnliche Gebilde zwischen Epithelzellen in situ und, da hie und da das Epithellumen äusserst niedrig und kernlos ist, so scheint es mir, dass der innere pigmenthaltige Theil der Epithelzelle sich losgelöst hat. Ferner findet man im Lumen körnige Massen, in netzförmiger Anordnung und breite Cylinder blass glänzend hyalin farblos, oder in sehr verschiedenem Grade bis zu den intensivsten Nüancen braun gefärbt.

Diese Veränderungen finden sich vorzugsweise, wie erwähnt, im Labyrinth und an einigen breiten Kanälchen der Markstrahlen. Die aufsteigenden Schenkel erscheinen überall normal, wenigstens enthalten sie kein Pigment; hie und da scheinen ihre Epithelien Vacuolen zu enthalten. Die absteigenden Schenkel sind völlig normal. Die Sammelröhren haben ein normales

pigmentfreies Epithel, doch sind einige mit Pigmentmassen, deren Structur undentlich, vollgepfropft.

Diese Veränderungen an der Niere erinnern vielfach an die Affectionen der Nierenepithelien, welche experimentell durch verschiedene Gifte hervorgerufen werden. In dem vorliegenden Falle ist die Noxe zweifelsohne das Pigment des Melanosarcoms und wir haben in der Niere ein Organ, das dieses Gift aus dem Körper zu eliminiren bestrebt ist.

Neben dieser scheint auch die Lunge im vorliegenden Fall diese Function zu versehen. Abgesehen von den im Protocoll erwähnten secundären Knoten, für welche ich hier die intercapillare Entstehung nicht nachweisen konnte, findet sich ganz diffus über die Lungen verbreitet eine starke Desquamation der Alveolarepithelien. Dieselben sind zu grossen kugeligen Zellen umgewandelt, welche in grösserer oder geringerer Zahl in den Alveolen sich finden und die gleichen braunen Pigmentkörner enthalten, wie die Nierenepithelien. Wie die Krankengeschichte zeigt, gingen diese Zellen in den Auswurf über und so könnte dieser eventuell mit zur Diagnose benutzt werden.

Das Herz zeigt eine hochgradige fettige Degeneration mit Schwund der Querstreifung und partieller Umwandlung der Muskelfasern in hyaline Schollen.

Einer besonderen Erwähnung bedürfen noch die Lymphdrüsen. Makroskopisch lassen sich an ihnen helle und dunkle Partien unterscheiden. Unter dem Mikroskope erhält man das auffallende Bild, dass die Drüsen in toto in Geschwulstmassen umgewandelt sind. Von normalem Drüsengewebe ist keine Spur vorhanden, so dass nicht, wie man es nach dem makroskopischen Befund zu erwarten geneigt ist, die hellen Partien erhaltenem Drüsengewebe entsprechen. Die hellere oder dunklere Färbung beruht ausschliesslich auf dichtere oder schwächere Ablagerung des Pigments und zwar findet man in den dunklen Stellen das Pigment sehr intensiv sowohl in den Zellen der Alveolen, wie auch im Stroma, also ähnlich wie in den Tumoren der Haut, während in den Metastasen der anderen Organe das Pigment im Stroma ganz fehlt. Hier ist die Pigmentirung sehr stark ausgesprochen und manche Stellen erscheinen als schwarzbraune Klumpen, in welchen eine Zusammensetzung aus Zellen schwer zu erkennen ist. An den hellen Partien ist die Pigmentirung ausschliesslich auf das Stroma beschränkt, die Zellen in den Alveolen sind vollständig frei.

Wir haben also einen Fall kennen gelernt, welcher zu den exquisitesten der Melanosarcome gehört. Ein kleiner Nävus beginnt zu wuchern, wird deshalb frühzeitig excidirt, aber rasch bildet sich ein Recidiv, und im Verlauf von wenigen Monaten, ja Wochen wird die Haut des Rumpfes mit zahlreichen secundären Knoten durchsetzt, und nimmt eine fast gleichmässige braungraue Färbung an. 4 Monate nach der Exstirpation erfolgt der Exitus letalis. Die Section ergiebt zahlreiche schwarz-

braune Geschwülste im intramusculären Zellgewebe am Stamme, im lockeren subserösen Gewebe der Brust- und Bauchhöhle, in den serösen Häuten selbst, ferner in allen inneren Organen mit Einschluss des Knochenmarks, ausgenommen das Centralnervensystem, ferner eine diffuse rauchgraue Verfärbung der nicht von Geschwülsten durchsetzten Theile, besonders intensiv an der Leber, Milz, den Nieren, etwas weniger an Schleimhäuten noch geringer, aber noch deutlich wahrnehmbar am Endocard und der Intima der Arterien. Die Geschwülste in der Haut haben alle die gleiche Zusammensetzung. Sie gehen offenbar von den Bindegewebszellen des Coriums aus, welche an allen deutlich rauchgrau gefärbten Stellen feinkörniges Pigment enthalten. Dieselben nehmen an Volumen zu, schwellen zu dicken Zellen an, vermehren sich, ordnen sich in netzförmig verbundenen Zügen entsprechend dem Verlauf der Saftbahnen. Aber auch die Bindegewebsbündel schwinden unter dieser Wucherung und, da die Zellen sehr dicht liegen, so entstehen sehr frühzeitig grössere Streifen, in welchen unter dem massenhaften braunschwarzen Pigmente die zellige Zusammensetzung unsichtbar ist und die Zellen erst nach Auflösung des Farbstoffes durch Chromsäure deutlich hervortreten. Manche der kleinen stecknadelkopfgrossen secundären Tumoren bestehen nur aus diesen Elementen. In den etwas grösseren, sowie im primären Tumor treten im Centrum Zellnester auf, durch das bindegewebige Stroma mit den eingelagerten Pigmentzellen von einander getrennt. Es sind dies Quer- und Schrägschnitte von Zellsträngen, die Zellen in ihnen gleichen im Wesentlichen den pigmentirten Stromazellen, sind etwas vielgestaltiger und enthalten auch Pigment aber in geringerer Menge. Wir haben hier den bekannten alveolären Bau der melanotischen Sarcome. Bekanntlich ist zur Zeit noch nicht vollständig aufgeklärt, worauf derselbe beruht. Jedenfalls handelt es sich nicht um epitheliale Neubildung; denn ein Zusammenhang mit dem Oberflächenepithel und Haarbälgen u. s. w. lässt sich, obgleich sie dicht an dieselben herantreten, mit Sicherheit ausschliessen. Demiéville (dies. Arch. Bd. 81) führt die ähnlichen Bildungen an kleinen lenticulären Flecken auf die Blutgefässe zurück. Recklinghausen (multiple Fibrome Berlin 1882) verlegt ganz gleiche Bildungen in die weichen Warzen,

in die Lymphgefässe. Ich gehe auf diese Frage nicht ein, ich habe diese Verhältnisse nicht weiter verfolgt. Auch die Beziehung der Zellhaufen zu den Pigmentzellen des Stromas kann ich durch meine Beobachtungen nicht vollständig aufklären, obgleich es von vorneherein sehr wahrscheinlich ist, dass sie nur weitere Entwicklungen derselben darstellen. Ich kann über die Genese der Pigmentzellen nur so viel sagen, dass die zuerst auftretenden in diesen Hauttumoren als Abkömmlinge der in loco vorhandenen Bindegewebszellen anzusehen sind. —

Allerdings sind über diese Gebilde unsere Kenntnisse noch nicht weit über die Anfangsgründe hinaus. Erst vor kurzer Zeit haben Riehl (Vierteljahrsschrift für Dermatol. und Syphil. 1884 Heft I) und Aebly (Centralblatt für medic. Wissensch. 1885. Heft II) nachgewiesen, dass sie ständige Gebilde auf der scheinbar nicht pigmentirten normalen Haut sind und dass von ihnen die Haare und die pigmentirten Epidermiszellen das Material zur Pigmentbildung beziehen. Riehl beschreibt sie als bald rundliche, bald spindelförmige oder unregelmässig sternförmige Zellen, die im Corium liegen, von der Umgebung der Gefässe ihren Ausgang nehmen und von dort in das Gewebe der Haarpapille und in das Haar selbst hineinwandern.

Eine Vermehrung solcher Gebilde im Corium haben Demiéville (Revue med. d. l. Suisse Romande 1885 No. 9) und Nothnagel (l. c.) bei Morbus Addisonii beobachtet und ersterer hat sogar bei dieser Krankheit im Corium grössere braune Flecken gefunden, die neben spindel- und sternförmig pigmentirten Zellen, grössere epitheloide Zellen von unregelmässiger Form schwach pigmentirt enthalten, die den bei den Melanomen beschriebenen gleichen. Es dürfte wohl auch hier ein Entstehen dieser Zellen aus den spindelförmigen anzunehmen sein.

Für dieselbe Annahme spricht auch ein Fall von Nävus der Wange, den ich Gelegenheit hatte zu untersuchen. Das mir vorliegende Präparat stellt eine unregelmässige schwarze Masse dar, mit fetziger Oberfläche, zum Theil von Epidermis noch überzogen, tief bis in die Muskelschicht der Wange eindringend, ohne jedoch die Schleimhaut der Mundhöhle zu erreichen. Auf dem Durchschnitt erscheint es gleichmässig schwarz, ohne irgendwelche Andeutung vom lobulären Bau.

Unter dem Mikroskope stellt es sich als ein grosszelliges Sarcom dar, das durch die wechselnde Anordnung des Pigments ein eigenthümliches Gepräge erhält. Um einen richtigen Einblick zu erhalten, müssen wir die Peripherie der Umgebung der schwarzen Masse untersuchen. Hier finden wir in etwas grösserer Entfernung von ihr zwischen normal erscheinenden Bindegewebsfasern und Muskelbündeln (Taf. X, Fig. 4) lange spindelförmige Zellen, ganz feinkörnig pigmentirt, von ungemein wechselnder Grösse mit deutlichem, ovalem, bläschenförmigem Kern. Je mehr man sich der Geschwulst nähert, desto zahlreicher werden diese Spindeln und zugleich nehmen sie an Volumen vor allem in ihrer Dicke zu. In der schwarzen Masse selbst findet man sie in grosser Zahl neben einander durch die auseinander gedrängten, noch deutlich sichtbaren Bindegewebsfasern zu langen Zügen zusammengehalten, dabei haben sie zum Theil ihre Spindelform verloren und erscheinen in den mannichfachsten Figuren, sternförmig, polyedrisch, rund und verästelt. An anderen Stellen ist auch die letzte Spur von der ursprünglichen fibrillären Anordnung zwischen den Bindegewebsfasern geschwunden; von diesen ist kaum etwas zu bemerken, und die polyedrischen und runden Pigmentzellen von bedeutender Grösse liegen dicht an einander gedrängt, manchmal so sehr, dass die Zellgrenzen vollständig verschwinden. Das Pigment liegt in ihnen in mehr oder weniger grobkörniger Vertheilung und manchmal so dicht, dass die Kerne unsichtbar werden. Die Entfärbung mit Chromsäure lässt jedoch leicht die Verhältnisse sowohl in den einzelnen Zellen, wie in den stark pigmentirten Haufen auf das Deutlichste erkennen. Die Kerne sind gross oval, bläschenförmig mit mehreren Kernkörperchen, das Protoplasma leicht gekörnt, etwas trüb. Zwischen diesen stark braunen Haufen sind Stellen zu beobachten, die auf den ersten Blick pigmentlos erscheinen. Sie bestehen aus Zellen, die sehr gross sind, polyedrisch mit Fortsätzen, die mit einander verflochten sind, wodurch der Eindruck eines feinfaserigen Netzes erhalten wird, in welchem die Zellen zu liegen scheinen. Die Fortsätze und die Peripherie der Zellen erscheinen dunkler, als das übrige Protoplasma und haben einen leicht braunen Ton. Die Kerne dieser Zellen verhalten sich vollkommen wie die durch Entfärbung sichtbar gemachten Kerne der runden und

polyedrischen stark pigmentirten Zellen, und auch in ihrer Anordnung gleichen die Zellen selbst einander, so dass der Gedanke an eine Zusammengehörigkeit beider sich aufdrängt. Für dieselbe spricht ein weiterer Umstand, dass nemlich in vielen Zellen in diesen bei oberflächlicher Betrachtung pigmentfreien Stellen Pigment zu erkennen ist. Bei manchen ist das Pigment vollkommen deutlich, nur liegt es nicht so dicht, wie in den oben beschriebenen Stellen, sondern nur an der Peripherie, die Zellen wie ein Saum umgebend. In anderen finden sich wenig feine Körner im Protoplasma, in anderen mehr. Kurz, es lassen sich alle Stadien von starkem Pigmentgehalt bis zur Pigmentlosigkeit beobachten.

An manchen Stellen zeigt der Tumor eine kleinzellige Infiltration, und es ist darauf die ulcerirte Oberfläche zurückzuführen. Gefäße sind in den Tumor kaum zu erkennen, sie zeigen keine Veränderung und vor Allem sind sie nicht erweitert.

Dieser Tumor weist entschieden auf eine Entwicklung aus den Bindegewebskörpern hin und er ist in Betreff seiner Entstehung auf eine Linie mit dem ausführlich beschriebenen Fall zu stellen, für den wir wenigstens in Betreff der Tumoren der Haut eine gleiche Entwicklung aus in loco präexistirenden Zellen aufgestellt haben. —

Dem gegenüber tritt in den secundären Knoten bei ihm besonders in Leber, Niere, Darm und Magenschleimhaut mit aller Evidenz hervor, dass sie in den Blutgefäßen entstehen, zuerst tritt auf eine Ansammlung von pigmentirten Zellen in den Capillaren, dann folgt Ausweiten derselben offenbar in Folge von Wucherungen der in Capillaren eingeschlossenen Zellen und Zugrundegehen des specifischen Parenchyms der betreffenden Organe. Es ist dies ein Prozess, wie er bekanntlich von Schüppel zuerst für das secundäre Lebercarcinom nachgewiesen und wie derselbe Forscher (Arch. d. Heilk. IX. 1868) für einen gleichen Fall von Melanosarcom beobachtet hat. Für andere Organe, wie Lymphdrüsen, Lunge, komme ich nach dieser Richtung hin nicht ins Klare.

Was die Entstehung des Pigmentes anlangt, so ist diese Frage durch die chemische Analyse wenigstens insofern entschieden, als eine Beziehung zum Hämatin durchaus in Abrede

zu stellen ist und auch anatomische Thatsachen lassen sich zum Theil sehr wohl nach dieser Richtung hin verwerthen. Schon die Bindegewebszellen, deren Wucherung das Primäre bei den Tumoren der Haut ist, enthalten Pigment und zwar in Form von gleichmässig vertheilten feinsten Körnchen. Nirgends ist an denselben eine Andeutung der Bilder vorhanden, wie sie Langhans (l. c.) bei Pigmentbildung in Extravasaten und in dem Melanome der Cornea fand. Der Modus der Pigmentbildung, den der genannte Forscher aufstellte, ist hier, wie es mir scheint, zurückzuweisen. Es kommt noch hinzu, dass in den Tumoren der Haut gerade die Stromazellen weitaus am stärksten pigmentirt sind.

Trotzdem aber sind wir schon in den Hauttumoren in noch höherem Maasse in den metastatischen Tumoren Thatsachen begegnet, die von den bisherigen Vertretern des hämatogenen Ursprungs für ihre Ansicht in Anspruch genommen werden können und jedenfalls zeigen, dass nicht allen Geschwulstzellen gleichmässig die metabolische Fähigkeit der Pigmentbildung zukommt, sondern dass diese sehr verschieden vertheilt ist. Es müssen noch locale Bedingungen hinzukommen. Soweit sich dieselben durch anatomische Untersuchungen feststellen lassen, weisen sie doch auf die Blutgefässe selbst, auf die directe Betheiligung der rothen Blutkörperchen hin. Ich meine hier weniger die zahlreichen Blutungen, die in der Haut sich finden; denn deren Umgebung ist nicht besonders reich an pigmentirten Zellen. Wohl aber ist hier anzuführen, die Erweiterung der Gefässe in allen einigermaassen pigmentirten Stellen der Haut, die Anhäufung der pigmentirten Stromazellen und Blutgefässe, die ungleiche Pigmentirung der Zellen in den Zellnestern, wobei die peripherischen am stärksten, die centralen manchmal gar nicht pigmentirt sind, und ferner die Kugelform der grösseren Pigmentkörner, welche in den secundären Knoten besonders häufig ist, für welche die Auffassung von Langhans die nächstliegende Erklärung giebt.

Das Gewicht dieser Gründe ist nicht zu unterschätzen, und am Besten klar zu machen an Tumoren, in welchen die Bedeutung dieser localen Bedingung besonders hervortritt. Man wird dies von vorneherein, am schönsten ausgesprochen in den Fällen erwarten können, in welchen schon makroskopisch gefärbte und

ungefärbte Partien in einer Geschwulst sich nachweisen lassen. Ich habe mehrere Fälle der Art untersucht und ich erlaube mir zunächst den prägnantesten derselben hier mitzutheilen.

R. F., 42 Jahre alt, aus Trub, wurde am 24. Mai 1880 in der med. Klinik des Herrn Prof. Lichtheim aufgenommen, stark benommen mit intensiven Hirnerscheinungen. Pat. starb 14 Tage nach der Aufnahme 6. Juni 1880.

Die Krankengeschichte bezieht sich vorzugsweise auf die nervösen Symptome, die für unsere Zwecke von keinem Interesse sind. Es wurde ein Tumor des Pons linkerseits diagnosticirt. Von einem auffallenden Wachs- thum der vorhandenen grossen Struma wird nichts erwähnt. Aus dem Sectionsprotocoll (Herr Prof. Langhans, Section 16 Stdn. p. m.) hebe ich nur das hervor, was die Geschwülste betrifft. Es fand sich eine ziemlich starke Struma. In derselben Cysten mit hämorrhagischem Inhalt. Der Rest der festen Substanz grauweiss, mässig transparent, auf der Schnittfläche von den weissen Massen kleine Bröckelchen abzustreifen. In der linken Nebenniere ein 3 cm im Durchmesser messender Knoten stark geröthet, weich. Im rechten Ovarium ein weisslicher, weicher Knoten, in einer Falte des Jejunum ein kleiner Knoten, submucös, weisslich, mit etwas Saft, dicht darunter ein zweiter, der an der Oberfläche leicht pigmentirt ist; weiter abwärts ein flacher, 4 cm langer, $1\frac{1}{2}$ cm breiter, quergestellter Knoten, pilzförmig die Basis überragend, an der Oberfläche ulcerirt. Weiter abwärts noch ein vierter. Im Hirn finden sich zahlreiche Knoten. An der 1. Stirnwindung links ein rundlicher, etwas schwärzlicher Fleck, über den die Arachnoidea unverändert wegzieht, rechts an der ersten Stirnwindung in der Mitte, sowie an deren Spitze ein rundlicher, $1\frac{1}{2}$ cm grosser, weisslicher Fleck, leicht prominent, transparent. Desgleichen an der medialen Fläche der linken Hemisphäre und am Gyr. centr. post. Ferner füllt den grössten Theil des linken Seitenventrikels, besonders das Vorderhorn, eine schwarze sepiaartige Masse aus, dieselbe ist ziemlich weich, saftreich, unter dem Wasserstrahl sich auf- fasernd. Sie sitzt fest auf dem Corpus striatum auf, reicht nach hinten über den Thalamus hinaus und erstreckt sich, wie es auf Durchschnitten sichtbar ist, weit in das Centrum semiovale hinein. Einzelne Theile dieser Masse sind fester, von grauweisslicher Farbe, mässig transparent. Die Dicke der Geschwulstmasse beträgt ungefähr 2 cm. Die angrenzende Hirnsubstanz wenig verändert, etwas weich, von gelblicher Farbe. Im 4. Ventrikel, denselben stark erweiternd, ein 4 cm langer, 3 cm breiter, $2\frac{1}{2}$ cm dicker Tumor, weich, von weisslicher Farbe mit leicht brauner, gefässreicher Oberfläche. Derselbe sitzt links fest, wölbt sich bis an die rechte Ventrikelwand vor. Eine dünne Lage von weisser Substanz des Bodens des 4. Ventrikels geht an der Basis eine Strecke weit über den Tumor weg. Auf Querschnitten ergibt sich, dass er bis zur Mitte des Pons sich erstreckt, denselben com- primirend, und in die seitlichen Partien der Pedunculi ad corp. quadrigemin.

erstreckt. Die Masse quillt leicht über die Schnittfläche vor, setzt sich scharf durch die graue Farbe und Transparenz von der Hirnsubstanz ab. An dieser keine auffällige Veränderungen.

Die Krankengeschichte ergibt über die zeitliche Entwicklung der Tumoren nichts. Höchst wahrscheinlich ist der Ausgangspunkt in der Struma zu suchen, jedenfalls mit grösserer Wahrscheinlichkeit als an einem der multiplen Tumoren des Darms oder Hirns. Auch die erheblich kleineren Geschwülste im Ovarium und Nebennieren dürfen in dieser Beziehung gegenüber der Struma nicht in Betracht kommen. Pat. stammt aus einer Kropfgegend, wo auch die sarcomatöse Degeneration der Struma keine grosse Seltenheit ist. Wir haben also hier einen exquisiten Fall von gemischtem Sarcom; der primäre Tumor und die meisten secundären lassen makroskopisch keine Pigmentirung erkennen. Nur wenige der letzten sind an einzelnen Partien leicht braun. Einer derselben aber ist auf das intensivste schwarz, dabei in hohem Grade weich, fast zu einer sepiafarbenen Masse, zerfliesslich, so dass unter dem Wasserstrahl sich sehr leicht dendritisch verzweigte Fäden, offenbar die Blutgefässe, isoliren lassen. Man kann sich kaum einen schärferen Gegensatz zwischen diesem tiefbraunen Tumor und der völlig weissen Struma sarcomatosa vorstellen.

Man könnte fast glauben, dass nur die weissen Tumoren als Metastasen der Struma entstanden sind, die schwarzen dagegen vollständig unabhängig davon sich gebildet haben. Indess die nur geringe Pigmentirung, die an einigen anderen weissen Tumoren sich findet, und vor Allem der übereinstimmende mikroskopische Befund zeigt, dass eine solche Auffassung nicht gerechtfertigt ist. Es stellen sich die Tumoren als plexiforme Angiosarcome dar. Sie sind reich an Gefässen, die mit ihren Wandungen das Stroma der Geschwulst ausmachen. Auf Schnitten als runde, längliche oder sternförmige Lumina, zum Theil mit Blutkörpern gefüllt, scheinen sie ein Maschenwerk zu bilden, in welchem die Geschwulstzellen liegen. Diese sind gross, polyedrisch, haben ein glänzendes Protoplasma, die Kerne sind deutlich bläschenförmig, enthalten ein oder mehrere meist sehr grosse Kernkörperchen. Auch besonders grosse Zellen mit mehreren, etwa 5—6 Kernen kommen zur Beobachtung.

Diese Zusammensetzung wiederholt sich in allen Tumoren; doch wechselt etwas das Verhalten der Gefässe. In den nicht pigmentirten Tumoren des Darms und des Ovariums sind sie von normalen Dimensionen; in der Struma, so wie in den ungefärbten Geschwülsten des Hirns sind sie weit, wie gewöhnlich in den Sarcomen. In den pigmentirten erreicht ihre Erweiterung exquisite Grade. Das deutet auf den ersten Blick darauf hin, dass hier die Pigmentbildung an die Gefässe sich anschloss. Auch die Gefässe der benachbarten Hirnsubstanz sind erweitert, wie übrigens auch in den anderen Hirntumoren und an diesen (Taf. X, Fig. 5) sieht man dann hie und da eines von besonderer Weite, in dessen Adventitia sich schon eine grössere Zahl pigmentirter Zellen findet. Ferner sind zahlreiche Extravasate vorhanden; die rothen Blutkörperchen derselben leicht zu erkennen, sowohl in der angrenzenden Hirnsubstanz wie auch in den Tumoren selbst. Was nun die pigmentirten Zellen anlangt, so sind sie zum Theil von der gleichen Grösse wie die nicht pigmentirten, zum Theil erheblich grösser, namentlich gilt dies von den stark pigmentirten Zellen. Gerade hier finden sich dann auch besonders grosse mehrkernige Elemente vor. Die Mehrzahl der Zellen ist auf das dunkelste pigmentirt, durch sehr zahlreiche feinste im Protoplasma gleichmässig vertheilte Pigmentkörner, welche den Kern häufig verdecken. In anderen weniger pigmentirten haben sich die Pigmentkörner vorzugsweise in der Peripherie abgelagert und man erhält hie und da dadurch den Eindruck, als ob eine pigmentirte Membran die schwach gefärbte Zellsubstanz umgebe. Auch diffuse hellbraune, gelb gefärbte Zellen finden sich vor, häufig auch an ihrer Peripherie dunkler. Ferner kommen in anderen Zellen grössere Pigmentkörner vor und zwar alle von Kugelform, viele von der Grösse der rothen Blutkörperchen, andere von einem halben Durchmesser und noch kleiner, wenige erheblich grösser bis zum doppelten Durchmesser. So intensiv auch makroskopisch die Pigmentirung war, so findet sich auch in diesen Tumoren eine nicht geringe Anzahl von Zellen, welche kein Pigment enthalten. —

Man kann sich kaum einen schärferen Gegensatz denken zwischen den beiden beschriebenen Fällen. In dem ersten eine

grosse Zahl hundert und Tausende von Geschwülsten, von allerdings sehr verschiedener Grösse, welche alle für das blosse Auge dunkel braunschwarz aussehen; ferner eine diffuse Pigmentirung der Haut, der Schleimhäute des Endocards und der Intima der Gefässe in wechselnder Intensität. Im 2. Falle dagegen etwa ein Dutzend Geschwülste, von denen die Mehrzahl völlig farblos ist, 2 oder 3 leicht hellbraune Flecken zeigen und nur einer auf das intensivste schwarz pigmentirt ist. Drängt sich hier nicht sofort die Idee auf, dass im ersten Falle die Pigmentbildung eine der wesentlichsten, dem Zellprotoplasma adhärente Eigenschaft ist, welche dasselbe überall ausübt, während im 2. Falle das Pigment mehr als etwas Accidentelles erscheint, abhängig von Verhältnissen der Circulation und speciell vom Blut. Im ersten Falle konnten wir als Anfang der Geschwulstbildung eine feinkörnige Pigmentirung der Bindegewebszellen nachweisen, ohne dass wenigstens an diesen eine directe Beziehung zum Blute zu erkennen war.

Im 2. Falle dagegen sehen wir am Pigment ganz vorwiegend Bildungen, welche der Theorie von Langhans entsprechen. Wir finden diffus feinkörniges und grobkörniges Pigment. Aber es lässt sich hier mit der grössten Wahrscheinlichkeit nachweisen, dass die diffuse Pigmentirung nicht den Anfang des Prozesses, sondern eher das Ende ist. Denn, während alle anderen körnig pigmentirten Zellen sehr schön färbbare bläschenförmige Kerne enthalten, sind dieselben an den diffus pigmentirten, entweder schlecht gefärbt, oder man findet nur wenige Kernbröckelchen, d. h. kleinere oder grössere Körner, welche Kernfarbstoff aufnehmen; in noch anderen recht zahlreichen Zellen dieser Art lässt sich in dem fast ungefärbten Centrum überhaupt kein Kern mehr nachweisen. Alles dies macht es wahrscheinlich, dass wir hier keine lebenskräftigen Zellen vor uns haben. Sie scheinen vielmehr im Absterben begriffen zu sein und wir dürfen daher den Schluss ziehen, dass die diffuse Pigmentirung ebenfalls einem späteren Stadium in der Pigmentbildung entspricht. Das steht in vollem Einklang mit den Betrachtungen von Langhans, welche auf das Deutlichste zeigen, dass das grobkörnige Pigment zu feinkörnigem zerfällt, dass es schliesslich diffus wird, um völlig zu schwinden. Es kommt

ferner noch die kugelige Form der groben Pigmentkörner in Betracht. Dieselben haben zum Theil, wie erwähnt, die Grösse von rothen Blutkörperchen und es steht nichts der Annahme im Weg, dass wir es mit direct umgewandelten rothen Blutkörperchen zu thun haben.

Einige Schwierigkeit machen nur die grossen Kugeln, welche nur in spärlicher Zahl vorhanden sind. Man hat wohl unter dem Mikroskope das Zusammenfliessen von rothen Blutkörperchen zu grossen Kugeln beobachtet, aber aus extravasirtem Blute ist dies bis jetzt noch nicht nachgewiesen. Immerhin ist die Möglichkeit, dass sie auf diese Weise entstehen, nicht ohne Weiteres in Abrede zu stellen. Die kleinen Kugeln sind sehr leicht zu erklären, denn auch in Extravasaten kommt es häufig vor, dass von den rothen Blutkörperchen kleine Theile sich abschnüren, dabei Kugelgestalt annehmen. Das kann ausserhalb von Zellen stattfinden, vielleicht auch noch dann, wenn die Blutkörper von Zellen aufgenommen sind. Sind die gröberen Körner umgewandelte rothe Blutkörperchen, dann haben sich die kleineren Kugeln von ihnen abgelöst, in einem Stadium, wo sie noch eine weiche Consistenz, die gleiche oder ähnliche wie die normale von rothen Blutkörperchen hatten. Dass nur in unserem Falle die kugeligen groben Körner, die frühere Stadien darstellen, dürfte sich namentlich daraus ergeben, dass dieselben an der Peripherie des Tumors vorwiegen und besonders auch in den Zellen sich finden, welche von den rothen Blutkörpern des Extravasates umgeben sind. —

Wenn wir von den grossen Pigmentkugeln, welche auf Grund einer anderen Hypothese kaum bessere oder nicht einmal gleich gute Erklärung finden, absehen, so schliesst sich alles Uebrige auf das Engste an die Anschauung von Langhans an.

Wenn wir nun in diesen Tumoren das Pigment von den rothen Blutkörpern ableiten, so erhebt sich sofort die interessante Frage, welche Zusammensetzung das Pigment hat. Ich muss in erster Linie darauf hinweisen, dass vorerst in keiner Weise eine Verallgemeinerung der Resultate gestattet ist, welche Berdez und Nencki bei der Untersuchung des Pigments des ersten Falles erhalten haben. Es geht dies mit aller Entschiedenheit aus den gleichzeitig veröffentlichten Untersuchungen von N. Sie-

ber (Arch. für exp. Pathol. und Pharmacolog. 1885 Bd. 20) über das Pigment der Choroidea und der Haare hervor. Nach ihnen enthielt das erstere weder Eisen noch Schwefel. Das schwarze Pigment der menschlichen Haare ist ebenfalls eisenfrei, enthielt aber Schwefel, wenn auch in erheblich geringer Menge. Es ist daher von vorne herein nicht von der Hand zu weisen, dass das Pigment in melanotischen Tumoren je nach ihrem Standort eine etwas wechselnde Zusammensetzung haben kann. Herr Prof. Nencki hatte die Freundlichkeit, das Pigment des Hirntumors in frischem Zustand auf Eisen zu untersuchen. Das Ergebniss der Analyse fasst er in folgenden Worten zusammen.

„Die mechanisch möglichst vom Hirn befreiten schwarzen Partien wurden mit Alkohol, sodann mit Aether so lange extrahirt, bis nichts mehr davon aufgenommen wurde. Der noch eiweisshaltige extrahirte Rückstand war schwarzbraun, amorph, eisenhaltig. Von concentrirter Schwefelsäure bei 100° C. wurde er gelöst, jedoch unter theilweiser Zersetzung. Die rothbraune schwefelsaure Lösung zeigt spectroscopisch untersucht keine Absorptionsstreifen.

Mit 20procentiger Kalilauge (50fachem Gewicht) in Rückflusskühler gekocht, löst sich der Farbstoff vollständig auf, die mit Wasser verdünnte alkalische Lösung zeigte keinen Absorptionsstreifen.

Beim Erkalten der alkalischen Lösung schied sich der Farbstoff in braunrothen amorphen Flocken und Körnchen ab; die abgeschiedenen Körnchen wurden filtrirt, mit Wasser gewaschen und so frei von Eiweiss erhalten. Sie waren eisenhaltig und zeigten keinen Absorptionsstreifen.

Durch Einleitung von Kohlensäure in die alkalische Lösung wurde wiederum eine Partie des Farbstoffes gefällt, auch diese war ebenfalls eisenhaltig, in alkalischer Lösung keinen Absorptionsstreifen gebend. Schliesslich wurde die noch immer braune alkalische Lösung mit HCl übersättigt, wobei aller Farbstoff in rothbraunen Flocken gefällt wurde. Auch diese waren nach dem Trocknen eisenhaltig, und in Kali gelöst hatten sie keinen Absorptionsstreifen. Der Farbstoff ist demnach eisenhaltig amorph und in Hämatin durch Kochen mit Alkalien nicht überführbar.“

Herr Prof. Nencki, dem ich an dieser Stelle für diese

gütige Mittheilung meinen Dank auszusprechen mir erlaube, ist, wie man sieht, der Ansicht gewesen, dass das Eisen an den Farbstoff gebunden sei. Da es ihm aber nunmehr im ersten Falle, der eine verhältnissmässig sehr grosse Menge melanotischen Pigmentes lieferte, gelungen ist, dasselbe mit besseren Methoden eisenfrei zu gewinnen, so sind wir jetzt nicht mehr berechtigt, ohne Weiteres das Eisen als integrierender Theil des Farbstoffes anzusehen. Wenn es also durch die neueren Analysen sehr zweifelhaft geworden ist, dass der Eisengehalt wirklich dem Pigment zukommt, so ist doch der Nachweis desselben von grossem Interesse; die Perls'sche Reaction mit Blutlaugensalz und Salzsäure misslang nemlich auch in diesem Falle wie in der Regel an melanotischen Tumoren. Wir dürfen also schliessen, dass das Eisen noch in ziemlich fester Verbindung mit den organischen Bestandtheilen sich vorfindet, fester jedenfalls, wie in dem rostbraunen Farbstoffe der gewöhnlichen Extravasate in den Geweben, das nach Kunkel Eisenoxydhydrat (dies. Arch. Bd. 81, Ztschr. für physiol. Chemie IV. und V. Bd) zu sein scheint:

Der Eisengehalt zeigt ferner, dass unsere Ansicht über die Beziehung der Pigmentbildung zum Blute nicht unrichtig ist, denn derselbe kann nur vom Hämoglobin abstammen. Es geht daraus hervor, dass in diesen Tumoren eine grosse Menge Hämoglobin zerstört wird und wenn wir dies mit dem mikroskopischen Befund combiniren, so können wir schliessen, dass eine grosse Zahl rother Blutkörperchen von den Sarcomzellen aufgenommen werde. Eine Diffusion des Blutfarbstoffes aus den mit Blutkörperchen vollgepfropften Gefässen anzunehmen, liegt absolut kein Grund vor, die wenigen Zellen, deren Protoplasma diffus gefärbt sind, als zu Grunde gehende zu betrachten.

Aehnliche Verhältnisse habe ich noch in anderen Fällen gefunden. Ich führe dieselben nur kurz an. In einem derselben handelt es sich um eine Geschwulstbildung in der Nasenhöhle, die vom Antrum Highmori ausgehend in die rechte Nasenhöhle wuchert, dieselbe so wie die linke zu einem engen, durch Verdrängen des Septum sichelförmigen Spalt comprimirend. Die schwarze Tumormasse ragt aus der rechten Nasenöffnung frei hervor und ist nach hinten in den Retronasalraum hineingewachsen, sowie durch die Gaumenplatte in die Mundhöhle. Auch die Orbitalplatte des Oberkiefers ist gegen die Augenhöhle vorgetrieben. Die Schnittfläche ist zum grossen Theil pigmentfrei, nur an wenigen Stellen und gerade an den nach aussen hervor-

tretenden findet sich eine mässige, intensiv braune Pigmentirung. Von metastatischen Knoten finden sich vor einige mässig pigmentirte in der Lunge und eine grössere Anzahl in der Leber, von sehr verschiedenen Dimensionen, der grösste 10 cm im Durchmesser, aus einer intensiv schwarzgrauen, stark vorquellenden Masse bestehend. Auch hier findet sich ein scharfer Gegensatz zwischen den einzelnen Geschwülsten: die metastatischen in der Leber sind sehr intensiv gefärbt, die in der Lunge sehr wenig und der primäre Knoten zum grössten Theile pigmentfrei. Derselbe stellt sich unter dem Mikroskope als ein ziemlich grosszelliges Sarcom dar. Die Zellen bald rund, bald polyedrisch oder in die Länge gestreckt, spindelförmig oder auch sternförmig mit kurzen Fortsätzen, die vom compacten Zellkörper ausgehend sich zwischen den benachbarten Zellen verlieren. Inter-cellulärsubstanz fehlt an sehr vielen Stellen vollständig, so dass selbst im erhärteten Präparate die einzelnen Zellen leicht auseinanderfallen. Nur in der Umgebung der Gefässe findet sich etwas faseriges Gewebe, das zwischen die angrenzenden Zellen sich erstrecken und Gruppen 6—10 derselben umgreifen kann. So entsteht hier ein kleinalveolärer Bau, der indessen rasch schwindet, sowie man von den Gefässen sich entfernt. Vielfach sind die länglichen Kerne um die Gefässe radiär angeordnet und ein solch rundliches Feld erscheint gegen die anderen durch tangential gestellte Kerne abgegrenzt. Es handelt sich also um ein Sarcom, in welchem die perivascularäre Anordnung an vielen Stellen deutlich ist. Was nun die pigmentirten Theile anlangt, so finden wir auch hier die Gefässe erheblich weiter, wie an den nicht pigmentirten, und ferner auch grössere und kleinere Hämorrhagien. Das Pigment ist in gleicher Weise innerhalb der Zellen vertheilt und hat die gleichen Formen wie im vorigen Fall. Nur sind die Zellen mit gleichmässig feinsten Pigmentkörnern nicht in der Uebersahl vorhanden. Der Unterschied im Bau der intensiv gefärbten Lebertumoren ist darin begründet, dass hier die Blutgefässe durchgängig sehr weit sind, dass eine grössere Zahl von Hämorrhagien sich vorfindet und dass wenn auch nicht alle, so doch die überwiegende Zahl der Geschwulstzellen Pigment enthält.

Im primären Tumor fand sich neben dem braunen auch noch gelb gefärbtes Pigment und zwar in den spärlichen, ziemlich breiten Bindegewebs-septa, welche dem Tumor einen lobulären Bau geben. Dasselbe liegt in Zellen von wechselnder Form, theils rund, theils spindelförmig, er hat die Gestalt einer scharf begrenzten Kugel oder wenigstens eines abgerundeten Gebildes und ist namentlich durch einen ganz besonders starken Glanz ausgezeichnet. Eisenreaction giebt er nicht. Mit den Extravasaten im Tumor hat dieser gelbe Farbstoff keine Beziehung. Ich bin am meisten geneigt ihn für ein stark gefärbtes Fett zu halten. Ich erwähne dies nur deshalb, um zu zeigen, dass in den melanotischen Tumoren nicht ohne Weiteres alle gefärbten Partien als specifischer Farbstoff anzusehen sind.

Dieser Fall gleicht in jeder Beziehung dem vorhergehenden, so dass ich in Betreff der Erläuterung der Pigmentbildung auf das bei diesem Gesagte

hinweisen kann. Ich möchte nur hervorheben, dass auch hier die Quelle des Pigmentes in den massenweis extravasirten rothen Blutkörperchen zu suchen ist.

Bei dem folgenden Fall, den ich kurz erwähnen will, finden wir diesen Zusammenhang zwischen Pigment und rothen Blutkörperchen weniger deutlich ausgesprochen, wenigstens in dem primären Tumor, während dagegen in den Metastasen sofort diese Beziehung klar zu Tage tritt. Es ist dies ein Sarcom der Nagelphalange, das sich im Anschluss an ein Trauma bei einem 74jährigen Manne entwickelte. Die Ablation des Fingers musste vorgenommen werden und zugleich damit die Exstirpation einiger sarcomatös entarteten Lymphdrüsen. Die Geschwulst sitzt kappenförmig über der obersten Phalange, trägt an ihrem vorderen Ende Reste des Nagels und ist von Haut überzogen. Auf dem Querschnitt ist eine radiäre Zeichnung deutlich zu erkennen, hervorgerufen durch ungefärbte derb fibröse Streifen, die gegen die Oberfläche ziehen und gleichmässig dunkle prominente Felder umfassen. Der Knochen ist fest mit der Geschwulst verwachsen. Die Lymphdrüsen erscheinen derb, gleichmässig schwarz, entschieden viel intensiver gefärbt als der primäre Tumor. Unter dem Mikroskop erscheinen die radiären Fasern als kaum verändertes fibrilläres Bindegewebe, das vom normalen sich nur dadurch unterscheidet, dass einige pigmentirte Zellen zwischen den Fibrillen sich finden. Die dunklen Felder setzen sich ihrerseits unter dem Mikroskop wieder aus 2 Bestandtheilen zusammen: 1) aus spindelförmigen Zellen mit grossem Kern, die zu Haufen angeordnet sind und 2) aus fibrillärem Gewebe, das die Haufen von Zellen umgiebt. In ihnen liegen die prall gefüllten Gefässe und beinahe ausschliesslich das die dunkle Farbe bedingende Pigment. Dieses liegt in Zellen, die in jeder Weise, sowohl in Form wie in Anordnung des Pigments, mit der bei den 2 letzten Fällen übereinstimmen. In den Feldern der spindelförmigen Zellen ist kaum ein Stroma vorhanden. Die Zellen liegen dicht neben einander nur ab und zu durch sternförmige oder langgezogene pigmenthaltige Zellen von einander getrennt. Diese letzteren Zellen liegen am dichtesten am Rande der Felder und macht den Eindruck als ob sie aus den grösseren Haufen des fibrillären Gewebes zwischen die Spindelzellen eingedrungen seien. Von Hämorrhagien findet sich hier keine Spur, die Gefässe sind prall gefüllt und nur vereinzelt findet man rothe Blutkörperchen im Gewebe. Bei diesem Befunde könnte man die Ansicht aufstellen, dass das Pigment mit den Elementen des Blutes nichts zu thun habe, wenn nicht die metastatischen Drüsentumoren ergänzend eintreten würden. In ihnen wiederholen sich vollständig die Verhältnisse des primären Tumors; dieselben Felder aus nicht pigmentirten Spindelzellen bestehend, begrenzt durch fibrilläres Gewebe, welches der Sitz der massigen Pigmentzellen ist. Zahlreiche hämorrhagische Ergüsse finden sich vor, welche sehr wohl als Quelle des Pigments angesehen werden können und zu der Annahme zwingen, dass in primären Tumoren das Pigment auf dieselben Elemente zurückzuführen ist.

Zum Schlusse möchte ich noch eines Falles Erwähnung thun, der dadurch ausgezeichnet ist, dass in der Haut der Wange dicht neben einander 2 Tumoren ein pigmentirter und ein nicht pigmentirter sich entwickelt haben, die, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, in ihrer Structur total verschieden waren. Krankengeschichtliche Notizen fehlen leider fast ganz. Aus den Notizen geht nur so viel hervor, dass in Folge wiederholter Aetzung der weisse Tumor wucherte, und zum Theil die Haut perforirte, wodurch sie theilweise eine blumenkohlähnliche Oberfläche erhielt. Auf dem Querschnitt stellt die weisse Geschwulst eine aus mehreren Knoten bestehende Masse dar, die ohne Kapsel bis in das Fettgewebe eindringen.

Unter dem Mikroskope besteht dieselbe aus nur mässig grossen Zellen, welche in unregelmässiger Weise angeordnet sind. Zwischen sie drängen sich aus der Nachbarschaft Bindegewebsfasern ein, vertheilen sich netzweise, so dass man von einem adenoiden Bau sprechen kann. Den Bindegewebsfasern scheinen schmale spindelförmige Kerne anzugehören, während die eigentlichen Geschwulstzellen von äusserst variabler Gestalt grosse, ovale oder runde, bläschenförmige Kerne haben. Gefässe finden sich ziemlich reichlich: Arterien sowie Capillaren, letztere das normale Lumen kaum übertreffend. Die Geschwulst geht ohne scharfe Grenzen in die Nachbarschaft über, ihre Zellen dringen in unregelmässiger Weise in das umgebende Fettgewebe zwischen dessen Zellen hinein.

Der pigmentirte Tumor ist tiefschwarz, $1\frac{1}{2}$ cm im Durchmesser kugelförmig deutlich abgekapselt, die Epidermis an beschränkter Stelle stark vorwölbend, hier mit körniger fast maubbeerartiger Oberfläche. Doch ist das Epithel noch erhalten, jedoch dringt das Geschwulstgewebe bis dicht an das Rete vor. — Wenn man hier der bisherigen Auseinandersetzung entsprechend, gemäss dem sehr hohen Grade der Pigmentirung einen grösseren Reichthum an Gefässen erwarten wollte, so würde man sich sehr täuschen. Während die farblosen Knoten sehr viele Gefässe enthalten, ja an einigen Stellen ausnehmend stark vascularisirt sind, fällt es hier schwer, die Gefässe überhaupt aufzufinden. Indess auch die histologische Zusammensetzung ist abgesehen von dem Pigment eine durchaus andere,

und so sind wir zur Auffassung berechtigt, dass hier 2 selbständige Formen des Sarcoms neben einander und unabhängig von einander existiren. Es ist einleuchtend, dass ein solcher Fall ganz besonders für die Theorie der metabolischen Pigmentbildung spricht. Der Tumor hat nemlich die bekannte alveoläre Structur melanotischer Sarcome. Die Zellmassen der Alveolen sind durch breite Bindegewebszüge von einander getrennt, in welchen sich ganz besonders stark pigmentirte Zellen fanden. Die Zellen in den Alveolen sind erheblich grösser wie die im farblosen Tumor, von runder, spindelförmiger, ja sternförmiger Gestalt, nur wenige mit Pigment vollgepfropft; die meisten nur wenig pigmentirt; das Pigment vorzugsweise an der Peripherie in Form eines schmalen braunen Saums, welcher die Zellkörper wie eine Membran umgiebt.

Die Verhältnisse in dem pigmentirten Tumor gleichen in vieler Beziehung dem oben bei der Epikrise des ersten ausführlich mitgetheilten Falles erwähnten Melanosarcom der Wange. Es ist derselbe alveoläre Bau, die gleiche Pigmentirung des Sarcoms und der Zellen in den Alveolen. Ich habe oben diese Zellen von den normalen Bindegewebszellen der Haut abzuleiten versucht, und ich stehe nicht an, auch hier eine ähnliche Entwicklung der Zellen anzunehmen, trotzdem dass die Uebergangsfiguren hier fehlen und dem entsprechend kann ich in Betreff der Frage der Pigmentbildung auf das oben Erwähnte hinweisen.

Versuchen wir die Ergebnisse unserer Untersuchung kurz zusammenzufassen: In der einen Reihe der von uns untersuchten Fälle lässt es sich leicht erkennen, dass die Pigmentbildung in den Sarcomen von örtlich beschränkten Bedingungen abhängt und zwar von Bedingungen, welche auf die Blutgefässe zum Theil direct auf die rothen Blutkörper hinweisen. Bei einer 2. Reihe dagegen lässt sich zum mindesten gerade im Anfang der Pigmentbildung eine solche enge Beziehung zu den Gefässen nicht feststellen, sondern die Pigmentbildung erfolgt unabhängig von denselben. Das Pigment tritt von Anfang an im Zellprotoplasma in Form von kleinsten Körnchen auf, ganz so wie bei normalen Pigmentbildungen. Gerade von einem dieser Fälle be-

sitzen wir eine genaue, man kann sagen, die erste genaue Elementaranalyse, nach welcher das Pigment kein Eisen enthält, dagegen eine unerwartet grosse Menge Schwefel. Damit ist die directe Beziehung zum Hämatin ausgeschlossen. Ueber die Tumoren der ersten Reihe besitzen wir keine Elementaranalyse. In welcher Weise die in der Literatur sparsam vorhandenen chemischen Untersuchungen auf diese beiden Reihen sich vertheilen, können wir nicht sagen. Die ältesten Analysen geben im Gegensatz zu der neueren einen Eisengehalt an; auf Schwefel ist, wie es scheint, nicht genügend untersucht worden.

Sind wir nunmehr gezwungen, 2 Arten von melanotischen Pigmenten anzunehmen und damit die einheitliche Auffassung der Melanosarcome zu zerstören? Die definitive Antwort auf diese Frage wird nur von der chemischen Untersuchung gegeben werden. Bis jetzt waren die Anatomen für eine solche Auffassung wenig geneigt, die einen versuchten alles Pigment auf den Blutfarbstoff zurückzuführen und wurden in diesem Bestreben durch die Ergebnisse der älteren Analysen gestützt. Die Anderen wiesen darauf hin, dass diese Ansicht nicht genüge, nicht im Stande sei, alle Fälle zu erklären, und betonten dem gegenüber die Nothwendigkeit einer selbständigen Pigmentbildung durch eigene Thätigkeit der Zellen, freilich ohne dieselbe näher zu formuliren, und liessen dabei alle von der anderen Seite angeführten Thatsachen unberücksichtigt und unerklärt. Ich glaube wir können die Einheit der Melanosarcome ungestört lassen und auch auf Grund der Unabhängigkeit des Pigments von Hämatin, die Eigenthümlichkeiten im Bau der Geschwülste verständlich machen, welche für den hämatogenen Ursprung sprechen. Wenn ich das im Folgenden versuche, so geschieht es hauptsächlich zu dem Zweck, die Fragestellung für spätere chemische Untersuchungen genauer zu formuliren. Die Sarcomzellen beziehen das Material, aus welchem sie das Pigment bereiten, aus dem Blute. Aller Wahrscheinlichkeit nach wird ihnen in vielen Fällen dasselbe geboten durch die rothen Blutkörperchen. Wenn auch hier nur das Hämoglobin als schwefelhaltige Substanz allein in Betracht kommt, so bildet sich doch nicht das Hämatin zum Farbstoff aus, sondern wir können letzteren nur auf dem mit dem Hämoglobin verbundenen Eiweisskörper zurückführen. Aber

nicht immer erhalten die Sarcomzellen die Muttersubstanz in dieser Form; in anderen Fällen wird sie den Zellen in einer Weise zugeführt, die sich bis jetzt der mikroskopischen Beobachtung entzieht, die aber wohl den bei der normalen Pigmentbildung z. B. in der Choroidea vorkommenden ebenfalls unbekannten Verhältnissen entsprechen dürfte. Ob in diesen Fällen die Muttersubstanz gerade in den Eiweisskörpern der rothen Blutkörper oder des Plasma zu suchen ist, darüber fehlt jeglicher Anhaltspunkt.

Ist diese Ansicht richtig, so ergibt sich daraus folgende Consequenz, die sich leicht durch chemische Untersuchungen feststellen oder widerlegen lassen wird. Ist das Hämoglobin als die Quelle des Farbstoffes anzusehen, oder mit anderen Worten gehen in den melanotischen Tumoren eine grosse Anzahl rother Blutkörperchen unter Pigmentbildung zu Grunde, so muss unter den ungefärbten Bestandtheilen eine eisenhaltige Substanz in merklicher Menge sich vorfinden. Die älteren Analysen lassen sich in dieser Weise deuten und zur Stütze meiner Hypothese anführen. Für spätere Untersuchungen erwächst die Aufgabe, nicht auf die Analyse des Pigments sich zu beschränken, sondern auch die andern Bestandtheile der melanotisch entarteten Organe zu beachten. Durch Kenntniss derselben dürfte ein weiteres Licht auf die Genese des Pigments selbst fallen. Von nicht zu unterschätzender Bedeutung und sicherlich mit interessanten Resultaten gekrönt wäre eine Stoffwechseluntersuchung an Patienten mit hochgradiger Melanose. Wie sehr bei solchen der Stoffwechsel gestört sein muss und welche colossale Eiweissmenge zur Production des Farbstoffs dem übrigen Körper entzogen wird, geht aus der Berechnung von Nencki hervor, dass zur Zeit der Analyse ungefähr 500 g des Farbstoffs im Körper sich befand, der Mengen gar nicht zu gedenken, die täglich zur Ausscheidung durch den Harn gelangten.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, Herrn Prof. Langhans für die gütige Ueberlassung des Materials und für die lebenswürdige Unterstützung, die er mir immer hat zu Theil werden lassen, sowie Herrn Prof. Lichtheim für die Ueberlassung der Krankengeschichten meinen tiefgefühlten Dank auszusprechen.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel X.

- Fig. 1. Schnitt aus dem an Stelle des exstirpirten Melanom am Rücken aufgetretenen Recidiv. Centrale Partie mit alveolärer Anordnung der Geschwulstzellen, die zum Theil des Pigments entbehren. Stroma stärker pigmentirt. a Dilatirte mit Blutkörperchen vollgepfropfte Gefässe. (Vergr. 200.)
- Fig. 2. Schnitt von derselben Stelle, Peripherie derselben. Keine alveoläre Anordnung. Pigmentirung der Bindegewebszellen. Anhäufung derselben unter Verdrängung der Fibrillen. a a Erweiterte Gefässe, um welche ringförmig Pigmentmassen liegen. (Vergr. 200.)
- Fig. 3. Schnitt aus der Leber, wo die Leberzellen erhalten sind; Erweiterung der Capillaren, in ihnen pigmentirte Sarcomzellen. (Vergr. 300.)
- Fig. 4. Schnitt aus dem wuchernden Melanom der Wange. Die Zeichnung stellt eine Stelle aus der nächsten Nachbarschaft der Geschwulstmassen dar; spindelförmige pigmentirte Bindegewebszellen zwischen normalem fibrillärem Gewebe. (Vergr. 400.)
- Fig. 5. Schnitt aus dem melanotischen Hirntumor. Pigmentirte Zellen in nächster Nähe eines stark erweiterten Gefässes (a) zwischen wenig veränderter Hirnsubstanz. x Künstliche Spalte im Präparat. (Vergr. 300.)
-