

Zum Schlusse sei mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. von Recklinghausen, für die Ueberweisung des Themas und des Materials, sowie für die fortgesetzte Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit, — ferner Herrn Professor Dr. M. B. Schmidt für sein stetiges Interesse an derselben und seine liebenswürdigen Rathschläge meinen aufrichtigen Dank auszusprechen!

III.

Ueber die Herkunft und Bedeutung der in den sog. Naevi der Haut vorkommenden Zellhaufen¹⁾.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Göttingen.)

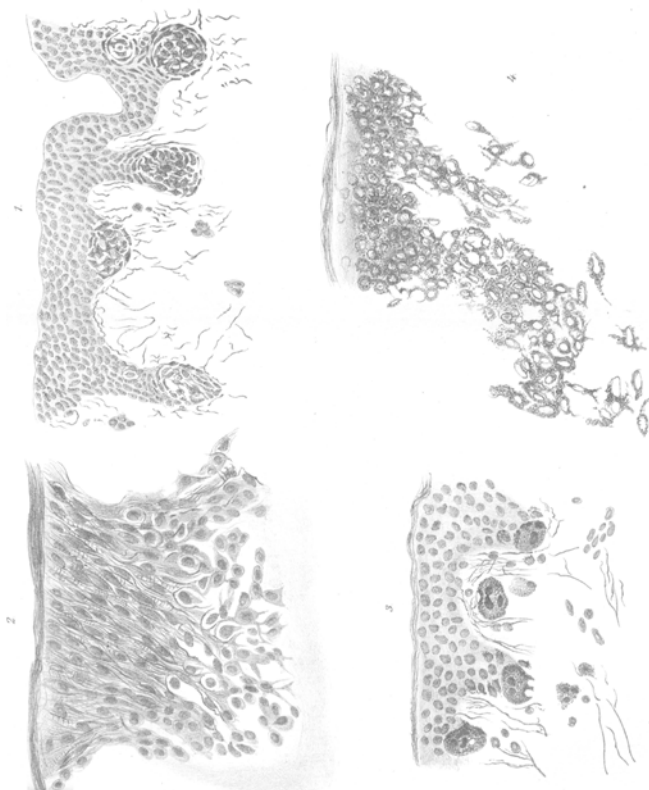
Von

Max Abesser, cand. med.

(Hierzu Taf. II.)

Aus einem doppelten Grunde haben die durch ihren selten fehlenden Pigmentgehalt auch dem Laien wohlbekannten weichen Naevi der Haut pathologisches Interesse. Einmal weil sie zu der Gruppe der Muttermäler, d. h. zu den angeborenen Geschwülsten gehören, sodann weil aus diesen, meist durch langsame Entwicklung und Gutartigkeit ausgezeichneten Pigmentmalen gelegentlich die bösartigsten aller Tumoren hervorgehen. Beschrieben schon von Rokitsansky und Virchow, der die „Fleischwarzen“ als unvollständig entwickelte Sarcome bezeichnete, wurden sie später auf ihre Genese hin genauer studirt. Jedoch die zahlreichen Bearbeiter dieser Frage kamen zu verschiedenen Resultaten, und bis heute ist der Streit, der in den letzten Jahren in Wort und Schrift mit besonderer Heftigkeit geführt ist, noch nicht endgültig entschieden.

¹⁾ Von der medicin. Facultät zu Göttingen wurde dieser Arbeit der Preis der Petsche-Stiftung verliehen.



Als Characteristicum der Naevi betrachtet man allgemein Epithel-ähnliche Zellen, die in Haufen, Strängen und vereinzelt in der Cutis und im Papillarkörper liegen. Ueber die Herkunft dieser Zellen stehen sich im Wesentlichen zwei Anschauungen gegenüber, von denen die eine eine epidermale, die andere eine mesodermale Herkunft der fraglichen Zellen annimmt. Erstere Ansicht, obwohl die ältere, wird allgemein für die jüngere gehalten, weil man sie Unna zuschreibt, der sie 1893 aussprach und bald energisch vertheidigte, in Wahrheit aber als Zweiter dafür eintrat, unbewusst, weshalb sein Verdienst ungeschmälert bleibt. Der eigentliche, bisher nicht genannte Urheber ist der Italiener Durante, dessen 1871 im Archivio di Palasciano erschienene Arbeit „Ueber den Bau der Muttermäler“ mir leider nicht zugänglich war, weshalb ich aus zweiter Quelle Angaben entlehne, die Pianese in seinem „Beitrag zur Histologie und Aetiologie des Carcinoms“ theilweise wörtlich macht. Diese sind um so beachtenswerther, als Durante mit seiner Theorie eine allgemein pathologische Frage von weittragender Bedeutung verknüpfte. Durante hatte im Anschluss an die chirurgische Behandlung zweier Muttermäler von angiomatösem Bau Sarcome entstehen sehen und glaubte daher, es müsse in ihnen eine Prädisposition zur Entwicklung bösartiger Geschwülste bestehen. Zur Verfolgung dieser Idee, die er sich gebildet hatte, untersuchte er zahlreiche Muttermäler und fand, so citirt Pianese S. 14, „dass diese angeboren Productionen entstehen bald aus einer Entwicklungs-Anomalie des Gewebes der Papillarkörper, bald aus einer unregelmässigen Anordnung der Epidermiszellen. Im grössten Theil von ihnen zeigten sich, ausser der Pigmentirung des Malpighi'schen Schleimkörpers und einiger Bindegewebszellen des Derma, die epithelialen Elemente und das Bindegewebe vollkommen entwickelt und die Abgrenzung zwischen Derma und Epidermis war noch sehr gut erkennbar. In einer verhältnissmässig kleinen Zahl von Muttermälern fand er dagegen: im dermoidalen Typus an Stelle des fibrinösen (sic!) Gewebes die jungen, oben erwähnten Zell-Elemente, im epidermoidalen Typus Zweige von Epithelialzellen, welche sich tief in das Derma einsenkten, in welchem sie nach und nach die Form von Haut-Epithelien verloren, um sich in den tiefsten Theilen zu Nestern

von embryonalen Elementen zu reduciren“. Durante's Untersuchungen gipfelten in dem Schluss (a. a. O. S. 14): „Dass die Elemente, welche die anatomischen Embryonal-Charaktere im erwachsenen Organismus bewahrt oder durch eine Abweichung der chemisch-physiologischen Thätigkeit wieder erworben haben, die Entstehungs-Elemente aller sog. Neoplasmen und besonders der bösartigen sind. Diese Elemente bleiben lange in wohl entwickelten Geweben eingeschlossen, ohne sich bemerkbar zu machen, aber eine Reizung, eine einheitliche Anregung genügt, um in ihnen eine Bewegung und jene Zell-Eigenschaften hervorzurufen, welche die Wärme in dem Keimfleck des Vogeleies hervorbringt“.

Aus diesen Angaben ergibt sich für mich die Berechtigung, Durante als den ersten Vertheidiger der epithelialen Herkunft der Naevi anzusehen. Jedenfalls erfordert die historische Gerechtigkeit diesen Hinweis, um so mehr, als Durante auf diese Befunde am Naevus hin die Theorie der embryonalen Keime aufstellte und 1874 ausführlicher begründete, die unabhängig von ihm Cohnheim bald darauf aussprach, ohne die Pigment-Naevi dafür ins Feld zu führen. Erst Unna sah in den weichen Naevi die sicherste Stütze für die Cohnheim'sche Theorie. In seiner „Histo-Pathologie der Hautkrankheiten“ charakterisirt er die weichen Naevi als Epitheliome, d. h. Geschwülste von Oberhautzellen ohne Epithel-Faserung¹⁾. Seine Beweise für die epitheliale Genese der Naevi sind theils morphologische, theils topographische. Als morphologische führt er an: 1. die bläschenförmige Gestalt und erhebliche Grösse der Kerne; 2. die völlige Abwesenheit der Inter-cellular-Substanz zwischen den Zellen innerhalb der Zellklumpen. Als Unterschiede von Epithelien hebt er den Mangel der Epithel-Faserung und den Mangel der Färbbarkeit des Zellprotoplasmas hervor. Letztere Eigenthümlichkeiten erklärt er durch die Entwicklung der Missbildungen. Der Entwicklungs-Process baut sich nach Unna auf aus 3 Factoren: 1. einer Epithel-Wucherung, 2. einer Epithel-Metaplasie und 3. der Epithel-Ab-schnürung. Die grosse Mannigfaltigkeit der mikroskopischen

¹⁾ Unna unterscheidet nemlich, abweichend von der üblichen Nomenclatur, Epitheliome, d. h. Geschwülste von Oberhautzellen ohne Epithel-Faserung, von den Akanthomen, d. b. Geschwülsten von Oberhautzellen mit Epithel-Faserung.

Bilder erklärt sich, abgesehen von dem Grade der Ausbildung des gesamten Processes, durch den verschiedenen Ablauf der drei jenen zusammensetzenden Componenten, die in verschiedenem Grade bei jedem einzelnen Naevus mitwirken. Die Geschwulst-Entwicklung beginnt mit einer verschieden starken und bald langsam, bald schnell erfolgenden Epithel-Wucherung, an die sich die Epithel-Metaplasie, d. h. der Verlust der Epithel-Faserung und die Abschnürung der umgewandelten Epithelien anschliessen. Letztere ist oft sehr verzögert, andererseits folgt sie gelegentlich der Wucherung so schnell, dass diese dadurch verdeckt wird. Erst der Verlust der normalen Epithel-Faserung ermöglicht die Abschnürung der Epithelien. Meist sind es die untersten Theile der Epithel-Leisten, die sich in Form von rundlichen Nestern ablösen. Die definitive Trennung vom Deckepithel vollzieht das Bindegewebe der Cutis. Dieser Vorgang kann sich an derselben Stelle so oft wiederholen, als sich die Epithel-Leisten wieder verdicken, und ist so dem Abtropfen einer zähen Flüssigkeit von der unteren Kante eines Gefässes zu vergleichen. Der Abschnürungs- und Abtropfungs-Process hat nicht nur während des Embryonal-lebens, sondern auch nach der Geburt statt, und vielfach vollzieht er sich periodisch zeitlebens. Die Anordnung der Naevuszellen in der Cutis hängt mit dem Bau der Cutis zusammen, wodurch vielfach die Naevuszellen gezwungen werden, sich entsprechend den Gewebsspalten der Cutis zu Strängen anzuordnen.

Den Arbeiten Unna's gingen zeitlich voraus Publicationen, welche die mesodermale Herkunft vertheidigten. Die älteste Arbeit, die Demiéville's, leitet die Zellhaufen von den Endo- und Perithelien der Blutgefässe ab. Demiéville fand die Kerne, sowie die Zellmasse der Endothelien der Blutgefässe geschwollen; namentlich aber zeigte sich in der Adventitia eine Kern-Infiltration, durch deren Druck das Gefässlumen immer mehr obliterirt. Dadurch erklärt sich der Befund der Zellstränge, deren Querschnitte die rundlichen Nester sind. Als Beweis für die ursprüngliche Durchgängigkeit der Stränge hebt der Verfasser den gelegentlichen Befund eines feinen, mit Endothelien belegten und mit Blutresten gefüllten Lumens hervor. Gerade dieses Merkmal vermisste von Recklinghausen, der gleichwohl die Naevi von Gefässen ableitete, und zwar von den Lymphgefäss-Endothelien,

bezüglich den Belegzellen der Saftspalten. Demgemäss nannte er die Naevi Lymphangio-Fibrome. Seine Beweisführung ist ein Schluss per exclusionem. Der Verlauf der Zellstränge schien ihm unzweideutig für einen Anschluss an präformirte Bahnen zu sprechen, und da Nerven, Schweiss-Canäle, Arterien, Venen und Blut-Capillaren Veränderungen nicht aufwiesen, so blieb als Mutterboden für die fraglichen Geschwülste nur der Lymphapparat der Haut übrig. Ferner nimmt neuerdings Ribbert, ursprünglich ein Anhänger dieser Lehre, einen isolirten Standpunkt ein. Er sieht in den Chromatophoren die Mutterzellen aller Naevuszellen und erklärt die runden pigmentirten und unpigmentirten Naevuszellen für Contractions-Formen oder mangelhafte Entwicklungs- und Jugendformen der Chromatophoren.

In eine neue Phase trat die Discussion über die Herkunft der Naevuszellen 1899 ein durch Soldan, der die Naevi als Neurofibrome auffasste. Er sieht in ihnen die Folgen eines fibromatösen Processes des Bindegewebes der Nervenfasern, der sich an verschiedenen Stellen des peripherischen Nervensystems äussern kann, bald zur Bildung der sog. falschen Neurome und Ranken-Neurome führt, bald die Nerven der Cutis befällt und zum Naevus führt. Soldan untersuchte mehrere, ausschliesslich grössere Naevi, namentlich von Personen, die gleichzeitig Ranken-Neurome, bezw. Lappen-Elephantiasis darboten. Auch sucht er einen anatomischen Zusammenhang zwischen einem Ranken-Neurom der Subcutis und einem darüber gelegenen Naevus nachzuweisen. Die Nerven werden nicht in ihrem ganzen Verlauf von dem Process befallen, sondern streckenweise bilden sich Wucherungs-Centren. Ueberhaupt sind nur vereinzelt Nervenfasern in den Zellsträngen zu entdecken, in den Strängen und Haufen des Papillarkörpers sind sie nie nachweisbar, weil hier die Nervenfasern die Markscheide verlieren. Den gleichen Ursprung aber auch dieser in den Papillen und im Epithel gelegenen Haufen und Stränge beweise einmal der Zusammenhang dieser Zell-Complexe mit denen der Cutis, andererseits der Befund, dass Nervenfasern in Wucherungen der Haarbalgstachel-Schicht eintreten. Wie der Autor betont, sind die Zellnester der Papillen und die im Epithel gelegenen Haufen von der angrenzenden Epidermis durch eine helle, bindegewebige Hülle getrennt, nur

selten besteht ein scheinbarer Zusammenhang mit dem Epithel. Scheinbar abtropfende Epithelnester erweisen sich als abgetrennte Stücke von schräg zur Schnittebene verlaufenden Epithel-Leisten. Die Pigmentation ist wahrscheinlich eine Folge der Fibromatose des Nerven-Bindegewebes.

Vertheidiger dieser, wie der Ribbert'schen Anschauung haben sich bisher nicht gefunden. Den Blutgefässen erkennt man allgemein nicht mehr die Bedeutung einer Matrix der Naevuszellen zu. Dagegen bilden v. Recklinghausen's und Unna's Anschauungen bis heute den Anknüpfungspunkt lebhafter Discussionen. Des Ersteren Anhänger, wie Bauer, Green und früher Ribbert, stützen sich meist auf Untersuchungen grösserer Naevi, betonen das Vorhandensein von Bindegewebe zwischen Epidermis und den Zellcomplexen, führen als beweisend für die endotheliale Abkunft den gelegentlichen Befund eines Lumens innerhalb der Stränge an und innerhalb der Nester, indem sie diese als Querschnitte von Strängen betrachten, während sie das Vorhandensein von Bindegewebs- und elastischen Fasern zwischen den Zellen der Naevuszellhaufen entgegen Unna betonen. In dem letzten Punkte befinden sich auch theilweise Unna's Anhänger, wie Kromayer, Hodara und Scheuber, mit ihm in Widerspruch, ja Kromayer geht so weit, diese Bindegewebs- und elastischen Fasern als Producte der Naevuszellen zu betrachten und auf Grund dessen den Naevuszellen eine secundäre Metaplasie in Bindegewebszellen zuzusprechen. Andererseits beschreibt Delbanco eine Einwanderung der vom Epithel stammenden Naevuszellen in Lymphgefässe der Papillen. Von autoritativer Seite wurde Unna's Standpunkt lange Zeit nicht beachtet. 1895 erklärte sich Lubarsch und 1896 auf der Naturforscher-Versammlung zu Lübeck Israel für endotheliale Abkunft. Unna fand 1897 auf der Anatomen-Versammlung zu Gent Anhänger neben anderen Anatomen in Waldeyer und Kölliker, die Unna's Präparate für beweiskräftig anerkannten. Neuerdings traten für epidermoidale Abkunft ein Marchand und Orth, beide auf Grund eigener Untersuchungen.

Nach dieser Uebersicht über die reiche Naevus-Literatur, deren oft wichtige Einzelheiten ich hier übergang, um sie im Verlauf meiner Ausführungen an passender Stelle hervorzuheben,

gehe ich zu meinen eigenen Untersuchungen über, deren Ergebniss die epitheliale Herkunft der Naevuszellen war.

Zur Untersuchung gelangten Naevi, wie sie das Leichenmaterial des Pathologischen Instituts zu Göttingen gerade bot, Der Forderung des Themas konnte ich leider nicht ganz gerecht werden, insofern als ich trotz sorgfältiger Absuchung der Haut von Neugeborenen und Kindern keinen Naevus von ihnen aberten konnte, jedoch bevorzugte ich von den Naevi Erwachsener die kleinen, oft nur 1—2 mm im Durchmesser haltenden, meist runden, bisweilen zackigen, gar nicht erhabenen oder bectartig flachen, da diese kleinen Bildungen am ehesten die Erkenntniss des Gesetzmässigen an dem Entwicklungs-Vorgang der Geschwulst erwarten liessen. Nur ein kleiner, knopfförmiger, ein Haselnuss-grosser, an der Basis abgeschnürter, und ein etwa Pfennigstück-grosser, mässig erhabener, behaarter Naevus befanden sich unter dem Untersuchungs-Material, das im Ganzen 16 Pigmentmäler betrug. Alle 16 Naevi wurden in Alkohol gehärtet, nach Aufhellung mittelst Chloroform in Paraffin eingebettet, um dann in Serienschnitte zerlegt zu werden. Bei fast allen Bearbeitern der Naevusfrage wurde dieses Hilfsmittel bisher vermisst, das sich mir als sehr lohnend erwies und manche Ergebnisse zu Tage förderte, die an Einzelschnitten nicht hätten gewonnen werden können. Solche Einzelschnitte, auch einiger anderer Naevi, sah ich durch zur Controle der an Serienschnitten gewonnenen Vorstellungen. Nicht minder unterstützte mich die moderne Färbetechnik. So leistete mir, neben einfachen Hämatoxylin-Eosin-Färbungen, die van Gieson-Färbung in Verbindung mit Weigert's Methode zur Färbung der elastischen Fasern unschätzbare Dienste. Sehr gute Färbungen lieferte Alauncarmin, das ich zur Kernfärbung bei Kromayer-Beneke's Epithelfaser-Färbung anwandte. Letztere gelangte auch an 5 μ -Schnitten zur Ausführung, während ich sonst an 10—20 μ dicken Schnitten die gewünschte Aufklärung erhielt. Zur Färbung der markhaltigen Nervenfasern diente die Weigert-Pal'sche Methode, daneben wendete ich auch die Bolton'sche an.

Ehe ich nun der Herkunft der Naevuszellen näher trete, gebe ich nach meinen Präparaten eine Uebersicht über die überhaupt vorkommenden Gruppierungen der Naevuszellen, ihre Gestalt

und Structur, um dadurch den Begriff der Naevuszelle zu begrenzen. Als der Typus der ausgebildeten Naevuszellen erscheinen runde oder ovale Zellen von der Grösse der Epidermiszellen mit Bläschen-förmigem, Epithel-ähnlichem Kern und hellem, Körnchen-armem Protoplasma, das selbst mit Alauncarmin sich nur ganz schwach färbt, bisweilen so durchsichtig ist, dass nur die Pigmentirung oder das umgebende Bindegewebe die Zellgrenze vermuthen lässt. Diese Zellen finden sich theilweise zerstreut im Papillarkörper oder in den obersten Cutisschichten, auch in unregelmässigen Zügen, vornehmlich aber lagern sie in runden Ballen bei einander. — Von diesen Zellformen und Zellhaufen unterscheiden sich andere, gewisse Naevi bevorzugende. Diese setzen sich aus kleineren, mehr abgeplatteten, bezüglich länglich-ovalen Zellen zusammen, die in schmalen und breiten Zügen oder unregelmässig zackigen Klumpen horizontal und schräg in den Lücken des Cutisgewebes bis in seine tiefsten Schichten zu verfolgen sind. — Von diesen Strängen steigen schmalere in den Papillen senkrecht zur Epidermis empor. Die Zellen liegen oft so dicht bei einander, dass fast Kern an Kern liegt und nur ein schmaler Saum Protoplasma den Kern umgiebt. Die oben erwähnten typischen Naevuszellen fehlen aber auch in diesen Bildern nicht. — Als dritte Zellform präsentiren sich endlich, namentlich in den höheren, horizontalen Zügen der Cutis und im Papillarkörper, sternförmig verästelte oder polymorphe, verschieden grosse Pigmentzellen, sehr wechselnd in der Art der Pigmentirung. Sie werden allgemein als Chromatophoren angesprochen und spielen bei maligner Entartung der Naevi eine wichtige Rolle. Diese mannigfach gestalteten Pigmentzellen kommen in der grossen Mehrzahl der Naevi in wechselnder Menge vor.

Als ein Haupt-Charakteristikum der Naevi erwies sich zunächst eine Epidermis-Wucherung im Naevusgebiet. Was ist Naevusgebiet? Dasselbe hebt sich im Allgemeinen gegen die normale Umgebung erstens entsprechend dem makroskopischen Merkmal durch die stärkere Pigmentirung hervor, zweitens durch die Naevuszellen. Beide Momente kommen für jeden einzelnen Naevus und in verschiedenen Theilen eines Naevus in verschiedenem Grade in Betracht. So finden sich unter stark pig-

mentirten Theilen der Epidermis nicht immer pigmentirte Zellen der Cutis, bezw. Naevuszellen überhaupt. Andererseits erfordert der reichliche Gehalt der Cutis an Naevuszellhaufen nicht den Befund einer Pigmentirung der darüber gelegenen Epidermis, wofür ja schon das Vorkommen pigmentfreier, weicher Warzen spricht. Das Pigment des Deckepithels tritt auf in Uebergängen von einem diffusen, hellbräunlichen Farbenton bis zum tiefbraunen, grobkörnigen Niederschlag, der nie Stäbchenform zeigt. Am stärksten befallen sind die Zapfen und Basalzellen. In dem Stratum germinativum reicht das Pigment gelegentlich bis in die obersten Lagen hinauf, ja selbst die verhornten Lamellen des Stratum corneum sah ich pigmenthaltig. Ueber das Pigment in den Zellen der Cutis an anderer Stelle.

Ich kehre zurück zur Epidermis-Wucherung, die ich als ein Haupt-Kennzeichen der Naevi hinstellte. Sie erstreckt sich sowohl auf die Epidermis selbst, wie auf ihre Anhangsgebilde. An der Epidermis selbst äussert sie sich zunächst als eine Volum-Zunahme unter sehr mannigfaltigem Bilde. Die Epidermis ist verbreitert, gleichzeitig oder bei normaler Breite sind die Zapfen verlängert oder verbreitert, ihre Zahl vermehrt, so dass an einer Stelle mehrere neben einander liegen, dem Papillarkörper kaum noch Raum lassend. Dann wieder biegen die Zapfen an ihrem Ende hakenförmig um, und so treten benachbarte Zapfen in Verbindung, der Oberhaut ein netzförmiges Aussehen verleihend. Dem von gegnerischer Seite oft gemachten Einwand, diese Erscheinungen wären durch Schrägschnitte bedingt, begegne ich mit dem für diese kleinsten Naevi sicher gültigen Hinweis, dass in den Schnitten beiderseits ausserhalb des Naevusgebietes diese Veränderungen fehlen, jedenfalls aber ein deutlicher Unterschied sichtbar ist. Aehnliche Wucherungen weisen die Haarbälge in ihrem epidermalen Theil auf. Auf Längsschnitten gelegentlich unregelmässig verbreitert, weisen sie an Querschnitten in der Tiefe kleine Knospen auf oder sogar einen längeren, kolbenförmigen Auswuchs, der wieder mehrere Knospen trägt. Auch sah ich, abgesehen von Wucherungen der bindegewebigen Wurzelscheide, einen schönen accessorischen Haarbalg mit der Anlage eines Haares. Die vorhin erwähnten Epidermis-Wucherungen fehlen nur an den stark erhabenen Naevi, wo so reichlich Zell-

haufen in der Cutis liegen, dass die Epidermis, erschöpft und platt gedrückt, fast zapfenlos als ein gleichmässiger Saum über die Cutis hinzieht. Ferner sind die Wucherungen der Oberhaut nicht besonders ausgesprochen oder fehlen ganz, wenn die Umwandlung der Epidermiszellen in die Naevuszellen und die Verlagerung dieser Zellen in die Tiefe sehr schnell einsetzt. Diese Verlagerung erfolgt unter eigenthümlicher Umwandlung der Epidermiszellen, sie erleiden eine Metaplasie.

Diesen Process will ich nunmehr schildern als eine zweite Eigenthümlichkeit der Naevi, und zwar an einem Naevus, der diese Umwandlung in sehr reichem Maasse und in sehr reiner Form bot, wo weder ausgedehnte Epithel-Wucherung, noch starke Pigmentirung das Bild complicirte. Es handelt sich um einen etwa 6 mm breiten, kreisrunden, nur ganz flach erhabenen Naevus von der Bauchhaut eines Erwachsenen. Die Schnitte zeigten die Epidermis diffus von feinkörnigem, hellem Pigment erfüllt. Im Centrum der Schnitte sind die Zapfen in reichlicher Menge sichtbar, auch wohl Brückenbildung ist an ihnen bemerkbar, doch sind sie schmal und ohne Veränderungen. Im Papillarkörper liegen hier nur vereinzelt Zellen, auch wohl kleinere Zellhaufen, dagegen den obersten horizontalen Zügen der Cutis sind zahlreiche Zellhaufen auf- und eingelagert. Ein Lumen ist in diesen Haufen nicht zu sehen. Ein verändertes Bild bieten die seitlichen Partien der Schnitte. Hier lagern der Cutis keine Zellhaufen auf, dagegen erweisen sich die Zapfen am unteren Ende vielfach aufgetrieben, und schon bei schwacher Vergrösserung ist an den Spitzen der Zapfen eine Aufsplitterung zu bemerken. Bei stärkerer Vergrösserung enthüllt sich diese Veränderung als eine Lockerung des Zellgefüges mit Umwandlung der Zellen. Man sieht, wie diese Zellen unter einander und mit den unveränderten Zellen durch feine Fädchen zusammenhängen; sie selbst erscheinen zackig und sind in ihrer Zellnatur oft nicht mehr kenntlich. Oft ist die Aussplitterung so stark an der Peripherie, dass der Zapfen wie ein Besen aussieht. Das Bindegewebe wächst nicht in die Lücken ein, sondern zieht im Bogen um die Zapfen herum, so dass der Zapfen einschliesslich dieser freien Räume eine mehr oder minder kolbenförmige Gestalt hat. Weist schon die Gestalt der Zellen und ihre fadenartige Verbindung

durch einen schmalen Protoplasma-Faden auf ihre Plasticität, ihre Weichheit, auf eine Art von Verflüssigung hin, so deutet vielleicht nicht minder die kolbenförmige Auftreibung der Zapfen und das Verhalten des Bindegewebes, zumal es nirgends geschrumpft erscheint, auf den Druck einer Flüssigkeit hin, die ein Einwuchern des Bindegewebes im Leben verhinderte. Dafür giebt einen weiteren Anhaltspunkt, wenn nicht gar eine Bestätigung, ein anderes Bild im gleichen Naevus, wo die metaplastische Veränderung der Zellen nicht an der Peripherie der Zapfen erfolgte, sondern ganz im Innern ablief, wie es durch die Fig. 1 wiedergegeben wird. Die Zapfen sind an der Kuppe kolbig aufgetrieben, fast vollkommen umsäumt von platten Zellen, die aber durch ihren Uebergang in die Basalzellen an der Grenze gegen den unveränderten Theil des Zapfens und ihre hervorstechende Pigmentirung sich als Basalzellen erweisen. Sie umschliessen die fraglichen Zellmassen. Auch hier die gleiche Verbindung mit den unveränderten Epidermiszellen, wie es namentlich der kleinste der Zapfen demonstrirt, bezüglich mit den Basalzellen. Im Innern der Zellhaufen protoplasmatische Verbindungen einzelner veränderter Zellen unter einander und runde Zellen, die ganz frei liegen, vollkommen den Naevuszellen gleichend, wie sie der Cutis auflagern. An anderen Stellen der Zapfen sieht man noch kleinere Zellgruppen in gleicher Weise sich ablösen.

Den Vorgang der Verlagerung der Zellen in die Tiefe gut zu zeigen, ist dieser Naevus nicht geeignet, da der Process der Metaplasie hier in der Peripherie eben im besten Gange ist, während im Centrum, wenn ich das oben entworfene Bild jetzt deuten darf, die Verlagerung in die Cutis schon erfolgt ist und erst wieder an der Epidermis Wucherung stattfinden muss. Ich wende mich daher einem anderen Naevus zu und entwerfe auch von ihm ein Uebersichtsbild, weil dieser Naevus den Process in vorgeschrittenem Stadium zeigt und manche noch nicht berührte Einzelheiten an ihm sich ergeben. Die kleine, etwa 4 mm im Durchmesser haltende, der Haut breit aufsitzende, schwach pigmentirte Geschwulst hat eine etwas körnige Oberfläche. Das mikroskopische Bild bietet dementsprechend eine wellige Oberfläche. Die Thäler werden gebildet durch Krater-artige, mit auf-

gefaserten Lamellen des Stratum corneum erfüllte Vertiefungen, unter denen in der Oberhaut Hornperlen liegen. Die Oberhaut ist erheblich verdünnt, namentlich an der Stelle der Erhebungen, und unter dieser verdünnten Oberhaut liegen schon die Naevuszellhaufen, beträchtlich grösser, zellreicher, wie die im vorigen Naevus. Die Zapfen gehen als schmale Säulen in die Tiefe, mit lang gestreckten, mit ihrer Längsachse senkrecht zur Oberfläche gestellten Zellen, und diese schmalen Zapfen enden oft spitz, gelegentlich theilen sie sich in zwei Arme, die zusammen wie ein Rundbogen einen Naevuszellhaufen überwölben. Daneben kommen breite und schmale, an ihrem unteren Ende aufgesplitterte Zapfen namentlich in der Peripherie vor, und an der äussersten Grenze des Naevus geht die Epidermis in nahezu normaler Figuration, stellenweise unten etwas fein ausgezackt, über die Cutis hin. Abgesehen von den bisher erwähnten, theils in der Epidermis, theils im Papillarkörper, wenn bei diesen hochgradigen Veränderungen von einem solchen noch gesprochen werden darf, liegenden Zellhaufen lagern Naevuszellen auch in Haufen und unregelmässigen Zügen auf der Cutis. Was aber besonders in die Augen springt, sind grosse Zellhaufen, die ganz umgeben von den schmalen Zapfenzügen und Epidermis daliegen, von der Oberhaut meist in concentrischer Schichtung umkreist. Gerade für ihre Deutung ist es wichtig, auf ihre protoplasmatischen Zusammenhänge mit den unveränderten Epidermiszellen hinzuweisen. Man kann nun die Verlagerung dieser Nester in die Tiefe verfolgen, an der die elastischen Fasern und das Bindegewebe vielleicht theilhaftig sind. Unna glaubt, dass auf deren Mitwirkung die vollkommene Loslösung zurückzuführen ist. Jedenfalls sieht man, wie die Zellhaufen von den elastischen Fasern umwachsen werden, wobei ich unentschieden lasse, ob die Nester mit dem Fortschreiten des Loslösung immer mehr von Fasern umringt werden, oder ob diese die Loslösung selbst herbeiführen. Beides geht wahrscheinlich Hand in Hand. An den in der Epidermis eingeschlossenen Zellhaufen ist ferner, und diese Beobachtung dürfte früher gemachte Schlüsse bestätigen, die Druckwirkung auf die umgebende Epidermis ausgesprochen, zeigt doch nicht nur die dem Haufen zunächst liegende Epidermisreihe, die concentrisch ihn umgiebt, gleichmässig platt gedrückte Zellen,

sondern es werden auch die daran sich anschliessenden Zellreihen in geringerem Grade in diesem Sinne umgestaltet. Delbanco, ein Vertheidiger der epidermalen Herkunft der Naevuszellen, will nun um einen solchen, im Epidermis-Niveau liegenden, allerdings ganz von der Epidermis losgelösten Zellhaerd eine Kette von Endothelien gesehen haben, die einer scharf umschriebenen, glänzenden Basalmembran auflagen, und deutet den Befund dahin, dass dieser Naevuszellhaufen in ein stark erweitertes Lymphgefäss eingewuchert ist. In einer beigegeführten Abbildung liegt nun nach aussen von der Endothel-bekleideten Membran ringsum normale Epidermis. In Berücksichtigung dessen und in der Erwägung, dass bis an die Epidermis heran gehende geschlossene Lymphgefässe nicht bekannt sind, stimme ich Kromayer zu, der Delbanco eine Verwechslung mit dem vorher entworfenen Bild zuschiebt. Eine Druckwirkung ist es auch, welche die Dünnhheit der in dem eben beschriebenen Naevus sichtbaren Epidermiszapfen und die platten Formen ihrer Zellen bedingt. Doch kann auch eine Zerrwirkung dafür in Anspruch genommen werden. Denn da die Zapfen mit den Haftfasern an der Cutis fixirt sind und die horizontalen Züge der Cutis ein festes Widerlager bilden, so wird, wenn wie im vorliegenden Fall der Papillarkörper von reichlichen Zellhaufen erfüllt ist, die Druckwirkung sich nicht nach unten, sondern nach oben auf die bedeckende Epidermis fortpflanzen. Diese wird ihrerseits, sich emporwölbend, einen entgegengesetzten Zug auf die Zapfen ausüben, wodurch die erwähnte Zerrung mit Längsstreckung der Zellen zu Stande kommen kann. Dass aber durch diese Zerrung, wie Ribbert meint, die Wucherungen der Zapfen zu Stande kommen sollen, will mir nicht einleuchten, zumal die Wucherung gerade in den beginnenden Naevi mit geringer Metaplasie beobachtet wird, wo noch keine Zellhaufen einen Druck ausüben können.

Ich berücksichtigte die mechanischen Momente, weil Ribbert sie gegen die epitheliale Herkunft verwerthet. Ribbert führt aber noch andere, von mir bisher schon geschilderte Bilder gegen Unna's und Kromayer's Anschauungen in's Feld. Fasse ich die Hauptpunkte seiner Ausführungen zusammen, so argumentirt er folgendermaassen: Die im Bindegewebe entstandenen Zellhaufen gelangen bei ihrem Wachsthum an das Epithel, füllen

die Papillen aus und machen in die Epidermis flachere oder tiefere Eindrücke. Die vermeintlichen Epithel-Inseln sind entweder die Querschnitte von zellig zusammengesetzten Papillen oder von sprossenförmigen Auswüchsen derselben, die in das Epithel hineingedrungen sind und die anstossenden Epidermiszellen platt gedrückt haben. Was die tieferen grubigen Eindrücke anlangt, so glaube ich, dass Ribbert dahin ähnliche Bilder deuten will, wie in dem erst erwähnten Fall, wo, wie die beigegefügte Zeichnung darlegt, an der Spitze der Zapfen und höher hinauf an der unteren Epidermis-Grenze Zellnester eingelagert sind, nur dass in Ribbert's Fällen auch darunter im Papillarkörper und auf der Cutis reichliche Zellhaufen gelagert haben werden, die, als treibende Kraft wirkend, entsprechend dem Widerstand der horizontalen Cutis-Faserzüge, jene Zellhaufen in die Epidermis eingetrieben haben sollen. Aber abgesehen davon, dass ich ja die Herkunft der Zellhaufen aus der Epidermis und die Zusammenhänge der Zellhaufen mit der Epidermis nachgewiesen habe, fehlt gerade in diesem Fall die treibende Kraft von unten, die Naevushaufen der Cutis. Und so ist es stets bei beginnendem Naevus. Ferner führt Ribbert als Einwand gegen die epitheliale Herkunft der Zellen das Fehlen von Uebergangsformen in der Zellform an und fährt fort: „Will man trotzdem an der epithelialen Genese der Zellhaufen festhalten, so muss man mit Unna annehmen, dass die abgetrennten Epithelzellen eine sehr rasche, eine rapide Umwandlung durchmachen, indem sie ihre charakteristischen Eigenschaften, vor Allem die Protoplasma-Faserung einbüßen.“ Dass die Umwandlung der Epidermiszellen in die plastischen, zackigen, noch mit den unveränderten Zellen fädchenförmig verbundenen Zellen, die dann nach ihrer Los-trennung sich zu runden Zellen wieder contrahiren, ein rapid verlaufender Process ist, liegt auf der Hand.

Dass auch das charakteristische Element der normalen Epidermis, was ihr das feste Gefüge verleiht, die Protoplasma-Faserung, gleichzeitig mit der Loslösung verloren geht und die Loslösung überhaupt erst ermöglicht, dafür soll der Nachweis jetzt erbracht und durch eine Abbildung belegt werden.

Fig. 2, einen in Metaplasie befindlichen Zapfen des an zweiter Stelle besprochenen erhabenen Naevus darstellend, zeigt,

wie der Epithelfaser-Verlust parallel der Ablösung der Zellen sich vollzieht. Die vollkommen losgelösten Zellen entbehren jeder Faser-Färbung. Auffallen einige Zellen, deren Kern umgeben ist von einem hellen Hof, und dieser wird begrenzt von einer dunklen, nach unten offenen Kappe von Epithelfasern. Diese Zellen sind auch in der gerade diese Frage behandelnden Arbeit Hodara's sichtbar, und in meinem Naevus waren sie vielfach an der unteren Grenze der Epidermis sowohl an der Peripherie des Naevus, wie an der Grenze der Epidermis gegen die eingeschlossenen Zellnester zu bemerken. Auch in der vorliegenden Zeichnung liegen sie gerade da, wo die Grenze gegen die normale Epidermis ist. Gerade mit Rücksicht auf die Localisation scheinen mir diese Zellen den Vorgang des Protoplasmafaser-Verlustes darzustellen. An sehr dünnen Schnitten eines anderen Naevus, wo man jede einzelne Protoplasmafaser an unveränderten Zellen über das Protoplasma zum Kern ziehen sah, so dass dieser wie von einem Stachelpanzer umgeben ist, bemerkte ich nun, wie an den Zellen mit dem hellen Hof diese Fasern fehlten, dagegen die dunkle Faserkappe nach dem Inneren der Zelle zu kleinste Hervorragungen und Unebenheiten zeigt, offenbar die Reste der Fasern. So nehme ich denn mit Hodara einen Schwund der Fasern an. Hodara führt diesen Schwund auf eine Degeneration der Fasern zurück mit Rücksicht auf das Vorkommen von schwach gefärbten und zerfallenden Fasern. Ich erlege mir, wegen der Schwierigkeit einer überall gleichmässigen Färbung, in Bezug auf diese feinsten Verhältnisse Zurückhaltung auf. Jedenfalls ist mir nach meinen Präparaten klar, dass mit der Umwandlung der Zellen der Verlust an Protoplasma-Fasern einhergeht, und dass dieser das Ausscheiden der Zellen aus dem epithelialen Verband erst ermöglicht. Hervorgehoben sei noch, dass an der Peripherie eines Naevus, wo sich erst einzelne Zellen lösteten, diese gerade die stark pigmentirten unteren Basalzellen waren. Dieser Befund bestätigt die von Unna behauptete Begünstigung des Protoplasmafaser-Verlustes durch die Pigmentirung. Entsprechend dem Satz, dass pathologische Processe nur quantitativ von physiologischen verschieden sind, bedeutet diese Erscheinung wahrscheinlich nur eine Steigerung des physiologischen Verhaltens, dass die pigmentirten Basalzellen auch unter normalen Verhält-

nissen die Protoplasma-Faserung in geringerem Grade aufweisen, als die darüber gelegenen Zellen.

In dem Schwund der Protoplasmafasern liegt das Characteristicum der Metaplasie. Denn, wie die letztthin beschriebenen Zellformen zeigen, nehmen die Oberhautzellen nicht immer bei der Umwandlung die zackige Form vorübergehend an, aber stets verlieren sie die Epithel-Faserung. Das Product der Metaplasie sind die Naevuszellen mit Bläschen-förmigem Kern, aber hellem, schlecht färbbarem Protoplasma. Dieser tinctorielle Unterschied gegenüber den normalen Epidermiszellen dürfte meines Erachtens auch durch den Verlust der Faserung genügend erklärbar sein. Denn an den unveränderten Oberhautzellen müsste sich doch eigentlich die vorhandene Faserung, auch wenn die Fasern nicht specifisch gefärbt werden, bei Anwendung basischer Anilinfarben durch eine gewisse Undurchsichtigkeit des Protoplasmas verrathen.

An verschiedenen Stellen sprach ich von einem Verflüssigungs-Process als einem bei der Umwandlung der Zellen zu berücksichtigenden Moment. Dafür will ich eine neue Stütze geben in dem Befund von Pigment-Riesenzellen, erläutert durch Fig. 3. Der in Frage stehende 3 mm breite, flache, mässig pigmentirte Naevus zeigt in jeder Beziehung in seiner mikroskopischen Structur ein abweichendes Bild. Unter der im Naevusgebiet nur sehr mässig verbreiterten, mit breiten, aber nirgends langen Zapfen ausgestatteten Epidermis liegen in der Cutis verstreut, nirgends zu Haufen vereinigt, Naevuszellen und länglich-ovale oder vielgestaltete Pigmentzellen mit sehr feinkörnigem Pigment. Die Pigmentirung der Epidermis ist eine diffuse. Pigmentklumpen bilden auch das Centrum von Hornkugeln, die in grösserer Zahl in der Epidermis eingebettet sind. Die Riesenzellen liegen theils in der Epidermis in der Spitze der Zapfen oder über den Papillen, theils in der Cutis in den Papillen oder unter der Kappe der Zapfen, theils halb in der Cutis, halb in der Epidermis. Schon diese Localisation lässt auf einen gemeinsamen Ursprung der Zellen schliessen. Die Unwahrscheinlichkeit des Eindringens dieser kugeligen Gebilde aus der Cutis in die feste Epidermis veranlasst zu der Annahme, dass sie epidermalen Ursprungs sind. Wahrscheinlich hat ein Zusammenströmen des Pigments

an umschriebenen Stellen der Epidermis stattgefunden, wie es physiologisch durch die Interellularbrücken ermöglicht wird. Das reichliche Pigment, dessen erweichender Einfluss vorhin schon erwähnt wurde, löst die Zellmasse auf, insbesondere die Protoplasmafasern, so dass benachbarte Zellen zu einer mehrkernigen Zelle verschmelzen, die nunmehr losgelöst als einheitliche Masse aus der Epidermis ausscheidet, um als Pigment-Riesenzelle in der Papille zu liegen, bezüglich in der Cutis. Wie die Abbildung zeigt, zeichnen sich die Riesenzellen gelegentlich durch Höhlungen am Rande aus. Kromayer erwähnt als Zeichen einer Verflüssigung, einer Colliquation, einen dieser Pigment-Riesenzellen-Bildung ähnlichen Befund: „das Ineinanderübergehen des Protoplasmas benachbart liegender Zellen, so dass scheinbar einheitliche Protoplasma-Massen mit mehreren oder vielen Kernen entstehen.“ Namentlich aber bestärkte mich in meiner Annahme die nachträgliche Kenntnissnahme einer Publication v. Planner's aus dem Jahre 1887, der, obwohl er die Naevuszellen von den Blutgefäss-Endothelien ableitet, also die Eigenthümlichkeiten des ganzen Processes nicht kennt, doch seine Befunde von Pigment-Riesenzellen, deren sonst kein Autor Erwähnung that, als durch Zusammenschweissen oder Zusammenfliessen entstanden ansieht. Wichtig und wohl verwerthbar für die Aufklärung des Wesens des ganzen Processes ist sein durch Abbildungen belegter Befund von grossen Vacuolen in der Epidermis, die Druckerscheinungen auf die angrenzenden Epidermiszellen ausübten.

Nachdem ich nunmehr die Herkunft der typischen Naevuszellen nachgewiesen und den Umwandlungs-Process beschrieben habe, wende ich mich der Herkunft der zweiten Hauptgruppe von Naevuszellen zu: den verästelten und polymorphen Pigmentzellen, den Chromatophoren. Man hat die Bezeichnung Chromatophoren zwar im Allgemeinen für verästelte, bewegliche Pigmentzellen mesodermaler Herkunft reservirt, die in den Pigmentmalern und namentlich den aus ihnen hervorgegangenen Melanomen eine hohe Bedeutung erlangen sollen, aber Ribbert bezeichnet alle polymorphen und verästelten Pigmentzellen der Naevi als Chromatophoren, weil er den einheitlichen Ursprung aller dieser Zellen aus den mesodermalen Chromatophoren annimmt. Da ich nun auch von einer einheitlichen Genese dieser Zellen überzeugt bin,

so bezeichne ich auch alle die vielgestaltigen Pigmentzellen der Naevi als Chromatophoren, d. h. pigmenttragende Zellen.

Der Grund, warum man die verästelten Pigmentzellen der Naevi, also die am meisten den mesodermalen Chromatophoren ähnelnden Formen, als von den typischen Naevuszellen gesonderte Gebilde betrachtet, liegt wohl erstens in ihrer abweichenden Gestalt, zweitens aber darin, dass sie in den Melanomen und grösseren Warzen, die man früher fast ausschliesslich untersuchte, vornehmlich im Stroma, in dem die Haufen umgebenden Bindegewebe liegen. Diese Eigenthümlichkeit erklärt sich aber aus der Neigung der runden Naevuszellen, sich zu Haufen an einander zu legen, wodurch die Chromatophoren grossentheils im Stroma verbleiben. Wer nun kleine Naevi untersucht, dem fällt die besondere Localisation der fraglichen Zellen nicht sonderlich auf, und in beginnenden Naevi ist natürlich davon überhaupt nichts zu bemerken. Was aber die Gestalt der Chromatophoren anlangt, so ist ihre Grösse eine ungemein wechselnde, und nach ihrer Form sind alle Uebergangsformen von mehrfach verästelten und sternförmigen Zellen durch spindelige und ovale hindurch zu typischen, runden Zellen vorhanden. Ribbert betonte dies zuerst und stützte darauf seine Annahme, die typischen verzweigten Chromatophoren mesodermaler Herkunft als Mutterzellen aller pigmentirten und unpigmentirten Naevuszellen und diese als Contractions- oder unvollkommen entwickelte Jugendformen jener zu betrachten. In mir regte sich bei der gleichen Beobachtung aller Uebergangsformen der Gedanke, diese Zellen müssten durch den gleichen Process der Metaplasie aus pigmentirten Epidermiszellen hervorgegangen sein, zumal ja die typischen Naevuszellen bei ihrer Loslösung auch zunächst oft zackige und spindelförmige Gestalt annehmen und ferner selbst verschieden stark pigmentirt sind. Zunächst bestärkte mich in meiner Vermuthung die Beobachtung, dass in den noch innerhalb der Epidermis gelegenen Zellnestern, wo am allerletzten an eine Einwanderung von Chromatophoren zu denken war, sehr unregelmässig gestaltete, oft besonders grosse Zellen liegen, die sich gelegentlich, wenn sie zwischen runden Zellen eingelagert sind, dem gerade für sie frei bleibenden Raum anzupassen schienen, worin sich vielleicht eine gewisse Plasticität ausdrücken dürfte. Auf eine Gestaltungs-

Fähigkeit gründet sich ja in der letzten Ursache auch Ribbert's Annahme, in einer Gestaltungs-Fähigkeit besteht aber auch die Metaplasie bei den anderen Naevuszellen, wenn sie, unabhängig von ihrem Pigmentgehalt, bei der Loslösung zackige Form annehmen, aus der erst durch Contraction die runde resultirt. Mit der Annahme, dass die Chromatophoren der Naevi plastische Gebilde sind, vereinigt sich sehr gut der mir häufig aufgestossene Befund, dass die Pigmentzellen der Cutis den Farbstoff in relativ grossen, homogenen Kügelchen enthalten zum Unterschied von den unveränderten Zellen der Epidermis darüber. Wenn das Pigment hier eine zähflüssige Masse wäre, so kann es nach physikalischen Gesetzen sich leicht zu diesen Kugeln anordnen. Ferner sieht man das Pigment manchmal nicht an Zellen gebunden, sondern die Kügelchen, zu mehreren bei einander liegend, frei in dem Bindegewebe. Dahin gedeutet sind nur solche Bilder, wo nach der Helligkeit des Pigments oder der Entfernung der einzelnen Pigmentkügelchen ein dahinter liegender Kern nicht hätte entgehen können. Alle diese Beobachtungen scheinen mir darauf hinzuweisen, wie eine Verflüssigung, deren Bedeutung bei der Umwandlung der Epidermiszellen in die Naevuszellen ich früher darlegte, in erhöhtem Maasse in den stärker pigmentirten Epidermiszellen stattfindet. Dadurch erfahren diese bei ihrer Loslösung eine Umwandlung in Chromatophoren. Als ein weiteres, sehr wichtiges Unterstützungsmoment für diese Anschauung erwiesen sich Beziehungen, die zwischen Pigment-Vertheilung der Epidermis und Cutis bestehen. Green führte gerade sie gegen epidermale Herkunft der Naevuszellen in's Feld, indem er die Unabhängigkeit der Pigment-Vertheilung in beiden Geweben von einander betonte. Wer ältere Naevi untersucht, kann allerdings zu diesem Schluss verleitet werden. Wer aber den Entwicklungs-Process der Naevi kennt, wird die Pigment-Vertheilung in dem einzelnen Fall aus dem Bild deuten können. Ist der Process weiter vorgeschritten, wie in grossen Naevi und Melanomen, so erklärt sich der Befund einer stark pigmentirten Cutis neben einer schwach oder überhaupt nicht pigmentirten Oberhaut dadurch, dass an letzterer die Abschnürung der gerade stark pigmentirten unteren Epidermisreihen und der pigmentirten Zapfen schon erfolgt ist. Bei einem mässig vor-

geschrittenen Process liegt über einer pigmentirten Cutis stets eine pigmentirte Epidermis, nicht aber umgekehrt.

Alle die bisher angeführten Beobachtungen und Erwägungen waren mir geläufig, ehe mir der erwünschte Nachweis der Ablösung von verästelten Pigmentzellen gelang an einem $1\frac{1}{2}$ mm breiten, intensiv pigmentirten Naevus. Die stark pigmentirte Oberhaut war an ihrer unteren Grenze vielfach zackig, nicht überall sah man eine schöne Basalzellenreihe, vielmehr sind die Basalzellen theilweise etwas nach unten herausgetreten und gezackt, sogar bisweilen verästelt. In der Cutis lagen neben typischen, unpigmentirten Naevuszellen unpigmentirte Zellen mit länglichen, kolbenförmigen Kernen. Auffällt eine Anhäufung von Naevuszellen um einige runde Gefässlumina, und in diesen Lumina liegen ohne Zusammenhang mit der Wand vereinzelt Naevuszellen, die also wohl hineingewuchert sind. Ferner sieht man in der Cutis verästelte und vielgestaltige Pigmentzellen von verschiedener Grösse und einige grössere, dunkle Pigmentklumpen, die aus mehreren Zellen bestehen, endlich auch freie Pigmentkörner. Wichtig ist nun ein Zapfen, den ich durch vier Schnitte verfolgen konnte. In dem ersten ist er breit, an dem unteren Ende läuft er in ein paar kleine, verästelte Pigmentzellen aus, von denen darunter frei in der Cutis noch mehrere liegen. In dem nächsten Schnitt verschmälert sich der Zapfen etwas, doch treten auch am seitlichen Rande noch einige der suspecten Zellen auf, um im folgenden Schnitt den Zapfen fast ganz zusammenzusetzen. Einige lösen sich ab und gesellen sich den darunter liegenden freien Zellen zu. Hierzu Fig. 4. Dieser dritte Schnitt traf den Zapfen, wie aus dem nächsten, nur noch Reste des Zapfens darbietenden Schnitt ersichtlich ist, in ganzer Ausdehnung in seiner Randzone. Der Zapfen hat sich also analog früher geschilderten Bildern in der Randzone aufgefasert zu sternförmigen, verästelten Pigmentzellen. Aehnliche Befunde von sich ablösenden Chromatophoren machte ich bei einer diesbezüglichen Durchsicht an mehreren Naevi; vor Allem ergänzte meine Befunde ein anderer, auch sehr stark pigmentirter kleiner Naevus, an dem in reichstem Maasse von der stark gewucherten Oberhaut Chromatophoren sich loslösten. Eine Einwanderung dieser Zellen von unten musste als ausgeschlossen gelten, da das normale Gefüge

der Epidermis nicht mehr erhalten war, denn die Basalzellen bildeten keine geschlossene Linie. Noch sei darauf hingewiesen, dass die Pigmentzellen bei ihrer Ablösung meist zackige Form aufweisen, während sie sich in der Cutis oft etwas abrunden. Dass diese nachträgliche Contraction oft fehlt, jedenfalls fast nie so ausgesprochen ist, wie bei den typischen Naevuszellen, liegt eben in dem Pigmentgehalt der Zellen, der eine verflüssigende Wirkung auf die Zellen ausübt. Erwähnt doch auch Ribbert, wie in Melanomen durch sehr starken Pigmentgehalt sogar Gewebszerfall eintritt.

Ribbert gewann seine Anschauungen über die Ableitung der Naevuszellen von den Chromatophoren an den Melanomen der Chorioidea und übertrug sie von ihnen auf die der Haut. Auffällig muss es doch erscheinen, warum gerade in diesen beiden Localisationen primär Tumoren mit reichlichen Chromatophoren sich entwickeln. Will man diese Pigmentzellen für die bindegewebigen Chromatophoren halten, so müssten entweder die hier vorhandenen sich vermehrt haben etwa durch den Reiz der Geschwulstzellen, oder es müssten fremde herbeigelockt sein. Eine dritte Möglichkeit, den Geschwulstzellen eine pigmentbildende Kraft zuzuschreiben, hat mehr Wahrscheinlichkeit für sich. Mich bestärkte die von Ribbert gezogene Parallele, wie wohl ich Melanome der Chorioidea nach ihrem mikroskopischen Bilde aus eigener Erfahrung nicht kenne, nur in meiner Ansicht, dass die Chromatophoren dieser Tumoren epidermaler Herkunft sind. Denn auch im Auge liegt ja über einer mesodermalen Gewebsschicht, der Chorioidea, eine einfache Schicht cubischer, dunkel pigmentirter Zellen epidermaler Herkunft: das Pigmentepithel der Netzhaut. Nun ist aber gerade für dieses allgemein anerkannt, dass ihm das Pigment überhaupt nicht im embryonalen Leben von Chromatophoren zugeführt wird, sondern dass es an Ort und Stelle entsteht als Product der epidermalen Zellen. Diese Function lassen eine Anzahl Autoren in gleicher Weise noch heute für die Basalzellen der Haut gelten, andere führten aber die Entstehung des Hautpigments auf Grund der Untersuchungen Ehrmann's auf einwandernde Melanoblasten zurück, d. h. verästelte, plastische Zellen, die an der Grenze der Cutis gegen die Oberhaut aus runden, unpigmentirten Zellen der Cutis

entstehen sollen. Sie sollen in die Intercellularspalten der Basalzellen eindringen, sich dabei theilen und so intra-epidermale Melanoblasten erzeugen, die als selbständige Gebilde verschieden hoch in den Intercellular-Spalten empordringen, das Pigment den Epidermiszellen übertragend. Ganz abgesehen davon, dass der Urheber dieser Theorie, Ehrmann, sie nur schlecht stützen kann mittels oft sehr gewagter Schlüsse, forderte diese Lehre, weil sie den Epidermiszellen die Function der Pigmentbildung überhaupt abspricht, bei vermehrtem Pigmentgehalt im Pigmentnaevus einen reichen Gehalt der Intercellular-Spalten an den zelligen Melanoblasten. Ich habe vergeblich danach gesucht. Meine Anschauung, dass die polymorphen und verästelten Pigmentzellen der Naevi von der Epidermis durch den gleichen Process der Metaplasie sich ablösen, wird der Nachuntersuchung bedürfen, doch bin ich überzeugt, dass sie Geltung erlangen wird.

Als dritte Zellform der Naevi sind noch die kleineren, platten Formen der Naevuszellen mit wenig Protoplasma zu behandeln. Zunächst sei darauf hingewiesen, dass sich alle Uebergangsformen finden von den typischen Naevuszellen zu diesen Formen. Da sie aber namentlich zu dichten Strängen angeordnet sind, die die Cutis oft bis in eine Tiefe durchziehen, wohin die typischen Naevuszellen in kleineren Naevi nicht reichen, so mag ihnen eine besondere Bedeutung zukommen. Näheren Aufschluss über ihre Herkunft kann ich nicht geben; für epidermale Herkunft spricht nicht ohne Weiteres, dass Stränge bis an die Epidermis reichen. Unna sieht in ihnen während des Embryonal-Lebens verlagerte Keime. Als Stütze für diese Anschauung dürfte vielleicht eine Ueberszahl von Haarbälgen verwerthbar sein, wie ich sie in einem Naevus gleichzeitig sah. Denn auch hier handelt es sich um eine Mehr-Entwicklung von Keimen.

Zum Schluss meiner Erörterungen über die Herkunft der Naevuszellen wende ich mich der Arbeit Soldan's zu, deren Resultate ich einer Nachprüfung unterzog und zwar mit negativem Ausfall. Konnte es nicht auffallend erscheinen, dass in kleineren Naevi, wo nur die obersten Lagen der Cutis Geschwulstzellen aufwiesen, eine Beziehung zu Nervenfasern nicht vorhanden war, die nur in spärlichen Enden in den tieferen Schichten nachgewiesen wurden, so überraschte mich doch der völlige Mangel

von Nervenfasern in einem grösseren, 10 mm im Durchmesser haltenden, behaarten, mässig erhabenen Naevus, wo die Zell-Infiltration bis zu den Schweissdrüsen hinabging. Weder an zahlreichen Einzelschnitten, die mit mehrmals neu bereiteten Reagentien, um einen technischen Fehler auszuschliessen, sowohl nach Weigert-Pal, wie nach Bolton gefärbt wurden, noch an einer Serie von 32 Schnitten war ein positives Resultat zu gewinnen. Bei so grossen Naevi, wie die von Soldan untersuchten, kann der Befund von Nervenfasern innerhalb der tiefen Zellstränge nicht auffallen, normaler Weise werden an diesen Stellen auch Nervenfasern nicht fehlen. Jedenfalls würde die Untersuchung kleiner Naevi den Autor überzeugt haben, dass die Zellzüge nicht nach oben, sondern nach unten wachsen, mithin zuerst im Anschluss an die marklosen Enden der Nervenfasern auftreten müssten. Im Uebrigen sind Nervenfasern in den beigegeführten Abbildungen nur in relativ wenigen Zellzügen sichtbar, oft verlaufen sie auch nur an deren Rand. Die Abbildung des kindlichen Naevus, der von der Geburt an in $1\frac{1}{2}$ Jahren rapid gewachsen ist, entspricht mit den reichlich die Papillen erfüllenden Zellnestern ganz der epithelialen Theorie, und die Zellstränge, die mit der epithelialen Scheide eines Haarbalges direct in Zusammenhang stehen, dürften wohl die gewucherte epitheliale Scheide bedeuten. Das gleichzeitige Vorkommen von Naevi mit Ranken-Neuromen und anderen Geschwulstformen dürfte wohl ein zufälliges sein, und diesen Fällen sind die viel häufigeren entgegenzustellen, wo die weit verbreiteten Naevi allein angetroffen werden. Damit ist auch die Grundlage der Soldan'schen Anschauung, einen allgemeinen fibromatösen Process des Bindegewebes der Hautnerven anzunehmen und in den Naevi nur das erste wahrnehmbare Merkmal dieses Processes zu sehen, hinfällig.

Damit schliesse ich meine Erörterungen über die Herkunft der Naevuszellen.

Ihre Herkunft von der Epidermis und die Art der Umwandlung kennzeichnet in gewisser Beziehung schon die Bedeutung der Zellen. Es sind umgewandelte Deckzellen ohne Protoplasma-Faserung, sie bewahren den Charakter von Epithelzellen, indem sie keine Intercellularsubstanz bilden, nehmen nicht den Charakter

von Bindegewebszellen an. Eine solche secundäre Metaplasie der Naevuszellen vertheidigt Kromayer, wobei er allerdings die Anerkennung der unbedingten Beweiskraft seiner Gründe selbst nicht fordert. Ich sah, wie Bindegewebs- und elastische Fasern in die Zellhaufen eingewuchert waren. Ich betone das Einwuchern, weil man die Fäserchen als feine Ausläufer der ausserhalb des Haufens gelegenen Bindegewebs- und elastischen Fasern verfolgen kann. Wenn die Verbindungen vielfach nicht da sind, so erklärt sich ja dies durch die Feinheit der Schnitte. Kromayer behauptet nun die Umwandlung der Randtheile des Protoplasmas der in der Cutis liegenden Naevuszellen in Bindegewebs- und elastische Fasern. Dem gegenüber weise ich darauf hin, dass gelegentlich die Naevuszellen sehr wenig Protoplasma in einzelnen Exemplaren haben können, und wenn solche Zellen von Fasern umkreist werden, so erklärt sich Kromayer's Beobachtung. Endlich weist auf das Einwuchern von Bindegewebsfasern das Vorhandensein vereinzelter Bindegewebskerne hin. Kromayer's Einwand, plattgedrückte Epithelien sähen ebenso aus, ist um so weniger stichhaltig, als die vielen wohl erhaltenen, runden Naevuszellen der Cutis nicht auf Druckerscheinung hinweisen; jedenfalls aber muss man sich mangels zwingender Beweisgründe bei der Tragweite des Schlusses von Kromayer für die einfachere Erklärung entscheiden. Die Naevuszellen behalten also Epithel-ähnliche Eigenschaften. Damit ist aber ihre Bedeutung nicht erschöpft.

In Anbetracht der klinischen Erfahrungs-Thatssache, dass ein einfaches Trauma genügen kann, um in dem gutartigen Pigmentmal die Bösartigkeit zu entfachen, ist es nothwendig, nach einem anatomischen Substrat dieser Neigung zur Malignität zu suchen. Nannte doch Virchow jede Fleischwarze ein unvollständig entwickeltes Sarcom, und Durante, wie Unna, äusserten sich in ähnlichem Sinne; letzterer erklärte, jeder Naevus ist ein beginnendes Carcinom. An diesen Ausspruch Unna's lehne ich mich an. Eine Trennung von einem beginnenden Hautcarcinom ist in der That wohl nicht immer möglich, denn auch beim Naevus überschreitet die Zapfenwucherung das physiologische Maass. Allerdings setzt bald die Ablösung der Zellen ein, eine Wucherung der Zapfen in die Subcutis kommt nicht vor. Somit

könnte man dem Naevus vielleicht ein Verharren auf dem Stadium des beginnenden Carcinoms zuschreiben. Was ihn aber ohne Weiteres vom Carcinom unterscheidet, ist die fast fehlende Wucherung der losgelösten Zellen. Ich vermisste mitotische Zelltheilung ganz und fand nur vereinzelt amitotische, d. h. deutlich eingeschnürte Kerne und eingeschnürten Zellleib. Die Vermehrung der Zellhaufen erfolgt also wesentlich nur durch Ablösung neuer Zellen von der Epidermis. Ferner äussern die Naevuszellen nie eine destruirende Wirkung auf das umgebende Bindegewebe, nie ist dies regressiv verändert; aber auch die irritative Wirkung auf das Bindegewebe hält sich in mässigen Grenzen, wofern sie überhaupt vorhanden ist. Vielleicht ist das Einwuchern von Bindegewebs- und elastischen Fasern mit auf Kosten einer Reizwirkung zu setzen. Endlich ziehe ich die Melanome der Haut und Naevo-Carcinome, welch letztere mir nur aus Beschreibungen bekannt sind, zum Vergleich der Zellformen herbei und finde, dass in den malignen Tumoren grosse Zellen mit grossen Kernen ein grösseres Contingent stellen. Ich sah solche in einem Naevus und kann diesbezüglich nur einen graduellen Unterschied vom Carcinom constatiren. Auch gezackte, unpigmentirte Zellen sind in den Naevo-Carcinomen häufig und verleihen dem Zellgefüge nach Ho dara ein wabenartiges Aussehen.

Somit ist in mancher Beziehung eine gewisse Verwandtschaft zu den von der Haut ausgehenden malignen Tumoren, im Besonderen zu den aus den Naevi hervorgehenden Geschwülsten zu constatiren und der Unterschied vielleicht nur ein gradueller. Darüber lässt sich jedoch kein bestimmtes Urtheil abgeben, so lange man die Ursache und das Wesen der bösartigen Geschwülste nicht kennt. Ein weiteres Eingehen auf die Bedeutung der Naevuszellen, insbesondere auf die Theorie der embryonalen Keim-Verlagerung, muss ich mir leider versagen, da Naevi von Neugeborenen mir nicht zur Untersuchung vorlagen.

Die Existenz von weichen Naevi anderen Ursprungs ist nach den bisherigen Publicationen nicht wahrscheinlich.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen zusammenfassend, stelle ich folgende Sätze auf:

1. Alle Naevuszellen, auch die verästelten Pigmentzellen, stammen von der Epidermis ab;

2. die Umwandlung erfolgt unter Verlust der Epithelfaserung;
3. die abgelösten Zellen erfahren keine Metaplasie zu Bindegewebszellen, sondern bewahren auch in der Cutis Epithel-ähnlichen Charakter;
4. die aus den Naevi hervorgehenden Melanome sind demnach als Naeyo-Carcinome aufzufassen.

Meinen hochverehrten Lehrern, Herrn Geheimrath Orth und Herrn Professor Aschoff, für so manchen wohlmeinenden Rath und das der Arbeit stets entgegengebrachte Interesse meinen aufrichtigen Dank zu sagen, ist mir eine angenehme Pflicht.

Literatur.

- Bauer: Ueber endotheliale Hautwarzen und ihre Beziehungen zum Sarcom. Dieses Archiv Bd. 142, 1895, S. 407.
- Bogolinbky: Ueber Pigmentflecken der Haut. Dissert. Bern 1887.
- Delbanco: Epithelialer Naevus. Monatshefte für prakt. Dermatologie Bd. 22, 1896.
- Demiéville: Ueber die Pigmentflecke der Haut. Dies. Arch. Bd. 81, 1880, S. 333.
- Ehrmann: Das melanotische Pigment und die Pigment-bildenden Zellen des Menschen und der Wirbelthiere in ihrer Entwicklung. Bibliotheca medica Abth. D. II. H. 6. 1896.
- Green: Ueber Naevi pigmentosi und deren Beziehungen zum Melano-Sarcom. Dieses Archiv Bd. 134, 1893, S. 331.
- Heinz: Neue Beiträge zur Kenntniss der Histologie der Naevi pigmentosi. Dissert. Würzburg 1898.
- Hodara: Verhalten der Epithelfaserung während der Entwicklung der weichen Muttermäler und der alveolären Carcinome. Monatshefte für prakt. Dermatologie Bd. 25, 1897.
- Jadassohn: Beiträge zur Kenntniss der Naevi. Arch. f. Dermatologie u. Syphilis 1888.
- Kromayer: Zur Histogenese der weichen Haut-Naevi. Dermatolog. Zeitschrift Bd. II, 1896.
- Derselbe: Die Parenchymhaut und ihre Erkrankungen. Archiv für Entwicklungs-Mechanik Bd. VIII, 1899.
- Löwenbach: Beitrag zur Histogenese der weichen Naevi. Dieses Archiv Bd. 157, 1899. S. 485.
- Marchand: Ueber die Beziehungen der pathologischen Anatomie zur Entwicklungsgeschichte. Verhandl. der Patholog. Gesellschaft auf der Naturforscher-Versammlung zu München 1899.
- Michel: Beiträge zur Kenntniss der Naevi. Bern 1898.
- Pianese: Beitrag zur Histologie und Aetiologie des Carcinoms. Ziegler's Beiträge, 1. Supplementheft, 1896.

- v. Planner: Ein Fall von Naevus congenitus mit excessiver Geschwulstbildung. Archiv f. Dermat. 1887.
- v. Recklinghausen: Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. 1882.
- Ribbert: Lehrbuch der pathologischen Histologie. 1895.
- Derselbe: Das Melano-Sarcom. Ziegler's Beitr. Bd. XXI, 1897.
- Scheüber: Ueber den Ursprung der weichen Naevi. Archiv f. Dermatol. Bd. 43 u. 44, 1898.
- Soldan: Ueber die Beziehungen der Pigmentmäler zur Neuro-Fibromatose. Arch. f. klin. Chirurgie Bd. 59, 1899.
- Unna: Naevi und Naevi-Carcinome. Berliner klin. Wochenschrift 1893.
- Derselbe: Histo-Pathologie der Haut-Krankheiten. 1894.
- Derselbe: Die epitheliale Natur der Naevuszellen. Verhandl. der anatom. Gesellschaft zu Gent 1897. Anatom. Anzeiger. Ergänzungsheft.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel II.

- Fig. 1: Aus einem kleinen, flachen Naevus. Mehrere etwas kolbige, aufgetriebene Zapfen mit Metaplasie im Innern der Zapfenkuppe. Darum die plattgedrückten, stärker pigmentirten Basal- und Epidermiszellen. Die Zellen im Innern der Zellhaufen theils frei, theils mit einander fädchenartig verbunden. Die Randzellen der Zellhaufen vielfach noch mit den platten Epidermiszellen verbunden. In der Cutis einige freie Naevuszellen. Elastische Fasern gefärbt, dieselben sind nicht in die Zellhaufen hineingewuchert.
- Fig. 2: Aus der Randzone eines kleinen, knopfförmig erhabenen Naevus. Epithelfaserung. An der unteren Grenze der Epidermis reichlich Ablösung von Zellen. Mit der Ablösung erfolgt gleichzeitig der Epithelfaser-Verlust.
- Fig. 3: Aus einem kleinen, flachen Naevus. Pigment-Riesenzellen mit Vacuolen, theils in der Zapfenspitze, theils in der Papille gelegen; links eine halb in der Epidermis, halb in der Cutis gelegene Riesenzelle, die rechts in der Papille gelegene von elastischen Fasern umgeben.
- Fig. 4: Aus einem kleinen, stark pigmentirten, flachen Naevus. Ein in Auflösung begriffener Zapfen. Viele verästelte Pigmentzellen lösen sich ab, andere liegen in der Cutis.
-