

## I.

# Die Melanosarkomatose der Schimmelpferde.

Von

Dr. Alfred Jaeger, Tierarzt,

Frankfurt a. M.

(Hierzu Tafel I und 2 Textfiguren.)

Die Melanosarkomfrage wurde in der humanpathologischen Forschung während der letzten Jahre in zweierlei Richtung einem Verständnis zuzuführen gesucht. Um es kurz zu präzisieren: die einen Autoren erkannten die Pigmentzellen als Abkömmlinge der Hautepithelien und bezeichneten demzufolge den Prozeß nunmehr als Melanokarzinom. Auf der anderen Seite leitete man die spezifischen Elemente der Melanomgeschwülste von den Chromatophoren her und rechtfertigte so die seit Virchow übliche Bezeichnung Melanosarkom durch den Nachweis der entwicklungsgeschichtlichen Abstammung der Pigmentzellen vom mittleren Keimblatt.

Den Ausgangspunkt für die lebhafte Diskussion, die diese Differenz in der Auffassung des Prozesses zeitigte, bildete die Nävuszellenfrage. Mit dieser hing die Erklärung der Melanosarkomatose eng zusammen, da die pigmentierten bösartigen Tumoren überwiegend sich aus Nävi nach Traumen oder ohne bekannte Ursache entwickeln. So gab das hohe biologische Interesse, das diesen Gebilden zukam, Veranlassung zu einer ganzen Reihe von Arbeiten, die in eine mesodermale und eine epitheliale Nävustheorie ausgingen. Ich kann hier auf eine historische Entwicklung der Literatur um so eher verzichten, als diese gerade von den Autoren der letzten Jahre eine eingehende Darstellung erfahren hat. Es genügt, wenn ich kurz die Sachlage skizziere.

Der eifrigste Verfechter der Anschauung von der bindigewebigen Herkunft der Pigmentzellen ist Ribbérts<sup>23</sup>. Ihm ging zeitlich vorauf Lubarsch<sup>18</sup>. Ribbérts leitete die Nävuselemente und damit allgemein die für die Melanome typischen Zellen von den Chromatophoren her, also mesodermalen Gebilden: artspezifischen Zellen, deren physiologische Funktion in der Pigmentbildung bestände. Ihm folgten unter anderen auf diesem Wege Rössle<sup>25</sup> und Borst<sup>4</sup>. Demgegenüber war Unna<sup>29</sup> der Begründer der epithelialen Nävustheorie, und er inaugurierte den Begriff des Nävo-, bzw. Melanokarzinoms. Seiner Anschauung, daß die Pigmentmäler auf mißbildete und in die Kutis verlagerte Komplexe von Epidermiszellen zurückzuführen wären, wurden späterhin Anhänger, wenigstens im Prinzip, besonders in Abesser<sup>3</sup> (Orth) und Faverat<sup>8</sup> (Marchand). In analogem Sinne formulierten Wieting und Hamdi<sup>31</sup> ihre Thesen. Ja, letztere gingen sogar auf Grund ihrer umfassenden Untersuchungen über die Melaninpigmentierung im allgemeinen — dazu über, die epithelialen Pigmentbildung zu generalisieren und eine solche in bindigewebigen Elementen überhaupt zu verneinen.

Wir sehen, daß die Herkunft der pigmentierten Tumorzellen trotz der vielen Versuche, ihre Histogenese einem Verständnis näher zu bringen, nichtsweniger als sicher gestellt ist. Es kann freilich keinem Zweifel unterliegen, daß sich die Frage neuerdings zugunsten der epithelialen Theorie zu entwickeln scheint. Immerhin ist ihre endgültige Deutung noch ein Problem.

Soweit die Autoren in all' diesen Arbeiten vergleichsweise die Melanosarkomatose der Schimmel heranzogen, galt ihnen der Prozeß *a priori* als gleichwertig mit dem des Menschen. Dann war also auch auf diesem Gebiete die Auffassung des Prozesses zu identifizieren mit dem Ausgang der Forschung über die Nävusentstehung.

Dieser keineswegs befriedigende Stand der Dinge, vor allem aber meine Beobachtungen in der Veterinärpathologie, die durchaus nicht im Sinne eines kausalen Zusammenhangs zwischen Naevus und Melanosarkom sprachen, gaben mir Veranlassung, mich des eingehenderen mit der Melanosarkomatose der Schimmel zu beschäftigen. Besondere Berücksichtigung wurde dabei der alten Erfahrung zuteil, daß gerade nur immer die weißen Pferde, niemals die dunkelfarbigen jene Affektion aufzuweisen haben. Dieses Moment schien mir einen Weg in dem Dunkel des ganzen Melanomproblems weisen zu können. Der Erfolg gab mir Recht, wie sich zeigen wird.

Zur allgemeinen Orientierung schicke ich an dieser Stelle folgendes voraus:

Ich habe in einem Zeitraum von 5 Monaten die Obduktionen von 63 Schimmeln vorgenommen, außerdem bei einer weitaus größeren Anzahl dunkelfarbiger Pferde genaue Nachforschungen nach dem Vorkommen von Hautnävi und Chorioidealmelanomen gehalten. Es handelte sich dabei fast durchgängig um alte Tiere, die noch gewerblich zu Schlachtzwecken verwertet wurden. Bei den dunkelfarbigen Pferden habe ich auch nicht in einem einzigen Falle die genannten Affektionen nachweisen können. Das gleiche Resultat erbrachten meine Erkundigungen bei den Sanitätstierärzten am Frankfurter Schlachthof, die selbst bei jahrzehntelanger Tätigkeit noch nie auf ein Pigmentmal oder ein Uvealmelanom gestoßen waren. Damit soll nicht gesagt sein, daß sie bei diesen Tieren überhaupt nicht vorkommen. Aber die Tatsache bleibt doch bestehen, daß sie bei den Pferden zu den allergrößten Seltenheiten gehören. In der tierärztlichen Literatur fand ich bei der umfangreichen Kasuistik der Pigmenttumoren nur von Fröhner<sup>9</sup> einen Fall von allgemeiner Melanosarkomatose bei einem braunen Pferde beschrieben. In allen anderen Mitteilungen handelt es sich um Sehimmel. Auch Kitt<sup>16</sup>, ebenso Dorssen<sup>6</sup>, erwähnen, daß Melanome bei dunkelfarbigen Pferden äußerst selten beobachtet würden.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei den Schimmeln, von denen, wie ich ausnahmslos nachweisen konnte, und worauf ich besonders hinweisen möchte, wieder nur die sogenannten weißen Schimmel für die Entwicklung der Melanosarkomatose in Betracht kommen.

Der Begriff „weißer Schimmel“ leitet sich von dem Farbenwechsel der weißfarbigen Pferde — allgemein gesprochen — her. Bei diesen hat man zwischen solchen mit unveränderlichem und solchen mit veränderlichem Schimmelhaar zu unterscheiden. Die ersten, kenntlich an den selbst bei alten Tieren dunklen Schweif- und Mähnenhaaren, schalten für unseren Prozeß aus. Bedeutsamerweise geht bei ihnen selbst in den vorgerücktesten Lebensjahren (20) das Haarkleid, das die Tiere je nach der Intensität der Haarfärbemischung als Mohrenschimmel, Braunschimmel, Rotschimmel charakterisiert, keine weitere Aufhellung ein. Die Pferde mit veränderlichem Schimmelhaar werden bekanntlich, wie die vorhergehenden, dunkel-, gewöhnlich schwarz-

haarig geboren. Mit dem 3., 4. Lebensjahr blaßt dann ihr Haarkleid allmählich ab, und es entwickeln sich die als Grauschimmel, Rotschimmel, Fliegenschimmel usw. bezeichneten Abarten. Spezifisch für diese ist, daß ihre Schweifspitze stets hellfarbig ist. Mit dem zunehmenden Alter erfahren die Haare eine weitere Depigmentierung, so daß die weiße Farbe gegenüber der dunklen Grundfarbe mehr und mehr überwiegt. Schließlich sind die Tiere in einer Altersbreite, deren Mittelpunkt etwa von dem 15. Lebensjahr bestimmt wird, zu „weißen Schimmeln“ geworden, die lediglich weiße Haare aufzuweisen haben. Ich betone, daß nach meinen Untersuchungen einzig solche alten, weißen Pferde dem als Melanosarkomatose der Schimmel bezeichneten Prozeß unterworfen sind. Albinos gehören gleichfalls nicht hierher. Dagegen findet man, was ich nicht unerwähnt lassen möchte, die Melanosarkomatose bei alten Fliegenschimmeln, die sehr spät und sehr langsam gänzlich weiß werden, schon zu einer Zeit, wo die Tiere oft noch eine relativ große Anzahl kleinster, hellbrauner Flecke über den Körper verstreut aufzuweisen haben. Entscheidend ist aber, daß dann auch hier das Haarkleid fast in seiner Gesamtverbreitung abgesehen von den farbigen Stippchen — eine rein weiße Färbung zeigt.

Des weiteren habe ich hier erklärend anzufügen, daß die Schimmel, wie ich immer wieder zeigen konnte, bei der Depigmentierung ihrer Haare auch einer solchen in der Epidermis unterliegen, so daß weiße Schimmel auch eine weiße Oberhaut besitzen, nicht nur ein weißes Haarkleid. Nur ganz bestimmte Stellen machen hier eine Ausnahme. Es sind dies jene Bezirke, wo die Haut des Deckhaares ermangelt, und wo, offenbar in einer gewissen Kompensation, die Epidermis in einheitlich tiefschwarzer Färbung erscheint: 1. die untere Fläche der Schweifrübe, 2. der Anus, 3. die Vulva, 4. das beim Pferde außerordentlich entwickelte Präputium in seinem Parietal-, Viszeral- und Penisblatt inkl. Skrotum, 5. die Haut der Mamma, 6. die zwischen Anus bzw. Vulva und Präputium bzw. Mamma liegende, bei den Tieren sehr umfangreiche regio perinei, 7. die vorderen, äußeren Abrundungsflächen der Lippen, 8. der äußere Gehörgang. Diese Bezirke, die sich alle auch durch ihren großen Reichtum an Schweißdrüsen

auszeichnen, besitzen während des ganzen Lebens der Tiere eine unveränderliche, pechschwarze Pigmentierung der Oberhaut. Sie sind, wie ich nicht übergehen will, entweder durch die Bedeckung seitens des Schweifes oder durch ihre versteckte Lage, speziell zwischen den Hinterextremitäten in der *regio hypogastrica* der Bauchwand, von dem direkten Tageslicht abgesperrt — abgesehen von dem in Betracht kommenden schmalen Streifen an den nicht so intensiv pigmentierten Lippen. Ein hypothetischer Einfluß des Lichtes auf die Pigmentbildung, wie er verschiedentlich angenommen wurde, ist damit auszuschalten. Ich werde diese Hautflächen in der weiteren Arbeit der Einfachheit halber gemeinsam unter der Bezeichnung „*Prädilektionsbezirke*“ führen.

Nach diesen einleitenden Betrachtungen gehe ich zu der Schilderung des Prozesses selbst über.

#### Klinisches Symptomenbild.

Die Diagnosenstellung am lebenden Tier kann sich ausnahmslos auf den Nachweis kleinsten oder größerer Knötchen an einem, gewöhnlich aber mehreren Orten der genannten Prädilektionsbezirke stützen. In der Mehrzahl der Fälle ist in erster Linie die untere Fläche der Schweifröhre betroffen. Das schließt nicht aus, daß ein andermal das Präputium von vornherein bevorzugt ist. Aber herzuheben habe ich, daß diese ersten Symptome des Prozesses fast stets gleichzeitig an regionär weit voneinander getrennten Hautstellen, wie Präputium und Anus oder Schweifröhre, auftreten.

Solche initialen Veränderungen sind bei der klinischen Untersuchung der weißen Schimmel fast in der Hälfte der Fälle zu konstatieren, wenn man nur die Prädilektionsbezirke einer sorgsamen Palpation unterzieht. Die ausgeführten Obduktionen erbrachten aber, wie ich schon in diesem Zusammenhang bemerken will, das bedeutungsvolle Resultat, daß auch bei den anscheinend gesunden weißen Schimmeln, also alten Tieren, durchgehends die genannten Hautflächen im Korium hier und da die ersten Anzeichen der Melanosarkomatose aufzuweisen haben.

Hat der Prozeß schon eine gewisse Ausbildung erfahren, so finden sich in den bezeichneten Gebieten größere Knoten vor, die weiterhin im Verein mit flächenhaften, augenfälligen Verdickungen der Unterhaut dem Ganzen ein elefantastisches Aussehen verleihen. Daneben erscheinen vereinzelt auch große, schwarze Tumoren bald in der *Regio submaxillaris*, *parotidealis*, bald in der *Regio dorsoscapularis* oder *axillaris*. Aber bei diesen letzteren Melanomen erkennt man sofort, daß sie keinen Zusammenhang mit der Haut haben, sondern offenbar aus der Tiefe nach der Oberfläche zu gewachsen sind. Oft handelt es sich hierbei um harte, indolente Lymphdrüsengeschwülste, oft wuchern sie aber ersichtlich aus der Körpermuskulatur hervor.

Sonstige klinische Erscheinungen machen sich nicht bemerkbar, außer wenn es sich um weit vorgesetzte Fälle handelt. Die Komplikationen resultieren dann einmal aus Größe und Sitz der primären Melanome, wenn z. B. große Analtumoren oder elephantiasisartige melanotische Wucherungen des gesamten Präputiums eine zunehmende Verlegung des Rektums, bzw. der Harnröhre bedingen. Ich sah solche Zustände sich bis zum Unvermögen der Defäkation und des Urinierens steigern. Desgleichen können umfangreiche Muskelmelanome oder Pigmentgeschwülste, die im Becken die Arteria cruralis komprimieren, schwere Lahmheiten im Gefolge haben. Oder die Beschwerden sind der Ausdruck einer Generalisierung des Prozesses, die die Pferde einer rapid sich ausbildenden schweren Kachexie zuführt. Die Erkrankung geht dann sehr rasch deletär aus. Der vielfach geäußerten Ansicht, daß die Melanosarkomatosis der Schimmel relativ gutartig verläuft, kann ich also nicht zustimmen. Mir stehen unter meinen Beobachtungen z. B. 2 Fälle zur Verfügung, wo aus walnußgroßen Knoten in der Regio parotidealis bzw. am Anus binnen 8 Wochen mannskopfgröße Geschwülste heranwuchsen. Und ich finde Ähnliches in der Literatur beschrieben. Man darf nicht vergessen, daß nur alte Tiere der Erkrankung unterworfen sind, und daß solche frühzeitig getötet werden, ehe ihre Verwendung zu Schlachtzwecken sich unmöglich macht. Darin haben wir zugleich den Grund, daß hochgradige Melanosarkomatose bei den Schimmeln verhältnismäßig selten beobachtet wird. Immerhin wird man sagen können, daß der rapide Verlauf, wie er den Prozeß beim Menschen charakterisiert, hier nicht zur Geltung kommt.

Eine Melanurie, wie sie beim Menschen vorkommt, habe ich bei den Pferden nicht nachweisen können.

#### Makroskopisches Bild.

Ich führe in die Betrachtung zunächst jene Tiere ein, die bei klinischer Untersuchung keine Merkmale des Prozesses darbieten. Schneidet man bei solchen weißen Schimmeln die Haut der Prädilektionsbezirke in schmale Streifen, so sieht man an vereinzelten Orten, die völlig unabhängig und oft weit entfernt voneinander liegen, in dem weißen Gefüge der Unterhaut sowohl braune, d. h. sichtlich pigmentärmere wie tief schwarze Herde, die eine abgerundete Form haben, scharf gegen die Umgebung abgegrenzt sind und durchschnittlich Hirsekorngröße aufweisen. Sie stehen in diesem Stadium nie in räumlichem Zusammenhang mit der Epidermis, sondern sind von dieser stets durch einen schmalen Saum hell-weißen Bindegewebes getrennt. In dem außerordentlich straffen *occycygeal*en Koriumgewebe (Schweiffrübe), das in seiner hohen Schichtung sehr klare Übersichtsbilder gibt, erscheinen diese Herde als einfach pigmentierte Flecke im einheitlichen Gefüge des Bindegewebes, ohne den Anschein gewebsfremder Gebilde (Textfigur 1). In der viel lockeren Lederhaut der übrigen Prädilektionsbezirke, also am Anus, Perineum usw., gewähren sie dagegen sofort den Eindruck kleinsten Knötchen, deren derbe Beschaffenheit scharf gegen die strukturlose Umgebung kontrastiert. In einer Anzahl von Fällen waren diese ersten minimalsten Veränderungen gleichmäßig auf größeren Partien verbreitet, so daß auf den einzelnen Hautdurchschnitten im Korium eine ganze Reihe gleich

großer Knötchen von Hirsekornumfang und scharf voneinander geschieden auf eine Länge von mehreren Zentimetern hin auftrat. Sie lagen ein wenig unter der Epidermis, die unbeteiligt über das Ganze hinwegzog. Ganz eng ausgeführte Parallelschnitte ergaben, daß diese kleinsten Herde, wie schon ihre scharfe Isolierung auf dem einzelnen Hautquerbild vermuten ließ, gegenseitig durch weißes Bindegewebe völlig abgeschlossen waren. Die weite Umgebung solcher Bezirke trug dann das normale Gepräge, bis schließlich sich doch wieder eins oder mehrere von diesen kleinsten Knötchen entwickelt hatten. Solche Bilder, die den Beginn der Melanosarkomatose bedeuten, die ich noch des näheren begründen werde, konnte ich bei allen alten,



Fig. 1. Hautstreifen aus der Schweiffrübe. Er zeigt in seinem ganzen Verlauf die multiple Entwicklung der melanotischen Herde.

weißen Schimmeln nachweisen. Bei dunkelfarbigen Pferden und bei solchen mit unveränderlichem Schimmelhaar fand ich sie nie. Ein besonders charakteristisches Bild im Sinne dieser Differenz gewährt der Schweif, der bei den letzteren in seinem breiten Unterhautzellgewebe blendend weiß erscheint. Bei den weißen Schimmeln ist er dagegen ausnahmslos melanotisch, vor allem in seinen hinteren Partieen. Man veranschaulicht dies am besten, wenn man ihn an seiner unteren Fläche in der Längsrichtung spaltet.

Da, wo der Prozeß schon eine weiter vorgeschrittenen Entwicklungsstufe eingenommen hat, wo dann die Diagnosenstellung am lebenden Tier ermöglicht wird, sind die verstreuten initialen Herde zu erbsengroßen, ja haselnußgroßen Knoten angewachsen, während allenthalben auch die vorher noch nicht betroffenen Bezirke der Prädilektionsstellen zur Bildung neuer Knötchen übergegangen sind, von derselben Beschaffenheit, wie sie vorher beschrieben wurden. Wenn ich ihre Kriterien kurz zusammenstelle: braune, mit

zunehmender Ausbildung schwarze Farbe, scharfer, runder Grenzkontur und vielörtliche, isolierte Entwicklung. Das letztere Moment gelangt besonders da zur Geltung, wo sich im Konglomerat Knötchen an Knötchen reihet, in gleichen Abständen, in gleicher Größe und in gleich distinkter gegenseitiger Abgrenzung durch rein hellgelbes Bindegewebe. Wir werden später die Ursache für solche gesetzmäßige Erscheinungsform kennen lernen.

Es kommt dann in weiterer Folge zu einer Konfluenz der schwarzen Herde. Doch lassen sich noch lange die einzelnen Knoten in ihrem selbständigen, abgeschlossenen Wachstum in der Struktur der einheitlich schwarzen Massen sondern. An anderen Stellen macht sich sehr bald eine mehr diffuse Pigmentierung und Wucherung in der Lederhaut geltend, indem man einen tiefschwarzen bandartigen Streifen proliferierten Gewebes längs der Epidermis gelagert sieht. Charakteristisch für solche Gestaltung ist, daß die pigmentierten Gewebsbezirke noch in scharfer, grader Begrenzung gegen das Stratum subcutaneum geschieden sind. Man erkennt ganz deutlich, daß die melanotische Wucherung sich lediglich auf das Korium beschränkt und zunächst nicht in das Unterhautbindegewebe eindringt. Nach oben reichen dagegen die schwarzen Massen bis an die Epidermis heran, ohne jedoch diese zu durchsetzen. Ihr Grenzkontur hebt sich scharf gegen den Papillarkörper ab.

Nur selten begegnet man derartigen Bildern in der gesamten Verbreitung der Prädilektionsstellen. Gewöhnlich sind es Schweißfrübe, Anus und Präputium, die für den Beginn der Melanosarkomatose besonders prädisponiert zu sein scheinen. So findet man die Veränderungen in dem beschriebenen Stadium sehr häufig zugleich an Schweißfrübe und Präputium. Nicht unerwähnt mag bleiben, daß ich in einem Falle nur Schweißfrübe und Anus, in einem anderen nur das Präputium ziemlich hochgradig affiziert vorfand. Lippen, äußerer Gehörgang und Perineum sind immer am wenigsten, auch am seltensten in Mitleidenschaft gezogen. Aber die Allgemeinheit ist es, daß bei erheblicher Melanosarkomatose die Prädilektionsbezirke in ihrer ganzen Ausdehnung betroffen werden.

Bei solch' vorgeschrittener Erkrankung sind die in dem kutanen Bindegewebe massenhaft verstreuten und scharf differenzierten Melanome hier und da bis zu Walnuß- und Hühnereigröße angewachsen, während andere sich erst in den frühesten Entwicklungsstadien befinden. All' diese Knoten und Knötchen lassen ein in sich abgeschlossenes, expansives Wachstum erkennen, indem die Struktur ihres wuchernden Gewebes in scharfem Kontrast steht zu den umgebenden, gleichfalls nur in diffuser Weise proliferierenden Restbestandteilen des Koriums. Daß es sich bei den letzteren nicht um eine einfache Pigmentzelleninfiltration, sondern um eine aktive Wucherung ihrer Elemente handelt, beweist uns die außerordentliche Dickenzunahme der Lederhaut an solchen Stellen, die in gleichmäßiger Verbreitung auf das Vier- und Fünffache der normalen Maße sich steigern kann, ohne daß der Knotenbildung ein Anteil hieran zukäme. Solch' hyperplastische Hautbezirke haben eine sehr derbe Beschaffenheit, sind auf der Schnittfläche gleichmäßig tiefschwarz und glänzend, dabei nur so wenig feucht,

daß es schwer hält, mit dem Messer etwas Gewebssaft abzustreifen. Erweichungsherde konnte ich hier niemals beobachten.

Schließlich wird auch das subkutane Bindegewebe in Mitleidenschaft gezogen. So sieht man z. B. die gesamte Schweifröhre in ihrer ganzen Tiefe bis an die Wirbel erfüllt von den pigmentierten Massen, die zugleich durch ihre Proliferation eine Umfangsvermehrung auf das Doppelte und Dreifache bedingen. In dem Stratum subcutaneum der anderen Prädilektionsbezirke kann die zugleich mit der Pigmentierung einsetzende Wucherung noch größere Dimensionen annehmen.

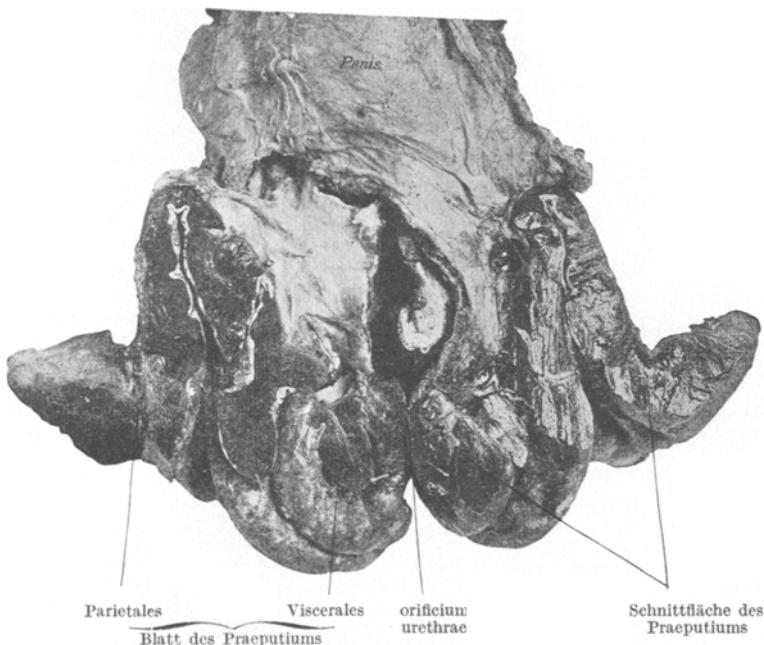


Fig. 2. Præputium, sagittal halbiert und nach rechts und links ausgebreitet. Man sieht die stark gewucherte, melanotische Haut in ihrer elefantastischen, stark gewulsteten Beschaffenheit.

Dieser Tiefengestaltung entsprechend, weist die Oberfläche allenthalben knollige Hervorwölbungen auf, auf deren Höhe die straff gespannte Epidermis gewöhnlich Substanzverluste erlitten hat. Eine veritable Geschwürsbildung konnte ich aber nicht beobachten. Auf diese Weise resultiert eine typisch elefantiasisartige Umgestaltung der Haut an den bezeichneten Prädilektionsstellen. Nur an den Lippen beschränkt sich der Prozeß nach meinen Beobachtungen immer nur auf mäßige Verdickungen und leichte Knötchenbildung.

Zu geradezu monströser Entartung kann der Prozeß am Præputium führen (Textfigur 2). Das Præputium der Pferde ist schon normalerweise in 3 mächtigen Falten gelagert, die den Penis röhrenartig umgeben. In diesen

Ausstülpungen der Haut setzt im Korium und später auch im Stratum subcutaneum eine intensive diffuse, melanotische Wucherung ein, in der nur hier und da abgeschlossene Knotenbildungen eingelagert sind, und die sich nach hinten bis auf das Skrotum fortsetzt. Die Dickenzunahme der Unterhaut veranlaßt neue Ausstülpungen des mit den Bauchmuskeln nur in sehr lockerer Verbindung stehenden Präputiums, und so kommt es zur Ausbildung unförmiger, stark gewulsteter Massen, die nur noch aus ihrer Lokalisation auf die äußeren Genitalien schließen lassen. Legt man durch das so in seinem Gefüge gänzlich entgleiste Präputium lange Schnitte, so sieht man die Unterhaut in einen 5 und 6 cm breiten, tiefschwarzen und tief gefalteten Tumorstreifen umgewandelt, der bedeckt wird von der kaum in Mitleidenschaft gezogenen Epidermis — nur kleine Defekte an Stellen stärkster Spannung —, und der sich in der Tiefe scharf absetzt an seinen Berührungsflächen mit den Bauchdecken.

In der kutanen Bekleidung der Mammia sah ich den Prozeß bei weitem nicht solch' exzessivé Ausbildung annehmen. Immerhin ist hier wieder besonders charakteristisch, daß bei umfangreicher Affektion die melanotischen Tumormassen vom Korium aus in das anliegende Drüsengewebe eindringen und dasselbe durch infiltrierende Wucherung nach und nach ersetzen, wie es mir in einem Falle begegnete.

Eines besonderen Hinweises bedarf die Tatsache, daß an der Grenze der Prädilektionsbezirke gegen die anstoßenden behaarten und damit weißen Hautflächen das Auftreten der Melanosarkomatose wie abgeschnitten ist. Ich sah niemals, selbst nicht bei dem am Anus besonders hochgradigen Prozeß, ein Übergreifen desselben auf das benachbarte weiße, mit Deckhaaren dicht besetzte kutane Gewebe. Dem läuft parallel, daß auch sonst am Körper die weiße, behaarte Hautdecke stets frei von melanotischer Pigmentierung befunden wird. Trotz genauesten Nachsuchens trat mir nie etwas Suspektes entgegen.

Sehr frühzeitig weisen die regionären Lymphdrüsen der Prädilektionsbezirke eine Reaktion auf, die sich zunächst in einer ziemlich stark ausgeprägten Hyperplasie äußert, und zwar schon zu einer Zeit, wo kaum eine nennenswerte Knötchenbildung in der Unterhaut Platz gegriffen hat. So fand ich in diesem Stadium die analen Lymphdrüsen schon bis auf Haselnußgröße markig geschwollen, das Konvolut der oberflächlichen inguinalen Lymphdrüsen ein dichtes Paket bilden. Auch die nächste Lymphdrüsengruppe: Die Lenden-, bzw. tiefen Leistendrüsen zeigen gewöhnlich schon eine leichte Vergrößerung. Bald gesellt sich aber zu dieser einfachen Hyperplasie eine fleckweise Pigmentierung, die ganz charakteristisch zunächst die Peripherie einnimmt und dann netzförmig das dichte Gefüge der Lymphdrüsen durchsetzt: offenbar der Ausdruck dafür, daß sich die Pigmentierung im Beginn dem Verlauf der Lymphsinus anschließt. Mit der weiteren Ausbildung des Prozesses in der Unterhaut nimmt der Umfang der Lymphdrüsen sukzessive zu, während ihre schwarze Färbung sich mehr und mehr ausbreitet. Schließlich erscheinen die Lymphdrüsen auf der Schnittfläche einheitlich tiefschwarz, ohne jedes Strukturbild, nur daß sich hier und da in den stark gewucherten melanotischen Massen abgerundete, augen-

scheinlich in sich abgeschlossene, expansiv wachsende Knoten differenzieren. Ihre Konsistenz ist dabei eine außerordentlich derbe. Auf Nekrosen und Erweichungsherde stieß ich nur ganz selten. Bei alledem zeigen diese Lymphdrüsengeschwülste selbst bei größter Ausdehnung keinerlei infiltratives Wachstum. Sie bleiben von einer glatten, dünnen, bindegewebigen Membran eingehüllt und so gegen die Umgebung völlig isoliert. Auf diese Weise sah ich z. B. aus den normalerweise erbsengroßen Anallymphdrüsen straubeneigroße Tumoren hervorgehen.

Bei solchem Sektionsbild begegnen einem relativ häufig die gleichen Tumoren im retroperitonealen Gewebe der Bauchdecken, wie des Douglas und des Mesorektums. An ganz vereinzelten Stellen, an 2 oder 3 Orten sieht man diese Melanome von den kleinsten Anfängen an bis zu riesigem Umfange der Bauchmuskulatur mit breiter Basis aufsitzen, resp. in den Peritonäalfalten je nach Größe frei in das Cavum abdominis hineinpendeln. Das Peritonäum zieht ganz unbeteiligt über ihre Wölbung dahin und schließt sie so nach außen völlig ab. Auf dem Durchschnitt bieten sie die gleiche Beschaffenheit, wie sie die Drüsentumoren zeigten, nur fehlen bedeutsamerweise jene knotigen Herde im Verband der melanotischen Massen, die sich hier völlig gleichartig gestalten. Charakteristisch für diese Fälle ist, daß das retroperitoneale Bindegewebe außer den vereinzelten, isolierten Melanomen sonst keinerlei Pigmentierungsvorgänge aufweist. Ihr Vorkommen an solchen Stellen, die normalerweise keine Lymphknötchen führen, läßt schon bei der Sektion vermuten, daß hier Tumorzellen in der freien Lymphgefäßbahn verschleppt wurden und zu wuchern begonnen haben, ohne im räumlichen Zusammenhang mit Lymphdrüsen zu stehen. Ihr mikroskopisches Bild liefert in der Tat, wie wir noch sehen werden, die Bestätigung.

Um die Übersicht zu wahren, will ich nun zunächst den Körperhöhlen die weitere Betrachtung widmen.

Hat der Prozeß an der Schweiffrübe und am Anus eine umfangreichere Entwicklung erfahren, so grüßt die melanotische Wucherung auch Platz in dem lockeren Binde- und Fettgewebe des retroperitonealen Teils der Beckenhöhle und der das Cavum selbst auskleidenden Wandungen. Anfangs treten hier und da unregelmäßig gestaltete Pigmentherde auf oder die Beckenbänder, wie die Fascia pelvis, die Fascia iliaca, das Kreuzsitzbeinband, sind über ihre Flächen hin mehr oder weniger dicht, diffus schwärzlich verfärbt. Makroskopisch betrachtet, ist die Wahrscheinlichkeit eine große, daß diese Veränderungen durch metastatische Ablagerung, durch einfache Infiltration vom Anus her zustande gekommen sind, sicherlich aber nur zum Teil, wie der weitere Werdegang des Prozesses lehrt. Mir begegneten Fälle, wo das Bindegewebsgefüge von den zackigen Pigmentflecken direkt erfüllt war, und wo es schließlich nur noch dicke, einheitlich melanotische Massen von weicher Konsistenz darstellte. Dabei mußte eine intensive Proliferation seiner Elemente einhergegangen sein, denn Rektumende und die anliegenden Teile des Urogenitalapparates waren nicht unerheblich durch das dicht verfisierte, tiefschwarze Gewebe auseinandergeschoben, das auch derber war, als es dem lockeren Zellgewebe zukommt. Dem entspricht der Befund

in den Beckenhöhlenwänden, wo die gleichen voluminösen, weichen Massen infolge ihrer Dickenzunahme das unbeteiligte Peritoneum stark gegen das Kavum vordrängen. Das melanotische Gewebe ist allenthalben durchsetzt von locker eingelagerten, kleineren und größeren Melanomen, die viel zu zahlreich sind, als daß sie aus Lymphknötchen hervorgegangen sein könnten. Immerhin werden die inneren Darmbeindrüsen unter ihnen subsummieren, denn ihr Nachweis ist unter solchen Verhältnissen nicht mehr zu erbringen.

In aktiver Wucherung dringen diese diffus verfilzten, melanotischen Gewebshaufen auch in die a n g r e n z e n d e M u s k u l a t u r ein und können so die Analmuskeln und den M. obturatorius internus vollkommen vernichten. Das gleiche spielt sich am Eingang und im Lumen des Schenkelkanals ab, wo die schwarzen Gewebewucherungen besondere Mächtigkeit erlangen und durch ihr infiltratives Wachstum die benachbarten Muskeln: den gracilis, den pectineus, den sartorius völlig zerstören. So werden weite Muskelpartien ohne Rücksicht auf die gegenseitige Abgrenzung der einzelnen Muskeln in außerordentlich derbe, tiefschwarze Tumormassen übergeführt. Demselben Schicksal sah ich die Psoasmuskeln anheimfallen, die von dem umfangreichen melanotischen Zellgewebe aus infiltriert wurden, in das die Gefäße am Ende der Aorta und Hohlvene tief eingebettet waren. Gerade in den Zwischenräumen zwischen diesen großen Gefäßen treten die Wucherungen in besonderer Mächtigkeit auf und bilden dicke, von den Gefäßwandungen zum Teil abgeschlossene, tiefschwarze Stränge. Sie gehen gewöhnlich frei in die mehr lockeren melanotischen Massen der Umgebung über, wo z. B. das Fettgewebe der Capsula adiposa der Nieren in diesem Sinne völlig destruiert sein kann. Gelegentlich sind es aber auch größere Lymphgefäß, die von dem in ihnen wuchernden Gewebe stark ausgedehnt wurden, wie noch die feine selbständige Wandung andeutet. In einem solchen Falle handelte es sich um den D u c t u s t h o r a c i c u s , der bis zur Höhe des Aortenbogens einen fingerdicken, scharf abgeschlossenen, melanotischen Strang bildete. Im Gefolge hiervon fanden sich das Omentum, das caudale wie craniale Mesenterium, die Plica urogenitalis des peritonealen Gewebes, die sonst unbeteiligt bleiben, in umfangreicher Pigmentierung. Das retroperitoneale Gewebe der Bauchdecken ist öfters in Mitleidenschaft gezogen.

Auffallend ist, daß die von diesem wuchernden, pigmentierten Zellgewebe eingehüllten Organe nicht selbst in den Prozeß mit einbezogen werden. So z. B. konnte ich in der Wand des Rektums, das ja vornehmlich der Gefahr ausgesetzt ist, niemals Pigmentherde nachweisen, trotzdem das periproktale Gewebe in stärkster melanotischer Wucherung begriffen war. Nur die Prostata fand ich in 2 Fällen infiltriert.

In solcher Gestaltung kann sich der Prozeß s u b v e r t e b r a l bis in die Brusthöhle hineinziehen. Dabei konnte ich hier im Kavum in 2 Fällen einen sehr eigenartigen Befund erheben. Sämtliche R i p p e n zeigten an ihrer I n n e n f l ä c h e , die beim Pferd sehr breit und eben ist, mehr oder weniger v o r g e s c h r i t t e n e P i g m e n t i e r u n g s v o r g ä n g e . Manche Rippen wiesen in kleinen Bezirken, bald proximal, bald in der Mitte, bald distal leicht bräunliche, oft nur angedeutete Verfärbungen in ihrem Periost auf, an anderen

waren diese schon viel dunkler, dichter und ausgedehnter geworden, und wieder andere hatten subpleural — bei intaktem spiegelnden Brustfell — flache melanotische Verdickungen des Periosts auf kleinere und größere Bezirke hin entwickelt. Ein charakteristisches Gepräge erhielt dieses Bild dadurch, daß die Intervertebralräume des Pigments völlig entbehrten und an den Rippen auch lediglich die Innenflächen, nicht die übrige Zirkumferenz an diesen Vorgängen beteiligt waren. Ich werde in anderem Zusammenhang Gelegenheit haben, zu diesem Phänomen Stellung zu nehmen.

Der melanotische Prozeß an den Lippen und im äußeren Gehörgang vollzieht sich in gleichartiger Weise wie am Anus und Umgebung. Nur tritt er hier lange nicht mit der Regelmäßigkeit auf wie in den anderen Prädispositionsbereichen. Er kann an diesen Orten gradezu als seltene Erscheinung gelten. Umgekehrt sind in allen Fällen, also primär, mehr oder weniger umfangreiche schwärzliche Einlagerungen in dem lockeren Bindegewebe vorhanden, das hinter dem Kiefergelenk die Parotis einbettet und zwischen deren einzelne Lappen eindringt, bzw. sich bis in die Fossa temporalis hinein erstreckt. Man braucht hier nur ein wenig zu präparieren, und man stößt alsbald ausnahmslos auf die melanotischen Merkmale, so daß sie an dieser Stelle geradezu den Indikator für den Ausbruch der Melanose im Organismus abgeben. Die Erscheinungsformen sind dieselben wie im Beckenbindegewebe. Aus einer anfangs fleckigen Pigmentierung geht allmählich eine diffuse gleichmäßige Verfärbung hervor, die sich in hochgradigen Fällen zu dicken Haufen dicht verfilzter, schwarzer Gewebsmassen fortentwickelt, wie auch zu abgeschlossenen Melanomen, die nur zum Teil auf die affizierten Lymphknoten zu beziehen sind. Dabei fand ich einmal fast das ganze Parenchym der Parotis von den melanotischen Massen infiltrativ durchsetzt, analog wie oben in der Mamma beschrieben. Die mittleren und unteren Halslymphdrüsen weisen dann umfangreiche Metastasen auf.

Eine auffallend starke Verbreitung erfährt die Melanosarkomatose bei vorgeschrittener Entwicklung noch an der Skapula, den Rückenmarkshäuten und im Gefüge der Wirbelsäule.

An der Skapula treten die ersten Veränderungen nach meinen Beobachtungen ausnahmslos in dem reichen lockeren Bindegewebe auf, das sich zwischen ihrer medialen Fläche und den Rumpfmuskeln, speziell unter der Rhomboideusfaszie, ausbreitet. Besonders intensiv ist gewöhnlich die Partie unter dem Schulterblattknorpel betroffen. Der Werdegang des Prozesses ist derselbe wie im retroperitonealen Gewebe: zunächst regellos gestaltete, bräunliche Flecken, schließlich stark gewucherte, dicht verfilzte, ja derbe melanotische Massen, die in ihrem Zusammenhang wiederum allenthalben kleinere und größere abgeschlossene Melanome führen. Die Wucherungsvorgänge können sich hier so expansiv gestalten, daß der Prozeß in verheerender Weise auf die benachbarte Muskulatur übergreift: Der M. serratus, das obere Ende des infraspinatus, der ileo-costalis, der longissimus dorsi, der splenius und der spinalis cervicis werden regellos durchwuchert und so in pechschwarze, relativ harte

Tumormassen übergeführt, die von der ehemaligen Muskelstruktur nichts mehr erkennen lassen. Ja, den ganzen Schulterblattknorpel sah ich von diesen Massen vollkommen eingehüllt, so daß schließlich auch der M. supraspinatus und der deltoideus in ihren oberen Teilen in Mitleidenschaft gezogen wurden.

Auf diese Weise bilden sich mächtige Geschwülste, die unterhalb des Widerriets des Pferdes aus der Tiefe hervorwuchern, und hier durch die weiße, behaarte Haut schwarzlich hindurch schimmern. Die regionären Lymphdrüsen: die Axillar- und oberflächlichen Zervikaldrüsen (sogen. Bugdrüsen) — stellen dann umfangreiche Melanome dar, in deren Umgebung charakteristischerweise wiederum das gesamte, sie einhüllende Zellgewebe in diffuser melanotischer Wucherung begriffen ist und in die angrenzende Muskulatur eindringt. Die Pars scapularis des Pectoralis profundus und der Infraspinatus in seiner unteren Verbreitung erleiden so eine völlige Destruktion.

An den Rückenmarkshäuten spielt sich der Prozeß auf analogem Wege ab. Bei einem Teil der Pferde sind nur jene initialen bräunlichen Einlagerungen im subduralen Bindegewebe wie in der Leptomeninx spinalis zu konstatieren. Bei anderen ist der weite Subduralraum von den schon a. a. O. wiederholt beschriebenen verfilzten melanotischen Massen ausgefüllt, so daß das Rückenmark, bzw. das Filum terminale auf Querschnitten von einem breiten, schwarzen Gewebsstreifen umgeben werden. Besonders stark ist das Sakral- und Lumbalmark betroffen, während im Dorsalmark die Pigmentierungs- und Proliferationsvorgänge nach vorn zu allmählich abklingen. Die schwarzen, voluminösen Massen sind auch hier bisweilen von kleinsten Melanomen durchsetzt. Das Rückenmark selbst sah ich nie in Mitleidenschaft gezogen.

In hochgradigen Fällen, wo also das retroperitoneale und subskapuläre Bindegewebe in intensiver Pigmentierung und Wucherung begriffen ist, sind auch die Wirbelsäule, mit Ausnahme der Halswirbel, in den melanotischen Prozeß mit einbezogen. Ihr Periost ist von normaler Beschaffenheit. Auf den Schnittflächen aber zeigen sie allenthalben zackige, kleinere und größere pigmentierte Herde, die bei genauer Betrachtung sich in ein Mosaik von kleinsten schwarzen Feldern auflösen, die mit den Maschen der Spongiosa identisch sind. Mit zunehmender Verdichtung und Wucherung der melanotischen Massen verschwinden die Knochenbalkchen, und es entstehen im Inneren der Knochen veritable Melanome, die manchmal von der Kortikalis wie von einer Knochenschale umgeben werden. Auch die Wirbelkörperbögen und -fortsätze zeigen schließlich in ihrem Gefüge das infiltrativ wuchernde, schwarze Gewebe. Die Gelenkknorpel wie das Periost bleiben verschont von dem Prozeß. Ebenso sah ich ihn nie an den übrigen Knochen auftreten.

Hat die Melanosarkomatose im Tierkörper eine derartige Ausbreitung genommen — es boten sich mir 3 solche Obduktionen —, so sind auch die großen Parenchyme — die Lungen, die Milz, die Leber und die Nieren — in den melanotischen Prozeß mit einbezogen. Die Lungen zeigen neben einer überaus feinen, diffusen, schwarzlichen Pigmentierung, die nur die sichtbaren Bindegewebszüge längs der Lobuligrenzen frei läßt, und die die rötliche Eigenfarbe

des Parenchyms gänzlich unterdrückt, allenthalben eine umfangreiche Bildung tiefschwarzer, kleinerer und größerer Knoten. Dabei ist die Konsistenz der Lunge eine auffallend derbe, ihr Pleuraüberzug ist glatt und spiegelnd, auf der Schnittfläche ist sie auffallend trocken.

Die Leber weist ein ähnliches Bild auf, nur daß die diffuse Pigmentierung hier mehr punktförmig zum Ausdruck kommt. Eine nähere Prüfung lehrt, daß diese kleinsten, schwarzen Herde in ihrer Lokalisation an die peripheren Winkelstellen der Leberläppchen gebunden sind. Es sind unscharf begrenzte Flecke, die über die Fläche nicht hervorragen. Außerdem durchsetzt eine Fülle von expansiv, in sich abgeschlossen gewucherten Melanomen das Parenchym. Die Läppchenzeichnung der Leber ist stellenweise erhalten, größtenteils aber verwaschen.

Die Milz ist beträchtlich geschwollen, sehr derb, auf dem Durchschnitt relativ trocken und von gleichmäßig pechschwarzer Farbe, die nur durch die helle Tönung der weit auseinandergeschobenen Milzbalken unterbrochen wird. Zwischendurch sind in die Pula zahlreiche, einheitlich schwarze Knoten und Knötchen eingebettet.

In den Nieren fehlte in allen 3 Fällen die diffuse Pigmentierung gänzlich. Vereinzelt zerstreut fanden sich nur unter der Kapsel einige kleine Pigmentherde und -knötchen.

Dieser offensichtlichen, weitreichenden Metastasenbildung begegnete ich sonst nirgends mehr im Körper, abgesehen von einem erbsengroßen Melanom, das ich einmal im Mark einer Femurdiaphyse fand.

Eine ganz eigenartige Erscheinungsform boten bei den drei bezeichneten Obduktionen nur noch die Nebennieren. Ich füge hier ein, daß die Nebenniere des Pferdes in der Rindsubstanz nur zwei Schichten aufweist, peripher die Zona glomerulosa, nach innen die Zona fasciculata. Beide Schichten zeigen überlebend eine gleichmäßig hellbraune Färbung, in der aber sehr bald bei Zutritt der Luft gelbe Stippchen und Streifen auftreten, die sich lediglich auf die innere Schicht beschränken und so hier eine gewisse Gewebsstreifung bedingen. Dabei kommt ein gewisser Kontrast zwischen Innen- und Außenschicht der Kortikalis zustande. Die Medullaris ist gleichfalls in zwei Abschnitte differenziert: in eine zentrale, blaßgraue und locker gefügte und in eine äußere, dunklere und dichtere Schicht.

Während nun an der Oberfläche der Nebennieren hier nichts Abnormes zu konstatieren war, ließen sie auf der Schnittfläche in der Rindensubstanz kleinste, überwiegend aber lange schmale Pigmentherde erkennen, die in streifiger Form wie die angedeuteten Zellsäulen der inneren Rindenschicht von deren

Peripherie bis an die Markgrenze verliefen und sich so ohne jede Strukturunterbrechung dem Parenchym einfügten. Besonders offensichtlich kam dies an den Abrundungen, an den schmalen Kanten der Nebennieren zum Ausdruck, wo die geraden Grundlinien des Rindenaufbaus zentripetal von außen nach dem Mark zu hinziehen. Man gewann aus ihrer Lagerung sofort den Eindruck, daß bei diesen Pigmentherden keine gewebsfremden Gebilde, kein plus an Gewebe vorliegen konnte. Jegliche Andeutung einer Tumorenentwicklung fehlte. In der Zona glomerulosa wie in der Marksubstanz waren keinerlei Pigmentierungen aufzufinden. Das restierende Parenchym der Kortikalis wie die graue Medullaris boten sich in normalem Bilde dar. Besonders hervorzuheben habe ich, daß stets beide Nebennieren melanotisch erkrankt sind.

Ich hatte anfangs geglaubt den Nachweis führen zu können, daß die innere Rindenschicht der melanotischen Nebennieren gegenüber der physiologischen Norm eine ausgesprochene Verbreiterung erfahren hatte. Bei umfassender Prüfung konnte ich aber zu keinem gesicherten Resultat gelangen, da ein zahlenmäßiger Ausdruck der Größendifferenz zwischen Kortikalis und Medullaris an den außerordentlichen Volumensvariationen der Nebennieren bei Pferden scheitern muß. Ich sah bei kleinen Pferden Nebennieren, die den dreifachen Umfang von denen bei sehr großen Pferden aufwiesen — wie ich nebenbei bemerke, ganz unabhängig von der Hautfarbe der Tiere —, und dies bei dem willkürlichsten Dickenverhältnis zwischen Rinden- und Marksubstanz. Es gelang mir nicht, eine Gesetzmäßigkeit in diese merkwürdigen, scheinbar ziellosen Erscheinungsformen zu bringen. Gesichert kann ich lediglich den Befund ansehen, daß in allen drei Fällen die melanotischen Nebennieren eine breite Kortikalis aufwiesen, während man sonst auch häufig einer schmalen Rinde begegnet.

#### Die mikroskopischen Texturverhältnisse.

Zur histologischen Bearbeitung gelangten 5 Fälle, die insgesamt alle Stadien des oben gezeichneten Entwicklungsganges des Prozesses boten. Das Material wurde in dem Carnoy'schen Gemisch: Alk. abs. 6, Chloroform 3, Eisessig 1, -- wie in Sublimat-Eisessig fixiert. Namentlich wandte ich das erstere mit bestem Resultat an. Zur Einbettung verwandte ich die kombinierte Zelloidin-Paraffin-Methode, die es mir ermöglichte, von der harten melanotischen Haut

und den derben Melanomen Schnitte von  $5\text{ }\mu$  anzufertigen. Zur Färbung benutzte ich nach mancherlei orientierenden Vorversuchen Hämalaun. Die Schnitte wurden damit überfärbt, dann mehrere Stunden lang gewässert. Auf diese Weise erzielte ich eine sehr distinkte Kerndarstellung und ein sehr klares Hervortreten des Pigments in den blassen Zelleibern. Angeschlossen wurde eine leichte Gieson-Färbung, wonach wiederum vorsichtig ausgewaschen wurde, um eine möglichst schwache Rottönung des Bindegewebes zu bewirken. Zwecks elektiver Färbung der Kernkörperchen in den Pigmentzellen verwandte ich dann bei dem Alkoholmaterial noch die U n n a s c h e Karbol-Methylgrün-Pyronin-Methode, an dem Sublimatmaterial die von R ö s s l e mitgeteilte Z i m m e r m a n n s c h e Säurefuchsin-Jodgrünfärbung, beide mit gleich gutem Erfolg. Die Depigmentierung der Schnitte geschah durch Chlor in statu nascendi. Ich bedeckte den Boden des Gefäßes mit einer dünnen Schicht von chlorsaurem Kali und übergoss dieses mit etwas reiner Salzsäure. Sobald in dieser Gasbläschen in großer Zahl sich zeigen, wird 70 % Alkohol darüber gegossen, bis das Gefäß gerade gefüllt ist. Die Objektträger wurden, um ein Abschwimmen der Schnitte zu verhüten, mit ganz dünnem Zelloidin übergossen. Binnen 24 Stunden waren dann die Schnitte gebleicht. In seiner tinktoriellen Reaktion hatte das Gewebe keinerlei Einbusse erlitten. Wichtig ist, daß das Gefäß im Dunkeln gehalten wird. Chlorwasser erweist sich gänzlich wirkungslos.

Bei der Wiedergabe der mikroskopischen Texturverhältnisse werde ich am vorteilhaftesten zunächst jene Fälle zur Beschreibung stellen, wo die disseminierte Ausbildung kleinstter Pigmentherde und -knötchen in der Unterhaut der bezeichneten Prädilektionsbezirke den Beginn der Melanosarkomatose offenbart. Vorgerücktere Stadien des Prozesses sind viel schwieriger, wenn nicht unmöglich zu übersehen. Dabei will ich zunächst das topographische Bild in die Betrachtung einführen, dann die Zellen.

In dem mißbildeten Kutisbezirk erkennt man sofort, daß die Verbreitung der Schweißdrüsen einen entscheidenden Einfluß auf die Konfiguration der Anfangsstadien des Prozesses ausübt. Ich füge hier kurz ein, daß die Prädilektionsstellen beim Pferd einen relativ großen Reichtum an Schweißdrüsen aufweisen, die unterhalb der Haarzwiebeln und ihnen zur Seite im Korium in dichter Reihenfolge eingebettet liegen. In engster Beziehung zu diesen Schweißdrüsennäueln treten — oftmals reihenweise — minimale Pigmentherde auf, die mit vollendeter Regelmäßigkeit den Drüsenkonvoluten an einer Seite direkt angeschlossen und gegen die Umgebung scharf abgegrenzt sind (Fig. 4, Taf. I). Auch bei der weiteren Vergrößerung halten sich die multiplen Pigmentnester stets an einer einzelnen Stelle der Drüsenperipherie. Niemals sah ich sie schon in diesem

Stadium die Drüsen in größerem Umfang umlagern, trotzdem ihre körperlichen Maße zu solch zirkulärer Anordnung ausgereicht hätten.

Der Aufbau der kleinen Pigmentherde vollzieht sich in der Weise, daß eine Anzahl benachbarter, normal gelagerter und nicht vermehrter Fibroplasten des Unterhautbindegewebes der Melaninpigmentierung unterliegen (Fig. 5, Taf. I). Die *Pigmentproduktion physiologisch eingestellter, normalwertiger Zellen* stellt also den ersten Schritt auf dem Wege zur Melanosarkomatose vor. Im entpigmentierten Schnitt lassen sich diese kleinsten Nester im Zusammenhang der Lederhaut bezeichnenderweise nicht differenzieren. Haben die Herde etwa Schweißdrüsengröße erreicht, so ist auch eine leichte Vermehrung der Pigmentzellen einhergegangen, so daß die vorher breiten, blassen, kollagenen Streifen zwischen den Zellen nunmehr in schmale und wegen ihrer gesteigerten Dichtigkeit auch etwas intensiver gefärbte Bündel zerschlissen sind. Auf diese Weise heben sich solche Bezirke im gechlorten Präparat distinkt aus der Umgebung heraus. Aber auch im pigmenthaltigen Schnitt ruft der plötzliche Abschluß der Pigmentzellen und die differierende Tinktion der kollagenen Substanz an der Peripherie der Herde eine scharfe Trennung im Bilde hervor.

Die Pigmentnester lokalisieren sich dann mit zunehmender Größe ganz typisch in den Räumen zwischen den hier relativ spärlich vorhandenen Haarbälgen, denen zur Seite in der Tiefe ja die Schweißdrüsennäuel gelagert sind. Ein örtlicher Zusammenhang, wie mit den letzteren, kommt mit den Haarbälgen nicht zustande. Die bindegewebigen Scheiden bleiben zunächst vor dem Pigmentierungsprozeß völlig bewahrt. Es ist eins der bedeutsamsten Kriterien für diese Pigmentnester, daß sie in scharfer, runder Begrenzung in das umgebende, durchaus normale Koriumgewebe eingelassen sind. Außerhalb ihres Bereichs stieß ich niemals in diesem Stadium auf vereinzelt in der Unterhaut verstreute Pigmentzellen. Die plastische Rekonstruktion der kleinen, schwarzen Flecke aus Serienschnitten ergibt, daß sie, wie schon das einzelne Präparat aus ihrer völligen Isolierung schließen läßt, selbständige, vonein-

ander unabhängige Wachstumsherde darstellen, also aus einer multizentrischen Entstehung hervorgegangen sind.

Im allgemeinen findet bei solcher Gestaltung des Prozesses eine intensivere Proliferation der Pigmentzellen noch nicht statt. Zwischen ihnen treten allenfalls noch die eng gelagerten, kollagenen Bündel zutage, so daß, wie wir oben sahen, solche Herde in natura eine ausgesprochen braune Färbung, keine schwarze darbieten. Besondere Beachtung verdient der Umstand, daß sämtliche Zellen in den Pigmentnestern pigmenthaltig sind, und zwar schon vom ersten Beginn der Proliferation an. Extrazelluläres Pigment macht sich nirgends bemerkbar. Typisch wirkt auch die ganz gleichmäßige Verteilung der zelligen Elemente in solch relativ großen, doch schon auf das Fünffache angewachsenen Pigmentnestern. Zentrum wie Peripherie weisen in ihnen den gleichen Gehalt an Pigmentzellen auf, was in den mäßig pigmentierten, also *in vivo* braunen Herden besonders in den Vordergrund tritt. Dem Mangel eines Proliferationszentrums in solchen Herden entspricht es, daß die Nester keinen Druck auf ihre Umgebung ausüben, daß sie nicht als gewebsfremde Gebilde in das Korium eingelagert sind. Sie erwecken so den Eindruck, als ob sich ihr Wachstum vollziehe, indem immer weitere Gebiete des benachbarten normalen Bindegewebes der zelligen Pigmentierung und nachfolgenden Proliferation unterliegen — analog den Anfangsstadien.

Ein sehr eigenartiges Bild gewähren noch von vornherein die Schweißdrüsen. Vielfach verbreitet fand ich in ihren Drüsenzellen intensive Pigmentierungs vorgänge, so daß oftmals sich Bilder ergaben, wie es Fig. 4 u. 5, Taf. 1, veranschaulichen. Eine Schweißdrüse neben der anderen zeigt die Melaninproduktion, und im regionären Anschluß an sie erfolgt die Entwicklung der melanotischen Herde im angrenzenden Koriumgewebe. Das Protoplasma der Epithelien ist dicht durchsetzt mit Pigmentkörnchen und -schollen, und es kommt vor, daß ihre kreisförmigen Zellbänder nur noch einen einheitlich schwarzen Streifen darstellen. Ja, diese Melaninproduktion in den Schweißdrüsen hat an vielen Orten schon zu einer Zeit eingesetzt, bevor im Zusammenhang mit ihnen jene oben beschriebenen Pigmentnester im benachbarten Bindegewebe

aufreten. An anderen Orten der Prädilektionsbezirke bieten die Schweißdrüsen wieder das normale Bild dar. Ich bemerke, daß ich in meinen vielfachen Untersuchungen bei dunkelfarbigem Pferden die Schweißdrüsen niemals als Pigmentbildner auftreten sah.

Mit der weiteren Ausbildung des Prozesses setzt eine mehr diffuse Pigmentierung des Koriums ein, bei lebhafter Zellvermehrung. Zum Teil gehen so die ursprünglichen runden Pigmentherde verloren, zum Teil bewahren sie aber in ihrem Wachstum eine gewisse Selbständigkeit und bilden dann in der Unterhaut jene schwarzen Knoten, wie sie oben makroskopisch des näheren charakterisiert wurden. Zugleich erfahren zellige Pigmentierung und Wucherung eine intensive Förderung, so daß das kollagene Gewebe unter den Pigmentmassen mehr und mehr verschwindet, während im depigmentierten Schnitt eine Fülle von Zellen die völlig aufgefaserthe kollagene Substanz durchsetzen: Der erste Ausdruck der malignen Proliferation. Bedeutsamerweise sind sämtliche Tumorelemente mehr oder weniger pigmentiert, worauf ich schon hier besonderen Nachdruck legen möchte.

Die Regel ist, daß diese melanotischen Vorgänge sich zunächst immer noch in den von den Haarbälgen vorgezeichneten Koriumfeldern halten und erst nach und nach die Haarzwiebeln und Haarbälge mit ihren anhängenden Talgdrüsen, ebenso wie die Schweißdrüsen proliferierend umfassen. Die Drüsen gehen in dem wuchernden Gewebe sehr bald zugrunde, und man findet dann nur noch Reste von ihnen in den schwarzen Massen. Auch die Muskelelemente der Arrectores pilorum gehen spurlos auf.

Eigenartigerweise beschränkt sich der Prozeß in solchem relativ vorgesetzten Stadium in seiner Ausbreitung streng auf das Korium und zeigt nach oben wie nach unten eine scharfe, gradlinige Abgrenzung. Nach der Oberfläche zu ist es das unter der Epidermis hinziehende Stratum papillare, das sich schon normaliter durch seine lockere Anordnung von dem darunter liegenden dichter gefügten Korium deutlich abhebt, und das hier trotz intensiver Pigmentation der Lederhaut auch nicht eine Pigmentzelle aufweist. Analog gestalten sich die Verhältnisse an der Unterseite der Lederhaut, wo die längs verlaufenden Blutbahnen des hier in der Fläche angeordneten kutanen Gefäßnetzes die umfangreichen Pigmentierungs- und Proliferationsvorgänge im Korium nach dem Stratum subcutaneum hin gleichsam absperren.

Die Epidermis zieht gänzlich unbeteiligt über das Ganze hinweg. In ihren Epithelien ist eine Pigmentvermehrung gegenüber dem normalen Bilde nicht nachzuweisen. Ebensowenig bieten sie in ihrer Lagerung irgendwelche Erscheinungen, welche als Zusammenhang mit dem im Korium sich abspielenden Prozeß gedeutet werden können. Insbesondere ermangelt jegliche Tiefenwucherung des Epithels in den Retezapfen und jegliche Andeutung jener Návuszellennester der menschlichen Pathologie (Favara). Der Papillarkörper ist überall normal entwickelt.

Haben die melanotischen Vorgänge im Korium einen Umfang angenommen, wo diese Hautschicht nur noch ein einheitliches Tumorgewebe darstellt, so setzen

die Pigmentierungsvorgänge auch in dem bisher intakt gebliebenen Stratum papillare, wie im Stratum subcutaneum ein. Das Bild gewährt hier aber einen ganz anderen Eindruck, als ihn das Korium bot. Während dort der Prozeß seinen Werdegang herdförmig von gesetzmäßig festgelegten Orten aus nahm, erfolgt hier in dem strukturlosen Bindegewebe eine diffuse typische Infiltration mit Pigmentzellen, die anfangs ganz vereinzelt die fremden Elemente erkennen läßt, schließlich aber, besonders die subepidermoidale Gewebsschicht in eine einheitlich melanotische Masse umwandelt, gegen die sich die Basalzellen der Oberhaut in scharfem Grenzkontur scheiden. Das Stratum subcutaneum unterliegt solcher Destruktion erst bei höchster Ausbildung der Melanosarkomatose. Gewöhnlich sind es nur einzelne Knoten des Koriums, die bei ihrem expansiven Wachstum das lockere Unterhautbindegewebe in seiner ganzen Breite durchsetzen. Ihre Epidermisbekleidung erleidet dabei eine wesentliche Verschmälerung, die Retezapfen sind verstrichen. Schließlich fallen die lang ausgezogenen Retezellen der Druckatrophie anheim, indem ihr Protoplasma einer deutlichen Vakuolenbildung unterliegt (entpigmentierter Schnitt), worauf Kernchromatolyse erfolgt. Ein Einwuchern von Tumorzellen zwischen die Epidermisepithelien konnte ich nicht beobachten.

In solch tiefschwarz verfärbtem Material ist ein Einblick in die Struktur des Tumorgewebes nicht mehr zu gewinnen. Es ersetzt die Unterhaut auf weite Strecken in breiter, bis 2 cm messender Wucherung, in der allenthalben kleinere und größere Knoten des gleichen melanotischen, nur kreisförmig in sich abgeschlossenen Gewebes über das Niveau nach oben und unten hervorragen. Im übrigen lassen die pigmentierten Massen jede Gewebslinie vermissen. Anders im gechlorten, farbstofffreien Schnitt. Ich hatte oben dargelegt, daß sich hier die Pigmentnester im Beginn in nichts von ihrer Umgebung unterscheiden. Auch im weiteren Verlauf bleibt bei der noch mäßigen Zellproliferation in den größer gewordenen Herden der Typus des Korumbindegewebes gewahrt, nur daß eben der reichere Zellgehalt eine offensichtliche Aufteilung der breiten, in langen Windungen verlaufenden kollagenen Streifen gezeigt, das Grundgewebe dichter gestaltet hat. Sobald aber einmal die Zellwucherung zu intensiver Betätigung übergegangen ist, resultieren sehr bald Bilder, die dem Spindelzellsarkom völlig gleichkommen, sowohl in den expansiv für sich wachsenden Knoten, wie in dem diffus wuchernden Korium. Es treten massenhaft typische Sarkomspindelzellen auf, wie wir noch des näheren kennen lernen werden, die in ein ungewöhnlich reichliches, fein verteiltes Stroma eingelassen sind. An zahlreichen Stellen nehmen diese Spindelzellformationen einen streifigen Charakter an, wobei sich die einzelnen Züge vielfach durchflechten. Dagegen fehlt bis auf einige gefäßführende, breite Bindegewebsstränge eine Ausbildung von Septen, ebensowenig wie eine gesetzmäßige Lagerungsweise der Tumorelemente zu dem Gefäßapparat zustande kommt. Dem entspricht, daß eine Ausbreitung der Pigmentzellen in den perivaskulären Lymphspalten nicht erfolgt: nirgends machen sich den Gefäßen angeschlossene Zellmäntel bemerkbar. Es sind strukturlose Sarkommassen, ohne jeden alveolären Bau. Ungleichheiten im Pigment-

gehalt des Tumorgewebes fehlen. An sonstigen Elementen treten nur noch vereinzelte Plasmazellen auf.

Überraschend ist es, daß trotz umfangreichster Wucherung des melanotischen Gewebes in der Unterhaut es niemals in ihm zu Nekrose und Erweichung kommt. Lediglich der entpigmentierte Schnitt zeigt in den am meisten farbstoffhaltigen Bezirken einen Untergang einzelner Zellen, indem als Reste solcher in mächtigen Pigmenthaufen geschrumpfte, pyknotische Kerne eingebettet liegen.

#### Die Pigmentzellen.

Nach dieser Orientierung über die Struktur der Hautmelanosarkomatose wird es zweckdienlich sein, zunächst den Pigmentzellen selbst die weitere Beobachtung zu widmen. Ich knüpfte wiederum an jene kleinsten Pigmentherde an, die im Korium bei gesetzmäßiger Orientierung in der direkten Nachbarschaft der Schweißdrüsen den Prozeß eröffnen. Ich hatte schon oben dargelegt, wie diese initialen Pigmentnester von vornherein noch keine Zellvermehrung gegenüber der Umgebung erkennen lassen. Das Gewebsgefüge ist ein durchaus normales, nur daß das Protoplasma einer Anzahl im physiologischen, räumlichen Zusammenhang stehender Zellen pigmenthaltig ist (Fig. 9, Taf. 1). Es sind typische Fibroplasten mit zwei langen, den wellenförmigen kollagenen Bündeln sich anschmiegenden Protoplasmatausläufern und mit schmalem, länglichem, dunklem Kern, wie sie für das dicht aufgebaute Korium charakteristisch sind. Ohne daß der Kern in irgendeiner Richtung seine Beschaffenheit änderte, treten im Protoplasma ohne bestimmte Lokalisation feinste gelbbraune Pigmentkörnchen auf, die den sonst kaum sichtbaren Protoplasmatausläufern nunmehr deutlich körperliche Form geben. Da die Zellen noch relativ weit auseinanderliegen, lassen sich ihre Konturen aufs genaueste verfolgen. Wie sehr sie, abgesehen von den Farbstoffkörnchen, mit den normalen Elementen übereinstimmen, wird daraus ersichtlich, daß sie im entpigmentierten Zustand im Gewebe nicht mehr zu differenzieren sind. Extrazelluläres Pigment ist nicht nachzuweisen.

Dieser Zellcharakter wird auch zunächst bei der weiteren Entwicklung der Pigmentnester, mit der ja nur eine geringe Zellproliferation einhergeht, beibehalten. Es sind immer noch offensichtliche Fibroblasten, die jetzt nur einen etwas voluminöseren, nicht mehr langgestreckten, sondern ovalen Kern darbieten, jenen hellen, mit feinstem Chromatin bestäubten Kern, wie er bei jedem proliferierenden Bindegewebe sich geltend macht. Es sind also ganz junge Elemente, die hier schon pigmentführend auftreten, keine gealterten, wie Rössle die melanotischen Zellen allgemein betrachtete. Die zwei nach entgegengesetzter Richtung ziehenden, welligen Protoplasmatausläufer durchsetzen mit ihrer Pigmentfüllung allenthalben die hier stark aufgeteilten, gewundenen kollagenen Gewebsstreifen. Dabei stellen alle Zellen einen einheitlichen Typus da. Chromatophoren im Sinne Rieber's von sternförmiger oder bandartiger Gestalt, mit verästelten Ausläufern oder epithelartige Elemente kamen mir nie zu Gesicht. Besonders Zupfpräparate von frischen Tumoren, in Wasser angefertigt, geben die instruktivsten Bilder der Zellform: immer nur wieder lang ausgezogene, spindlige, besser gesagt: zweiseitig schwänzige Zellen,

Das Pigmentbild hat sich gegen früher in nichts geändert. Man sieht Zellen, die in dem schmalen Protoplasmaleib nur wenige Farbgranula führen, andere wieder zeigen diese in dichter Lagerung. Bald liegen sie nur in den Randteilen des Protoplasmas, bald haften sie scheinbar der Kernoberfläche an. Bei genauer Prüfung läßt sich irgendeine kausale oder örtliche Beziehung des Pigmentauftrittens zu dem Kern nicht feststellen. In feinen,  $5\text{ }\mu$  dünnen Schnitten — nur solche reichen technisch zur Entscheidung solch subtler Fragen aus — weisen alle Zellen, gleichgültig ob sie schwach oder stark pigmentiert sind, das gleiche klare Kernbild auf, wie es den jungen Fibroblasten allgemein zukommt. Weder chromatinärmer noch chromatinreichere Kerne machen sich bemerkbar, sondern alle unterliegen der gleichen einförmigen Ausgestaltung in Größe, Form und im Chromatingerüst, wie ich sie oben angegeben habe. Auf diesen Umstand möchte ich schon hier besonders hinweisen. Nirgends bieten die Kerne — in diesem Stadium wenigstens — Erscheinungen, die im Sinne einer Chromatinanreicherung, bzw. -verärmung als Korrelat zur Pigmentgenese, zum jeweiligen Pigmentgehalt der Zelle gedeutet werden könnten, wie es Rössle glaubte allgemein bei Pigmentzellen festgestellt zu haben. Ein ungetrübtes, klares Bild von diesen Details, von der uniformen Beschaffenheit der Zellkerne geben entpigmentierte Schnitte. Hier werden sämtliche Zweifel behoben, wenn sonst ein Kern unter der dichten Pigmentfüllung der Zellen einen sicheren Einblick nicht mehr gewährte. Teilungsvorgänge konnte ich nur vereinzelt beobachten. Die Ursache hierfür ist wohl in der geringen Entwicklungstendenz zu suchen, die die Pigmentnester in diesem Stadium noch aufweisen. Besonders wichtig ist es, daß in den Herden, abgesehen von einigen typischen Plasmazellen und Gefäßendothelen, keine unpigmentierten Zellen vorkommen.

Ganz anders, wenn jene intensiven Proliferations- und Pigmentierungsvorgänge einsetzen, die die Unterhaut bald in einheitlich melanotische Massen überführen. Das Zellbild erfährt dann eine wesentliche Modifikation. Die Pigmentzellen verlieren ihren typischen Fibroblastencharakter und weisen nunmehr in dichter Lagerung Kerne auf, die ganz und gar denen von Sarkomspindelzellen gleichen (Fig. 10, 11—13, Taf. I). Aus den Elementen mit den zwei flügelartigen Fortsätzen in den interfibillären Zwischenräumen sind dicht geschlossene Spindelzellen von atypischer Qualität geworden. Die kollagene Grundlage des melanotischen Gewebes ist verloren gegangen, und es bieten sich so nur noch gleichmäßig dicht pigmentierte Flächen. Immerhin lassen sich in feinen Schnitten die Kernstrukturen noch deutlich übersehen. Außerdem sind in entpigmentierten Präparaten stets die trefflichsten Kontrollbilder zur Hand.

Vor allem sind die weitgehenden Größenunterschiede der Kerne auffällig: hier Kerne, die in Umfang und Gestalt dem einer gewöhnlichen jungen Bindegewebszelle gleichkommen, dort Riesenkerne, die bei ihrer Volumenzunahme aus ihrer ovalen in eine mehr runde Form übergegangen sind (Fig. 8, Taf. I). In dieser Differenz bieten sich dann alle möglichen Übergänge. Ebenso variiert

der feinere Bau des Kerns, seine Färbbarkeit, sein Gehalt an Nuklein und Paranuklein in weiten Grenzen. Während hier der Kern in seiner Gesamtheit hyperchromatisch erscheint, tritt dort besonders der große Reichtum an Nukleolarsubstanz in den Vordergrund, dem immer eine Nukleinverarmung parallel geht. Man sieht in den meisten Zellen 2 oder 3 Kernkörperchen, aber ich konnte auch oft 6 und 7 zählen und das bei dichtester Pigmentierung des Protoplasmas, wie ich ausdrücklich bemerke. Umgekehrt fand ich in manchen Zellen an Stelle der Kernkörperchen glattrandige Vakuolen, wobei der Zelleib häufig eine recht geringe Pigmentierung führte. Gerade auf solche Bilder möchte ich hier besonders hinweisen. Ebensowenig ergab sich mir beim Studium der Zellformen eine Beziehung zwischen dem Größenverhältnis von Kern und Protoplasma zur Intensität der Pigmentierung. Ob die Kernplasmakorrelation im Sinne eines Überwiegens des Kernvolumens eingestellt war oder ob entgegengesetzt der Kern im Verhältnis zur Größe des Zelleibs eine Reduktion aufwies: Die Pigmentierung machte sich mit gleicher Intensität geltend.

Den sichersten Beleg für die zutreffende Beurteilung all' solcher Zellbilder liefern entpigmentierte Vergleichspräparate: Sucht man hier Orte aus, wo sämtliche Zellen eine gleichmäßig intensive Pigmentierung erfahren haben, und solche Stellen haben oft einen großen Umfang, so ist man im pigmentfreien Schnitt überrascht von der Mannigfaltigkeit der intensiv hervortretenden Kernformen (Fig. 8, Taf. I). Und nichts weist hier auf eine Kerndegeneration hin, die etwa die Pigmentproduktion im Gefolge führte. Im Gegenteil. Die Kernbilder zeigen volle Ausbildung, sie sind so chromatinreich und scharf differenziert, wie es nur ein Sarkomgewebe aufweisen kann. Eine weitere Illustration hierzu liefern solche Zellen, deren Kern infolge starken Pigmentgehalts des Zelleibs verdeckt ist. Diese Elemente sind auch durch Chlor von ihrem Farbstoff nicht völlig zu befreien, und man erkennt sie daher im entpigmentierten Schnitt sofort an ihrer homogenen, fast möchte ich sagen hyalinen Beschaffenheit und ihrer ausgesprochen gelblichen Tönung. Und trotz dieser stärksten Pigmentproduktion, die in den Zellen abgelaufen ist, können diese im farbstofffreien Zustand noch lebensvolle, scharf tingierte Sarkomkerne ohne jede Desorganisation aufweisen. Freilich, die gewöhnliche Erscheinungsform solcher pigmentüberladenen Zellen nach Entpigmentierung ist die, daß der Kern einer typischen Pyknose unterliegt. Das Nukleingerüst und die Kernkörperchen verklumpen, der Kern schrumpft zusammen, und es resultiert schließlich ein kleiner, scharfzackiger Chromatinklumpen (Fig. 16, Taf. I). Erscheinungen der Chromatolyse begegneten mir niemals in den gechlorten Präparaten. Die übermäßige Pigmentproduktion wirkt also deletär auf die Zellen, aber nicht, wie die Kernbilder veranschaulichen, als Folge einer aktiven Beteiligung des Kerns an der Farbstofferzeugung, sondern indem nach und nach das vitale Zytoplasma unter der Pigmentanhäufung bis auf Spuren verkümmert und damit dem Kern die nutritive Basis nimmt.

Zur Vervollständigung des Kernbildes füge ich noch hinzu, daß die vom Farbstoff befreiten Präparate in den Melanosarkommassen relativ häufig Ami-

tosen wie Karyokinesen boten. Ein überraschender Befund ergab sich mir gelegentlich in pigmentfreien, vollwertigen Sarkomzellen in dem Vorkommen schwarzer Körnchen, die in der Tiefe des Zytoplasma oder direkt der Kernzellleibsgrenze angelagert waren. Ich kann sie nach Lage der Verhältnisse nur als ausgetretene Chromatinteile ansprechen, die eben im Gegensatz zum Pigment ihre Farbe trotz Chloreinwirkung bewahrt haben.

Was die Form der Pigmentsarkomzellen betrifft, so habe ich schon oben beiläufig erwähnt, daß sie einheitlich typische Spindelzellen-gestalt annehmen. Chromatophoren ähnliche Gebilde blieben auch hier völlig aus. Eine Modifikation stellt sich erst mit der Steigerung der Pigmentproduktion ein. Man beobachtet, daß die Zellen sich mehr und mehr abrunden, und dies um so nachhaltiger, je mehr sich das Pigment in ihnen anhäuft. Dabei gewinnt der Kern eine ausgesprochene exzentrische Lagerung (Fig. 15, 16, Taf. I). Es kann auch keinem Zweifel unterliegen, daß zugleich eine Volumenzunahme des Zelleibs einhergeht, da jene pigmentüberladenen Zellen, wie der gechlorte, also aufgehellt Schnitt sehr schön demonstriert, bläschenförmig aufgetrieben erscheinen. Mit dem Absterben konfluieren offenbar solche benachbarte Zellen, denn man sieht dann im entpigmentierten Präparat größere, abgerundete homogen-gelbliche Klumpen, die den Raum von oft 5 und 6 Zellen einnehmen und auch in ihrem Innern eine entsprechende Anzahl pyknotischer Kerne enthalten.

Einen sehr interessanten Befund konnte ich noch in einigen wenigen Fällen erheben. Es handelte sich um kleine Melanome, die die breit gewucherte Unterhaut durchsetzten. Hier hatte in ihrem Zusammenhang an einer Stelle eine ungewöhnlich intensive Zellwucherung eingesetzt: Sarkomkern lag dicht an Sarkomkern, die überdies ein recht gleichmäßiges Bild boten. Die Pigmentierung erwies sich hier schon bei schwacher Vergrößerung erheblich lichter wie in der Umgebung, und bei Immersion ergab sich dann, daß tatsächlich eine ganze Reihe von Sarkomzellen pigmentfrei waren. An diesen Vorgängen ließ die Klarheit der Bilder gar keinen Zweifel. Aber ich betone, daß ich in dem reichen Material, das mir zu Gebote stand, nur ganz vereinzelt diese ad maximum gesteigerte Zellproliferation und damit offenbar im Zusammenhang zunächst das Ausbleiben der Pigmentproduktion in einem Teil der Zellen beobachten konnte. Daß aber diese Zellen die Pigmentierung noch nachholen, glaube ich daraus folgern zu müssen, daß in derartigen Bezirken ein Teil der sonst ganz gleichartigen Sarkomelemente eine mehr oder weniger erhebliche Farbstoffspeicherung erfahren hat.

Ein weiteres Kapitel möchte ich dem morphologischen Verhalten des Pigments widmen, um so mehr, als es mir für die Frage der Pigmentgenese recht bedeutsame Gesichtspunkte zu bieten scheint. Da, wo die melanotischen Vorgänge nicht sonderlich intensiv ablaufen, wie man aus der Formation des Gewebes schließen kann,

zeigen die Zellen zum Teil ein äußerst feinkörniges Pigment, das einem Pigmentstaub gleichkommt. Sehr starke Vergrößerungen lassen erkennen, daß es sich hierbei um kuglige Elemente handelt, nicht um zackige. Dasselbe ist der Fall bei dem grobkörnigeren Farbstoff, wie er andere und zwar die meisten Zellen erfüllt (Fig. 10, Taf. I). Eine dritte Serie von Sarkomelementen weist neben der granulären Pigmentverteilung das Pigment in kreisrunden Schollen auf, die offenbar eine Verdichtung des sonst locker gefügten Pigments bedeuten (Fig. 14, 15, Taf. I). Diese Schollen, die bei starker Abblendung im Schattenbild in exquisit kugliger Form zum Ausdruck kommen, liefern für diese K u g e l g e s t a l t auch in ihrem Flächenbild ein beweiskräftiges Kriterium, insofern sie im peripheren Saum eine hellere Tönung führen als im Zentrum, das also kompakter sein muß als das erstere. Es ist fehlerhaft, wenn hier in den Zellen von Pigmentklumpen oder Pigmentballen gesprochen wird. Das bedeutet immer eine unregelmäßige, planlose Gestaltung. Man kann aber bei sorgsamer Beobachtung stets den Nachweis führen, daß es sich um Pigmentkugeln handelt, eine Erscheinung, die ersichtlich auf ein Konfluieren zähflüssiger Massen hindeutet.

Ein anderes Bild gewahren wir, wenn Zellen aus Orten, an denen der melanotische Prozeß in stärkster Entwicklung steht, unserer Betrachtung unterliegen. Hier weist ein Teil der Zellen eine ausgesprochen homogengelbliche Färbung auf, die sich auch bei stärkster Vergrößerung nicht in Körnchen auflöst und so offenbar eine Durchtränkung des Protoplasmas mit chromatischer Substanz darstellt (Fig. 11, Taf. I). Daneben finden sich andere Elemente, die in ihrem gleichmäßig verfärbten Zelleib 1, 2, auch mehrere etwas intensiver gelb, mehr braun getönte Kügelchen ohne eigentlichen Randkontur führen (Fig. 12, 13, Taf. I). Ich vermeide hier mit Absicht das Wort „Körnchen“, da solche im Vergleich zu klein ausfallen würden, und überdies ihr Begriff etwas Kompaakteres involviert. Die Kügelchen, die überaus stark an Tropfen, an ein zähflüssiges Material erinnern, zeigen schon von vornherein einen Umfang, der sogar das obige grobkörnige Pigment übertrifft. „Granula“ treten bei diesen Zellen überhaupt nicht auf. Es ist evident, daß der Charakter dieser zellulären Vorgänge

keinen Vergleich mit einer Niederschlagsbildung oder dergleichen im Zytosplasma duldet. Was schon oben die morphologischen Eigenheiten der Pigmentproduktion vermuten ließen, wird hier zur Gewißheit: daß es sich um ein organisches Substrat handeln muß, an das der Farbkörper gebunden ist. Die spätere Betrachtung wird uns hierin recht geben.

Was die Farbe des Pigments anbetrifft, so wäre es ein Irrtum, wollte man dieses in seiner Elementartönung als schwarz bezeichnen. Es ist ausgesprochen braungelb. Das lassen nicht nur jene kugligen Tropfen bei chromatischer Durchtränkung des Zelleibs, sondern auch die feinsten Körnchen bei richtiger Beleuchtung erkennen. Ein Dunklerwerden, eine Sättigung der Farbe geht erst vor sich, wenn die chromatische Substanz zu dickeren Massen, eben zu Kugelform zusammentritt, wo die Lichtbrechung gleich Null wird, alle Lichtstrahlen absorbiert werden. Die Nuancen gehen dann ins Schwarzbraune und Tiefschwarze über.

Mikrochemisch konnte in den Pigmentgranula Eisen mit Ferrocyanium und Salzsäure nicht nachgewiesen werden. Doch gaben die größeren Pigmenthaufen, da wo die Zellen konfluieren waren, und das freie Pigment deutliche Blaufärbung. Dieser positive Ausfall der Reaktion in den degenerierten Zellen ist in der Literatur mehrfach erwähnt worden.

#### Schweißdrüsen.

Ich hatte oben gezeigt, wie die Schweißdrüsen gleichfalls in einen Pigmentierungsvorgang eintreten, dem sich der melanotische Prozeß an einer Stelle des angrenzenden Bindegewebes räumlich scharf anschließt. Ich konnte sogar den Nachweis führen, daß die Schweißdrüsenzellen oftmals schon zu einer Zeit den Farbstoff enthalten, wo die Umgebung im Korium noch ein völlig normales Gepräge trägt. Von dem Pigmentierungsprozeß geben die Schweißdrüsenzellen die instruktivsten Bilder. Er unterscheidet sich im Prinzip in nichts von dem, wie er in den Fibroblasten und nachher in den Sarkomzellen Platz greift, nur daß seine Erscheinungsformen in den voluminösen, gesetzmäßig gelagerten Drüsenelementen so handgreiflich daliegen, daß sich die Bilder sofort von selbst erklären. Charakteristisch ist, daß der Farbstoff von vornherein in kugriger, also größerer Form auftritt, daß jene feinsten Granula, wie sie oben die Bindegewebelemente durchsetzten, hier ausbleiben.

Der weitere Verlauf ist wie dort. Die chromatische Substanz konfluiert zu größeren Kugeln, die schließlich den Kern verdecken und die Zelle gänzlich ausfüllen. All' jene Einzelheiten, wie sie vorher hinsichtlich der Pigmentlagerung und seines färberischen Verhaltens geschildert wurden, gelten auch hier, und ich brauche daher nur auf diese Übereinstimmung hinzuweisen. Besonders eklatant bietet sich die unwandelbare Kern-

**plasmakorrelation.** Beide Zellkomponenten haben überall jedes für sich eine gleichbleibende Größe, gleichgültig, ob das Protoplasma ganz schwach pigmentiert oder gar frei von Pigment ist, oder ob es eine starke Farbstoffspeicherung aufzuweisen hat. Ebenso unbeteiligt hierzu verhalten sich die Kerne. Stets zeigen sie die gleiche Chromatinstruktur in voller Ausbildung. Die nach *Unna* oder *Zimmermann* rot gefärbten Nukleoli sind überall in der Einzahl vorhanden und selbst bei stärkster Pigmentierung in voller Ausbildung, nachdem sie durch Entfernung des Farbstoffs einer Prüfung zugänglich gemacht wurden. Das Nukleingerüst bietet in allen Kernen dieselbe feinste, netzförmige Anordnung, in der besonders distinkt die Knotenpunkte hervortreten. Es ermangeln hier eben bei den normalen Zellen jene Chromatinumlagerungen, wie sie in den Sarkomelementen vorsichtiggingen, und trotzdem, wie ich wiederhole, stärkste Pigmentproduktion!

Daß es sich in den Schweißdrüsen um das gleiche Pigment handelt, wie bei der Melanosarkomatose, ist bei der vorliegenden morphologischen Identität, wie bei dem offensichtlichen, örtlichen Abhängigkeitsverhältnis zwischen beiden Farbstoffproduzenten, den Schweißdrüsenzellen und einem bestimmten Teil der regionären Fibroblasten, evident. In diesem Sinne spricht auch die bei der *Perlschen mikrochemischen Eisenreaktion* vor sich gehende Blaufärbung jenes Pigments, das beim Untergang mit Farbstoff maximal gefüllter Zellen frei wurde: dasselbe Phänomen, wie es in dem spezifischen Melanosarkomgewebe Ausdruck fand. Ein Unterschied besteht nur darin, daß die Schweißdrüsenzellen im Anschluß an die Pigmentierung nicht der Proliferation, der malignen Ausgestaltung unterliegen, ein Moment, das sich uns später sehr leicht im Rahmen der Gesamtbetrachtung des Prozesses erklären wird.

Einen wesentlichen Faktor in dem Pigmentierungsbild der Schweißdrüsen geben die Plasmatazellen ab. Da, wo das Pigment aufzutreten beginnt, erscheinen auch Plasmazellen im angrenzenden Bindegewebsgerüst der Drüsennäuel; und sie erfahren eine beträchtliche Anreicherung mit der Ausbildung der Farbstoffproduktion in den Drüsenzellen. Schon oben hatten wir sie, wenn auch in geringer Menge, in den melanotischen Herden des Koriumbindegewebes auftauchen sehen. Bei der *Unnaschen Karbol-Methylgrün-Pyroninfärbung* bildet die rote Tinktion ihres Protoplasmas im Verein mit dem scharf differenzierten Radspeichenkern einen ausgeprägten Kontrast zu den benachbarten, farbstoffführenden Drüsenzellen. Sonstige entzündliche Vorgänge ermangeln hier ebenso wie im Bereich der Melanosarkomatose.

#### Die Melanosarkomatose im Körperbindegewebe.

Wenn ich mich jetzt der mikroskopischen Beschreibung des übrigen Obduktionsbefundes zuwende, so will ich, um die Übersicht in dem komplizierten Bilde zu wahren, zunächst jene Vorgänge in die Betrachtung einführen, die sich allenthalben in den regionären Lymphdrüsen und in dem bindegewebigen Anteil des Organismus abspielen: Dem retroperitonealen Gewebe, dem musku-

lären Stütz- und sonstigen lockeren Zellgewebe im weitesten Umfang, dem Periost an der Innenfläche der Rippen, den bindegewebigen Hüllen des Rückenmarks, dem periparotidealen Bindegewebe, der Spongiosa der Wirbel.

In den anfangs einfach hyperplastischen regionären Lymphdrüsen sind die zelligen Elemente der Follikularsubstanz außerordentlich vermehrt, ohne daß eine Hyperämie einherginge. Auch die Sinusendothelien sind in Wucherung begriffen, der Schwellung und Desquamation folgt. So sind die Sinusmaschen mit zahlreichen lymphoiden Zellen und abgeschuppten voluminösen Endothelien gefüllt. Unterzieht man die Rundzellen einer genaueren Prüfung, so ist man erstaunt, in welchen Massen hier Plasmazellen aufgetreten. Die Follikel wie die Markstränge bestehen oft zu drei Vierteln lediglich aus diesen Elementen, aber auch die Lymphmaschen zeigen stellenweise einen beträchtlichen Gehalt an ihnen. In nach U n n a gefärbten Präparaten sind auf diese Weise weite Gebiete des Lymphdrüsengewebes rot tingiert. Beginnt das Melaninpigment aufzutreten, so verringert sich ihre Zahl, und dies um so mehr, je intensiver der melanotische Prozeß im Gewebe Fuß faßt. Das Pigment erscheint ganz charakteristisch immer zuerst in den Lymphsinus, wo es teils frei liegt, teils in die fixen Endothelien der Sinuswand und an große Rundzellen gebunden ist. Unter den letzteren figurieren viele bläschenförmig angeschwollene, desquamierte Endothelzellen, wie der spezifische Endothelkern erkennen läßt. Zum Teil sind es große Lymphozyten, offenbar farbstoffverdunstende Phagozyten. Die Pigmenteinschwemmung in die Lymphsinus kann eine so hochgradige sein, daß diese breite, schwarze Straßen bilden.

Pigmentführende Bindegewebszellen habe ich in solchem Stadium nicht gewahren können. Solche treten erst mit stärkerer Pigmentierung der Lymphdrüsen auf, gewöhnlich wenn der Farbstoff auch die Marksubstanz durchsetzt hat. Bedeutsamerweise sind dies aber keine Fibroblasten sensu strenuo, wie sie in den initialen Herden in der Nachbarschaft der Schweißdrüsen als Pigmentbildner erscheinen, sondern typische Tumorelemente: Sarkomzellen, wie besonders klar im entpigmentierten Schnitt zu sehen ist. Auf dieses Moment möchte ich hier besonders Wert legen. Mit dem weiteren Verlauf gehen die Pigmentsarkomzellen eine intensive Proliferation ein, die sowohl in diffusem Modus, wie in abgeschlossener, knotenbildender Form erfolgt. Lymphdrüsen, die makroskopisch eine ziemlich einheitliche Schwarzfärbung aufweisen, sind allenthalben von dichtgedrängten, pigmentführenden Sarkomspindelzellen durchsetzt, unter deren Massenzunahme die lymphatischen Elemente mehr und mehr schwinden. Vom Farbstoff befreite Schnitte geben von diesen Zellbildern eine sehr instruktive Anschauung.

Wählt man noch vorgeschrittenere Fälle zur Untersuchung, solche, wo die Lymphdrüsen zu Melanomen herangewachsen sind, so bietet das Bild ein einheitliches Melanosarkomgewebe mit nur pigmentierten Elementen. Gewöhnlich ist die Farbstoffspeicherung eine so intensive, daß es unmöglich ist, feinere Befunde über die Gewebsstruktur zu erheben. Der gechlorte Schnitt leistet dann um so mehr, und man sieht, wie in der Unterhaut der Prädispositionsbereiche, ein wirr durchflochtenes, stellen-

weise auch streifig angeordnetes Gefüge von dicht gedrängten Sarkomspindelzellen, in jener Ausbildung, wie sie schon a. a. O. des genauerer wiedergegeben wurde. Die Zellen sind in ein feinstes Netzwerk von Fibrillen eingelassen, wie Bielschowsky-Präparate auf das vollkommenste veranschaulichen. Jede planmäßige Ausbildung von Septen, jede Andeutung einer alveolären Struktur, jede Bildung von Zellmänteln um die Gefäße wird vermißt. Nur hier und da durchziehen gefäßführende Bindegewebszüge das Tumorgewebe, deren Fibroblasten gleichfalls durchgängig, wenn auch viel schwächer pigmenthaltig sind. Dasselbe ist der Fall bei den Zellen der den Tumor abschließenden lockeren Bindegewebshülle. Es handelt sich hier nicht um Sarkomelemente, die mir an solchem Ort nie zu Gesicht kamen. Sondern wo ein Kern auftrat, dann trug er auch den Charakter des typischen Fibroblastenkerns, und immer ließen sich von ihm aus die beiden pigmentierten Protoplasmaausläufer verfolgen, wie sie gewunden zwischen den welligen Fibrillenbündeln dahinzogen. Ob ihr Pigmentgehalt in einem kausalen Zusammenhang zu der benachbarten Masse der Melanosarkomzellen steht, will ich einer späteren Be trachtung vorbehalten.

Ich brauche früher Beschriebenes hier nicht zu wiederholen. Es genügt die Angabe, daß auch die weitere Gestaltung des mikroskopischen Bildes in diesen Lymphdrüs melanomen ganz und gar den in der Unterhaut vorge fundenen Erscheinungsformen entspricht: Abrundung der Zellen mit steigender Pigmentproduktion, der deletäre Einfluß der Überpigmentierung usw.

Der analogen Gestaltung des Prozesses begegnen wir in den größeren und kleineren abgeschlossenen „Melanomen“, die allenthalben das retroperitoneale und sonstige lockere Zellgewebe im Organismus durchsetzen. Eine Differenz ergibt sich nur daraus, daß diese Tumoren von vornherein aus Pigmentsarkom zellen sich aufbauen. Ich untersuchte stecknadelkopfgroße Knötchen und fand in ihnen lediglich pigmentierte Tumorelemente.

Der gleichen Erscheinung, wie in der Bindegewebshülle der eben besprochenen Melanome und in den sie durchziehenden, nicht melanotischen Bindegewebszügen, begegnen wir da, wo im lockeren Zellgewebe die ersten Pigmentierungs vorgänge einsetzen, sei es nun im retroperitonealen, subskapulären und dem angrenzenden intermuskulären Bindegewebe oder in dem Bindegewebe, das hinter dem Kiefergelenk der Parotis sich anschließt oder das den weichen Rückenmarkshäuten angehört. Überall der gleiche Werdegang. Der Beginn des Prozesses gestaltete sich makroskopisch der Art, daß in dem strukturlosen Gewebe braune, bei intensiver Entwicklung schwärzliche Herde auftreten, die kein Plus an Masse aufweisen, und die in ihrer Gestalt ungefähr der einer zerrissenen Windwolke gleichkommen. So formenlos eben vorher das Gewebe war, so erscheinen auch jetzt die Pigmentflecke. Da, wo diese kleinste Dimensionen haben, sieht das Gewebe wie mit brauner Farbe bespritzt aus.

Hat man solches Material in feinsten Schnitten unter dem Mikroskop, so gewahrt man, daß es einfache Fibroblasten sind, die das

Pigment im Zelleib aufweisen. Extrazelluläres Pigment ist nirgends vorhanden. Es sind präexistierende Bindegewebsszellen, keine infiltrierten Sarkomelemente, denn an vielen Stellen sind sie noch in normaler Zahl und Anordnung, wie man im Vergleichsbilde mit benachbarten, nicht pigmentierten Gewebspartien deutlich erkennt. Überall schmiegen sich ihre lang ausgezogenen, infolge des Farbstoffgehalts plastisch hervortretenden Protoplasmaausläufer den Windungen der kollagenen Grundsubstanz an. In anderen Bezirken ist schon unter Auftreten junger Fibroplastenkerne eine Zellvermehrung vor sich gegangen, so daß es schließlich zu ziemlich dichter Lagerung der Pigmentzellen kommt. Tumorelemente machen sich dagegen bei solcher Gestaltung des Prozesses noch nicht bemerkbar. Erst in den hochgradigen Fällen, da, wo das lockere Zellgewebe schließlich dicke, diffuse, gleichsam verfilzte melanotische Massen bildet, findet man anfangs neben den eben genannten Pigmentfibroplasten zahlreiche charakteristische Pigmentsarkomzellen, mit allen Kriterien, wie sie oben an ihnen verzeichnet werden konnten. Auffallend ist, aber physikalisch leicht erklärliech, wie schnell sie sich in dem lockeren Zellgewebe abrunden, so daß man den Eindruck eines Rundzellensarkoms gewinnen könnte. Sie häufen sich besonders an einzelnen Stellen und bilden so hier bis zu einem gewissen Grade Zentralisationsorte für die Sarkomentwicklung. Eine Abgrenzung findet aber dabei nicht statt, vielmehr lockern sich die Tumorelemente nach der helleren Umgebung hin schnell auf, wo wieder farbstoffbeladene, einfache Fibroplasten das Feld beherrschen. Sehr oft begegne ich in solchen Bezirken pigmentführenden Endothelien der Lymphgefäßwand, die ja gerade das sublumbale Bindegewebe reichlich durchsetzen. Gewöhnlich bildet die Gefäßwand einen schwarzen Kontur um das Lumen. An anderen Orten sind die normalen Bindegewebsszellen gänzlich geschwunden. Ihre Stelle nimmt ein einheitlich tiefschwarzes Sarkomgewebe ein, in der gleichen Ausbildung, wie es oben in den Melanomen beschrieben wurde.

Die destruktive Wucherung der Tumormassen beim Eindringen in die angrenzende Muskulatur gestaltet sich in der Weise, daß die melanotischen Sarkomzellen zunächst dem Perimysium internum entlang wuchern, von wo aus sie sich teils zwischen den Muskelfasern ausbreiten, teils aber auch in die Sarkolemmeschläuche selbst eindringen. Die wuchernden Massen arrodieren die Muskelsubstanz lakunär, verdrängen sie unter den Erscheinungen der vakuolären Degeneration, bzw. der Zerklüftung, so daß schließlich ein dichtes, einheitlich melanotisches Sarkomgewebe die Stelle des ehemaligen Muskels einnimmt.

Die Befunde im lockeren Bindegewebe haben im Prinzip auch Geltung für die melanotischen Vorgänge am Periost der inneren Rippenflächen. Ganz charakteristischerweise beginnen wieder die präexistierenden Bindegewebsszellen der Fibroelastica sich zu pigmentieren. Mit zunehmender Vermehrung der Pigmentfibroblasten treten typische Pigmentsarkomzellen auf, die schließlich in dichter Wucherung den Pleuraüberzug von dem Knochen abheben. Auf die Kortikalis und die Spongiosa der Rippen sah ich den Prozeß nicht übergreifen.

Dagegen beherrscht dieser Modus die Melanosarkomatose der Rückenwirbel. Der Prozeß beginnt hier von vornherein damit, daß in den makroskopisch kaum verfärbten Bezirken allenthalben in dem lymphoiden Mark der Spongiosamaschen Pigmentsarkomzellen auftreten. An ihrem Kern und der Form des pigmentierten Protoplasmaleibs erkennt man sofort, daß sie nicht den physiologischen Typus von Bindegewebszellen darstellen, sondern typische Tumorelemente sind. Sehr bald verschwinden unter ihrer Wucherung die Markzellen, deren Kerne chromatolytisch zugrunde gehen. Schließlich unterliegen die Knochenbälkchen der Einschmelzung, die sowohl auf dem Wege der H o w s h i p s c h e n Lakunenbildung wie dem der glatten Resorption verläuft. Die laktären Riesenzellen sind hier typische Pigmentsarkomzellen. Ich werde a. a. O. über die sehr interessanten Vorgänge dieses Knochenschwundes Mitteilung machen. Sie würden mich hier zu sehr im Thema aufhalten. Mit dem Untergang der Knochenbälkchen nehmen dann einheitliche Melanosarkommassen das ehemalige Knochengefüge ein, die die gleiche Struktur bieten wie in den oben beschriebenen Melanomen. Auch die Kortikalis kann von der Knochenresorption in Mitleidenschaft gezogen werden. Doch sah ich dies nur in den ersten Anfängen. Das Periost der Wirbel blieb in den von mir beobachteten Fällen stets frei von jeder Pigmentierung.

Ich komme dann zur Beschreibung der

### Melanose der inneren Organe.

Ich sagte mit Absicht Melanose und vermied die Bezeichnung Melanosarkomatose, weil, wie ich gleich eröffnen will, die zahllosen pigmentierten Elemente, die die Parenchyme erfüllten, keine Sarkomzellen waren, sondern ausnahmslos eine Zelleibsform und ein Kernbild aufwiesen, wie es nur Epithelzellen zukommt. Beide Arten von Pigmentzellen boten eine grundsätzlich verschiedene Struktur dar. Gemeinsam war ihnen nur der Farbstoffgehalt. Um in medias res zu kommen, will ich mit den Nebennieren beginnen.

### Nebennieren.

Ihre Struktur zeigt sowohl in der Kortikalis wie in der Medullaris eine durchaus normale Linienführung. Auch die Zellen der Marksustanz wie die zylindrischen Elemente der Zona glomerulosa erscheinen in physiologischem Gepräge. Anders die Faszikulatzellen. Während hier die langen Zellsäulen zwischen den äußerst zartwandigen Blutgefäßen keine Differenz gegenüber der Norm aufweisen, finden sich in ihnen an zahllosen anderen Stellen —

verstreut durch die innere Rindenschicht — ganze Komplexe von Drüsenzellen, die in intensiver Melanin-Pigmentierung begriffen sind (Fig. 6). Die schwache Vergrößerung läßt so allenthalben im Parenchym größere und kleinere schwarze Flecken erkennen, die oftmals sich in ihrer Verbreitung ganz den Konturen der lang dahinziehenden Zellsäulen einfügen, so daß die histologische Struktur der Zona fasciculata vollauf gewahrt bleibt. Dagegen fällt sofort auf, daß in diesen Herden die Zellen etwas dichter liegen wie in der pigmentfreien Nachbarschaft. Das Gewebe ist offenbar überentwickelt, im Sinne einer Epithelzellvermehrung. Dem entspricht auch der gelegentliche Befund von Merkmalen direkter wie indirekter Zellteilung. Die Zellen liegen nicht mehr zu 2 und 3 Lagen zwischen den parallel verlaufenden Blutgefäßen, sondern sie bilden zwischen diesen oftmals veritable Haufen, während an anderen Stellen, wo nur eine geringe Zellvermehrung eingetreten ist, die normale Ordnung gewahrt bleibt. Ein Druck wird auf das umliegende farbstofffreie Parenchym nicht ausgeübt. Seine Elemente schließen sich in normaler Beschaffenheit unmittelbar an die Pigmentzellen. Man kann sogar vereinzelt beobachten, wie in einer Zellsäule im Gefolge der Drüsenepithelien unvermittelt die gleichen Zellen in dichter Farbstoffspeicherung erscheinen. Pigmentsarkomzellen oder irgendwelche anderen organfremden Elemente machen sich nirgends zwischen den melanotischen Epithelen bemerkbar.

Die Kapillaren sind in diesen Bezirken sehr bluthaltig, und an vielen Orten kann man eine Ruptur ihrer zarten Wandungen beobachten. Demzufolge finden sich auch an zahlreichen Pigmentherden im direkten Kontakt mit ihren peripheren Zellen freie Erythrozyten, so daß es scheint, als ob die Pigmentzellenhaufen in den Blutgefäßen selbst liegen (Fig. 6, a). Eine genauere Prüfung ergibt aber den Mangel der Gefäßwandung, ganz abgesehen davon, daß die farbstoffführenden Zellkomplexe meistens viel zu groß wären, als daß die feinen Kapillaren selbst bei extensivster Ausdehnung sie fassen könnten. Sie sind viel zu umfangreich, als daß eine Einschwemmung für ihre Herkunft in Betracht käme. Anderen Orts kann es wiederum keinem Zweifel unterliegen, daß die Pigmentzellen tatsächlich innerhalb der Blutgefäße gelagert sind. Aber das sind stets Zellen, wo nur 1 oder 2 Zellen im räum-

lichen Zusammenhang stehen oder wo eine Reihe von Pigmentzellen in einfacher Lage die Kapillare ausfüllt. Die zarte Endothelumkleidung ist hier deutlich nachzuweisen. In den farbstofffreien Parenchymflächen ermangeln jegliche Blutstauung.

Für die Beurteilung dieses Phänomens ist in erster Linie eine genaue Analyse der Pigmentzellen erforderlich. Betrachten wir zunächst das schwarzgefleckte Parenchym in seiner Gesamtheit, so ist der erste Eindruck der, daß f r e m d e Z e l l e l e m e n t e d e n N e b e n n i e r e n z e l l e n n i r g e n d s d a z w i s c h e n g e s c h o b e n sind. Es ist eine einheitliche Art von Pigmentzellen, die sich reaktionslos dem Parenchym einfügen, nur daß eben an Stelle der normalen Drüsenelemente farbstoffführende Zellen getreten sind. Diese zeigen da, wo ihr Protoplasma nur wenig Pigment enthält, ihre Struktur also noch klar zutage tritt, einen großen, kreisrunden, sehr chromatinarmen Kern mit einem sehr großen, exzentrisch gelegenen Nukleolus. Der Zelleib ist sehr voluminos, polygonal bis abgerundet und auffallend vakuolisiert, so daß man hier von einem Spongioplasma reden könnte. Bietet schon dieses epitheliale Zellbild eine intime Ähnlichkeit mit den angrenzenden Nebennierenzellen, so wird die Annäherung zur Identität, wenn man entpigmentierte Schnitte betrachtet. Die Zellen unterscheiden sich nur durch eine unbedeutende Größendifferenz im Sinne eines nur wenig geringeren Umfangs der pigmentierten Zellen. Im übrigen tragen sie strukturell wie in der Tönung das gleiche Aussehen zur Schau, vielleicht, daß die farbstofffreien Drüsenzellen nicht so sehr vakuolisiert sind. Die Herde differenzieren sich in der Kortikalis lediglich dadurch, daß die entpigmentierten Drüsenzellen in ihren Verbänden auf die gleiche Fläche etwas mehr Kerne aufweisen wie die umgebenden normalen Elemente, so daß eine gewisse Störung der sonst so gleichmäßigen, ja einförmigen Linienführung im Rindenparenchym sich geltend macht. Ich wiederhole, daß diese P i g m e n t n e s t e r l e d i g - l i c h a u f d i e Z e l l e n d e r b r e i t e n F a s z i k u l a t a - s c h i c h t b e s c h r ä n k t sind. Die Zona glomerulosa wie die Elemente der Marksustanz führen niemals P i g m e n t . Im Lumen einer großen Markvene fand ich einige Male mehrere von den eben beschriebenen Pigmentzellen aus der Rinde.

Wenn ich zusammenfasse, so haben wir in der inneren Rindenschicht weit verbreitete, herdweise Pigmentierungsvorgänge in den Faszikulatzellen. Einer anderen Erklärung sind m. E. die Bilder nicht zugänglich. Die Drüsenelemente unterliegen hierbei einer Proliferation, die aber nicht zur Tumorbildung führt. Vielmehr scheint das häufige Auftreten der Pigmentepithelien in den Kapillaren der Herde darauf hinzuweisen, daß die proliferierten Zellen ins Blut gelangen und ausgeschwemmt werden. In dieser Richtung spricht besonders der häufige Befund von Rupturen in den zarten Kapillarwänden, die offenbar durch die Blutstauung bewirkt wurden, die im Gefolge der in der direkten Nachbarschaft vor sich gehenden Epithelproliferation auftrat. Ebenso bedeutungsvoll ist hier die Tatsache, daß die Pigmentzellen niemals in den kleinsten Arterien der Nebennierenkapsel und der äußersten Kortikalis erscheinen, umgekehrt aber die großen Markvenen erfüllen können. Daß diese Auffassung in der Tat das Richtige ist, wird der mikroskopische Befund der anderen Organe zeigen.

Überaus interessanten Einblick gewähren die melanotischen Epithelien in ihre Pigmentierungsvorgänge. Betrachtet man die frühesten Stadien, so treten einem im Zelleib feinste Körnchen entgegen, die mit den Plasmosomen identifiziert werden könnten, nur daß sie etwas schärfer zum Ausdruck kommen. In anderen Elementen treten zwischen diesen feinsten runden Körperchen veritable Kügelchen von gelbbrauner Tönung auf, mit deren Massenzunahme die Zelle schließlich melanotisch wird. Aber ich sah niemals die Farbstoffproduktion solche Dimensionen annehmen, wie in den Sarkomzellen. Der große bläschenförmige Kern war immer noch sichtbar, wenn er auch oft ein genaueres Studium nicht mehr zuließ. Selbstverständlich gab der Farbstoff hier die gleichen mikrochemischen Reaktionen wie in den Pigmentsarkomzellen.

Eine gesetzmäßige Lagerung des Pigments im Zelleib im Verhältnis zum Kern war nicht zu konstatieren. Hier erfüllte es staubförmig diffus das ganze Protoplasma, dort lag es in engster Nachbarschaft der Kernmembran, dort durchsetzte es die Randteile des Protoplasmas und ließ um den Kern einen wie mit einem Locheisen geschlagenen Raum frei. Das Kernbild war,

gleichgültig ob die Pigmentierung des Protoplasma eine ganz schwache oder eine intensive war, stets das gleiche unveränderliche, wie ich es vorher beschrieb. Verschiebungen in dem Massenverhältnis zwischen Nuklein- und Paranukleinsubstanz machten sich in keiner Weise bemerkbar. Auch die Kernplasmarelation im Sinne Hertwigs war eine gleichbleibende Größe. Wir sehen also, daß die Farbstoffspeicherung in den Faszikulatazellen der Nebenniere unter ganz den gleichen Erscheinungsformen verläuft wie in den Fibroplasten und den Sarkomelementen der früheren Betrachtung. Die Größe der Pigmentepithelien ermöglichte sogar den instruktivsten Beitrag zum Wesen der Melaninpigmentierung.

#### Histologie von Lunge, Leber, Milz und Nieren.

Ich kann diese Parenchyme einer gemeinsamen Besprechung unterziehen, da sie in ihrer Pathologie ein vollkommen einheitliches Zell- und Strukturbild bieten, das lediglich modifiziert wird durch die histologische Eigenart des betreffenden Organs. Das mikroskopische Bild von Lunge, Leber und Milz zeigt uns, daß ihre Blutkapillaren massenhaft Pigmentzellen enthalten, während die Nieren nur einige wenige melanotische Herde aufweisen, im übrigen aber in normalem Bilde erscheinen.

Ich will gleich von vornherein mitteilen, daß die farbstoffführenden Elemente ausnahmslos, pigmentierte Drüsenepithelien aus der Zona fasciculata der Nebenniere vorstellen. Schon auf den ersten Blick legitimieren sie sich als solche. Ihre Erscheinungsformen sind, ich kann sagen, absolut identisch mit denen, die wir an jenen melanotischen Drüsenzellen kennen lernten. Sie sind gegenüber den Pigmentsarkomzellen so scharf differenziert, daß sie auch nicht einen Augenblick an diese Tumorelemente denken lassen. Im übrigen tritt gerade in diesen fremden Organen der Charakter der Fasciculataepithelien aus der Nebenniere besonders exakt hervor. Auf eine nähere Beschreibung der die Parenchyme durchsetzenden Pigmentzellen kann ich daher verzichten. Ich will nur noch erwähnen, daß Melanosarkomzellen hier nirgends nachweisbar waren, und daß sämtliche organfremden Zellen mehr oder weniger pigmentiert waren. Degenerative Erscheinungen machten sich an ihnen nirgends bemerkbar.

In der Lunge treten die melanotischen Epithelien, entsprechend dem Organgefüge, in langen, wellenförmigen Reihen auf, die die Kapillaren ausfüllen und so eine nicht unwesentliche Verbreiterung der Alveolarsepten bewirken. Die lufthaltigen Lungenbläschen haben demzufolge eine gewisse Reduktion erfahren. An vielen Orten hat sich, offenbar unter dem Druck der großen eingeschwemmten Zellen, wie der von ihnen bewirkten Blutstauung, eine Ruptur der Kapillarwand vollzogen. Man sieht dann auch das interalveolare Zellgewebe und die Alveolen neben Erythrozyten von den organfremden Elementen

durchsetzt. Dieses Bild ist über weite Bezirke in einheitlicher Ausgestaltung verbreitet. Unterbrochen wird es an vielen Stellen von typischen Tumorknoten, an deren Peripherie die angrenzenden, epithelgefüllten Alveolensepten unter konzentrischer Einstellung stark aneinander gedrückt sind. Die Geschwulstmassen bestehen lediglich aus den gleichen pigmentierten, hier nur expansiv gewucherten Nebennierenzellen, wie sie allenthalben die Lungenkapillaren erfüllen. Eine Struktur macht sich im Tumorgewebe nicht geltend: eine Zelle liegt regellos dicht an der anderen. Es mangelt jegliches Zwischengewebe (Fig. 7, Taf. I).

In der Leber zeigt der Prozeß die analogen Gestaltungsvorgänge. Die Tumorknoten üben bei ihrem Wachstum eine wesentliche Kompression auf das umgebende Leberparenchym aus. Die diffuse Infiltration nimmt ihren Ausgang von den peripherischen Winkelstellen der Leberläppchen. Man sieht die von hier ausgehenden Blutkapillaren, wenn auch nicht in der ganzen Zirkumferenz, erfüllt von den pigmentierten Nebennierenepithelien, unter gleichzeitiger fettiger Entartung der anliegenden Leberzellen. Die gleichen Bilder schließen sich auch den breiten Berührungsflächen der Lobuli an, und vereinzelt begegnet man ihnen auch in deren inneren Teilen. In den Leberzellen selbst findet keine Farbstoffspeicherung statt. Nur die Kupffer'schen Sternzellen führen allenthalben das melanotische Pigment.

Die Milzpulpa weist in den hochgradigen Fällen eine umfangreiche Einschwemmung von Melaninpigment auf, das sowohl frei in den Maschen gelagert, wie von Endothelien — besonders um die Follikel herum — und von den Adventitiazellen der Gefäße aufgenommen ist. Die Pulpaelemente selbst zeigen eine ausgesprochene Hyperplasie. Charakterisiert ist das Bild durch das reiche Auftreten von melaninproduzierenden Fasciculataepithelien der Nebennierenrinde, die zum Teil diffus das Parenchym durchsetzen, zum Teil in intensiver Wucherung zu abgeschlossener Knotenbildung übergegangen sind.

In den Nieren traf ich den Infiltrationsprozeß, wie oben schon erwähnt, immer nur in recht geringer Ausdehnung an. Gewöhnlich fanden sich nur unter der Nierenkapsel einige Stellen, wo die Blutkapillaren auf minimale oder größere Bezirke von den pigmentierten Nebennierenzellen erfüllt waren. In den Glomerulischlingen begegnete ich diesen niemals, wahrscheinlich, weil sie für deren Lichtung zu voluminos sind. Im Bereich der kleinen Herde erwiesen sich die Nierenepithelien stets intakt.

#### Deutung des Prozesses.

Um gesicherte Grundlagen für eine Erkenntnis der Melanosarkomatose der Schimmel zu gewinnen, haben wir drei Gesichtspunkte in unserer kritischen Betrachtung zu vereinen: 1. das Wesen der Pigmentzellen, 2. die räumlichen Beziehungen ihres ersten Auftretens, 3. die biologischen Begleiterscheinungen des Prozesses.

Unsere erste Frage macht vor der Art der farbstoffführenden Elemente halt.

Im mikroskopischen Bilde der Hautmelanose fesselten unsere Aufmerksamkeit vor allem jene kleinsten Pigmentherde, die multipel im unmittelbaren Anschluß an die Schweißdrüsenknäuel zutage traten und damit den Prozeß eröffneten. Wir werden uns hier um so eher über die Natur der melanotischen Zellen orientieren können, als sie ein objektives Bild davon geben, wie von den zwei Komponenten der Melanosarkomatose, dem Pigmentierungs- und Proliferationsvorgang, der erste zunächst in den Zellen Platz greift und dann offenbar das auslösende Moment für die sich anschließende Wucherung und maligne Entartung der Zellen darstellt. Solcher Werdegang fand in der fortschreitenden Gestaltung der initialen multipleten Herde eine exakte Veranschaulichung.

Die Elemente, die die Farbstoffproduktion leisten, sind Bindegewebszellen vom Typus der physiologischen Fibroplasten, und erst mit nicht unerheblicher Förderung der Pigmentnester, also nach einer ganzen Reihe von Zellfolgen, nehmen sie jenen Charakter an, der sie morphologisch wie in ihrer biologischen Sphäre als typische Sarkomzellen bewerten läßt. Eine epitheliale Pigmentzellengenese, wie sie neuerdings in der humanmedizinischen Forschung der Melanosarkomatose in den Vordergrund tritt, schaltet beim Pferd von vornherein aus, da hier die Epidermisepithelien in ihrer Verbreitung gänzlich unbeteiligt an dem Zustandekommen der melanotischen Veränderungen bleiben. Und dann ergeben sich auch aus den morphologischen Erscheinungsformen der Pigmentzellen nirgends Anhaltspunkte, die an ihnen eine epitheliale Beziehung vermuten ließen.

Dagegen haben wir zu der Frage nähere Stellung zu nehmen, ob die farbstoffführenden Elemente in der Tat originäre Fibroplasten sind, oder ob sie sich von Chromatophoren herleiten, die nach Angaben einiger Autoren vereinzelt die Unterhaut durchsetzen sollen. R i b b e r t<sup>23</sup> hatte überdies den Chromatophoren eine lymphendotheliale, spezifische Zellnatur gegeben, deren physiologische Funktion in der Pigmentbildung bestände. Würden

solche Elemente aus ihrem physiologischen Organverband gelöst, so sei damit die Basis für die Melanosarkomatoseentwicklung gegeben.

Ich habe demzufolge eine große Anzahl von Hautstückchen dunkelfarbiger wie weißer Pferde untersucht, speziell, wie ich besonders darauf hinweise, auch solche Stellen aus den Prädispositionsbereichen leicht melanotisch erkrankter Schimmel, die in weiten Flächen noch keine Anzeichen des Prozesses boten. Niemals begegnete ich bei diesen Nachforschungen Chromatophoren, und auch in der Histologie der Haussäugetiere von Ellenberger<sup>7</sup> fand ich keine bezüglichen Angaben. Nach meinen Erfahrungen muß ich daher das physiologische Vorkommen von Chromatophoren in der Unterhaut des Pferdes verneinen. Aber gesetzt den Fall, sie wären vorhanden, so würde ihre hypothetische Inanspruchnahme für die Genese des Prozesses doch keinesfalls die gesetzmäßige Zentralisation der multiplen kleinsten Pigmentnester an den Schweißdrüsennäulen einem Verständnis zugänglich machen können. Im übrigen begegneten wir auch nirgends jener sternförmigen Ausgestaltung, jenen verzweigten Protoplasmaausläufern, wie sie die Chromatophoren sensu strenuo charakterisieren. Unsere Pigmentzellen boten das typisch langspindelige Bild der einfachen Fibroblasten. Wir haben also Zellen vor uns, die nicht von Elementen abstammen, deren physiologische Aufgabe es angeblich ist, Pigment zu bilden, sondern die diese Fähigkeit in aus differenziertem Zustand erst entwickelten: normale Fibroblasten, die in ihrer biologischen Qualität eine funktionelle Abartung eingegangen sind, dem schließlich auch eine morphologische Differenzierung folgt.

Damit kann weder die Ribbertsche Erklärung der Melanosarkomatose noch die epitheliale Theorie, wie ich sie eingangs definierte, für den gleichnamigen Prozeß beim Pferde in Anspruch genommen werden. Der morphologische Charakter der Elemente wie der direkte Nachweis ihrer Entwicklung aus bestimmten, scharf individualisierten Mutterzellen lassen nur den Schluß zu, daß hier die Farbstoffproduktion in normalen, dem Körper völlig organisch eingefügten Bindegewebszellen einsetzt, die dann einer malig-

nen Entartung zu Pigmentsarkomzellen unterliegen: eine veritable Melanosarkomatose.

Diese morphologischen Daten sind im mikroskopischen Bilde von sehr bedeutsamen räumlichen Beziehungen der initialen Pigmentnester begleitet. Ich hatte oben den Nachweis geführt, daß sie lediglich im Bereich gewisser Prädilektionsbezirke auftreten, die in der im Gegensatz zur übrigen Körperdecke unveränderlich tiefschwarzen Pigmentierung ihrer Epidermis, wie in ihrem großen Reichtum an Hautsekretionsorganen, den Schweißdrüsen, ganz bedeutsame Kriterien aufzuweisen haben. Die weiten, depigmentierten, weiß behaarten Hautflächen unterliegen niemals den melanotischen Vorgängen. Dabei gelangen die Pigmentherde hier von vornherein immer in viel örtlicher Verbreitung zur Entwicklung. Des anderen schliesst sie sich ausnahmslos der Zirkumferenz der Schweißdrüsennäuel an. Ebenso gesetzmäßig vollzieht sich die weitere diffuse und herdförmige Entwicklung des Prozesses streng im Gefüge des Koriums. Erst in einem relativ späten Stadium werden die benachbarten Bindegewebsschichten in Mitleidenschaft gezogen. In den gleichen Rahmen fügt sich die Tatsache, daß die Melanosarkomatose nur zum kleinen Teil aus sich herauswächst, daß vielmehr immer mehr und mehr Bezirke der Prädilektionsstellen unabhängig voneinander am Prozeß teilnehmen, nachdem er bereits initial an örtlich getrennten Flächen zugleich eingesetzt hat.

An dritter Stelle werden wir besondere Berücksichtigung den biologischen Phänomenen angedeihen lassen müssen, die der Melanosarkomatose der Schimmel gewissermaßen die Einleitung geben. In diesem Sinne tritt uns jene Alterserscheinung entgegen, daß ein Teil der Schimmel in vorgerückten Lebensjahren eine allmähliche Depigmentierung des mit Deckhaar versehenen Hautkleides erleidet. Mit Abschluß dieses Vorgangs entwickelt sich ausnahmslos — und wiederum nur bei diesen Tieren — die Melanosarkomatose, wenn auch bald in geringerer, bald in stärkerer Intensität, offenbar abhängig von individuellen Differenzen, für die wir lediglich den Begriff Disposition zur Verfügung haben. Charakteristischerweise kommen hierfür nur jene Hauptbezirke in Betracht, die, wie ich schon betonte, für immer eine tief-schwarz pigmentierte Epidermis bewahren.

Faßt man diese verschiedenen Dinge zusammen, so drängt sich einem gradezu die Deutung auf, daß die Entwicklung der Melanosarkomatose jedenfalls in einem ursächlichen Zusammenhang mit dem Pigmentdefekt steht, dem die Tiere im Alter in der weit überwiegenden Verbreitung ihres Hautkleides unterworfen sind. Es scheint, daß jene biologischen Faktoren, die die Farbstoffspeicherung in den Epithelien und Haaren der gesamten Körperdecke normaliter unterhalten, mit der fast vollkommenen Ausschaltung ihres Wirkungsbereichs nunmehr eine Kompensation erstreben. Es ist leicht verständlich, wenn diese dann, gewissermaßen vikarierend, gerade in den Hautbezirken zum Ausdruck kommt, die die Pigmentierungsvorgänge beibehalten. Dem entspricht hier die strenge Lokalisation der Melanosarkomatoseentwicklung auf jene oben genannten Prädilektionsstellen. Wir hätten das analoge Kompressionsverhältnis, wie es z. B. in den Nieren bei Ausfall des einen Organs sich geltend macht, nur daß es beim Schimmel unter der Wirkung besonderer Faktoren eine tumormäßige Leistung zeitigt.

Eine weitere Stütze wird der ausgesprochenen Vermutung in der Tatsache, daß dem Auftreten der ersten farbstoffhaltigen Bindegewebszellen vielfach zeitlich vorauf sich eine Melaninpigmentierung in den zahlreichen Schweißdrüsen einstellt, die in ihrer Bedeutung für die Beurteilung des Prozesses um so schwerwiegender ist, als grade im Anschluß an diese farbstoffproduzierenden Schweißdrüsenknäuel dann die Entwicklung der initialen Pigmentherde erfolgt. Diese regionäre Gesetzmäßigkeit bleibt auch dann gewahrt, wenn, wie es gelegentlich vorkommt, die Schweißdrüsen selbst noch kein Melaninpigment führen. Im allgemeinen sehen wir also die Schweißdrüsen in dem Bemühen, einen Ausgleich in den schwer gestörten Pigmentierungsvorgängen der Körperdecke zu bewirken, und zwar infolge eines gewissermaßen embryonal begründeten Funktionsreizes, da sie entwicklungsgeschichtlich als modifizierte Abkömmlinge des Epidermisepithels auf die Melaninproduktion eingestellt sind. Die Deduktion erscheint um so berechtigter, als nach meinen Untersuchungen nur die Schweißdrüsen der Prädilektionsbezirke, und zwar wiederum nur bei alten Schimmeln, diese intensive Farbstoffproduktion aufweisen. Und

grade diejenigen Prädilektionsstellen werden wiederum weniger von der Melanosarkomatose befallen, denen, wie Lippen und Perineum, ein geringerer Reichtum an Schweißdrüsen zukommt. Daß die anderen Anhangsgebilde der Oberhaut, die Talgdrüsen, keine Pigmentierung eingehen, liegt wohl in der Natur ihres besonderen Stoffwechsels, der sie mit ihrer Funktion dem Untergang preisgibt. Andererseits unterliegen die Epidermisepithelien selbst schon normaliter der intensivsten Farbstoffspeicherung.

Aber dieses Kompressionsstreben kann offenbar auf die Dauer nicht Genüge leisten. Im Anschluß an die Schweißdrüsen — ein sehr bedeutsames Phänomen! — erfahren die anliegenden Fibroplasten des Koriums, nach und nach auch dessen übrige Bindegewebszellen eine biologische Einstellung zur Pigmenterzeugung, womit sie nunmehr den ganzen Prozeß auf die Höhe führen. Diese regionäre Beziehung scheint mir einen untrüglichen Beweis dafür zu erbringen, daß der Pigmentproduktion in den Schweißdrüsen und den Fibroplasten ein gemeinsamer Ursachenkomplex zukommt.

Für diese Gedankengänge gewinnen wir noch ein intimeres Verständnis, wenn wir ihnen das Problem der Melanogenese angliedern. Ich konnte in meiner Arbeit: „Die Entstehung des Melaninfarbstoffs“<sup>1)</sup> den Nachweis führen, daß bei der Melanosarkomatose die Farbstoffproduktion mit zwei Komponenten arbeitet: der eine Faktor ist die wirksame Substanz der Nebennierenrinde, das Suprarenin, der andere wird von einem Ferment gestellt, das sich in dem melanotischen Gewebe darlegen läßt. — Das Ferment ist spezifischer Natur, wie ich nachweisen konnte. — Aber grade dieses Phänomen der Wirksamkeit lediglich auf einen ganz bestimmten chemischen Körper ist ja eine charakteristische Eigenschaft aller Enzyme, wie Emil Fischer zeigen konnte, der diesem Verhältnis bestimmter Ausdruck gab in einem Vergleich mit der scharfen Einpassung von Schloß und zugehörigem Schlüssel. Da dem Ferment eine spezifisch melanotische Wirkung eigen ist, bezeichnete ich es als melanogenes Ferment.

Eine chemische Vorstellung über die Fermente im allgemeinen können wir uns nach unseren heutigen geringen Kenntnissen über

<sup>1)</sup> Dieses Archiv, vorliegender Band.

diese in der organischen Natur so weit verbreiteten Körper noch nicht bilden. Wir wissen nur, daß sie aus einer Abartung von Eiweißsubstanzen, aus einer Abspaltung gewisser Eiweißkomplexe hervorgehen, daß sie oftmals pathologischerweise da auftreten, wo das chemische Milieu eines Gewebes geändert ist. Ich erinnere nur an die enzymatischen Fermentprozesse, wie sie bösartige Geschwülste in ihren biologischen Äußerungen begleiten. Man kann generell sagen, daß es gewisse Stoffwechselstörungen sind, die eine fermentative Leistung zeitigen.

Die Annahme liegt sehr nahe, daß wir das melanogene Ferment der analogen Beurteilung zuführen können. In der Tat weist die Berücksichtigung seines spezifischen Wirkungskreises: die Auslösung der Melaninproduktion, von selbst diesen Weg, also den Ort, wo wir seinen Ausgangspunkt zu suchen haben.

Ich hatte oben des näheren erörtert, wie in der Beschränkung der Melanosarkomatoseentwicklung auf die Prädilektionsbezirke und in der frühzeitigen initialen Farbstoffproduktion der hier vorhandenen massenhaften Schweißdrüsen ein ausgesprochenes Compensationsverhältnis seinen morphologischen Ausdruck findet. Jenes pigmentfähige Material, das sonst der Organismus für die gesamte Körperdecke zur Verfügung stellt, findet nunmehr seinen funktionellen Ausweg lediglich durch die relativ sehr geringen Hautflächen, die in ihrer Epidermis intensive Pigmentierungsvorgänge beibehalten haben und obendrein bedeutsamerweise außerordentlich reichlich mit Schweißdrüsen, also spezifisch sekretorischen Hautorganen, ausgestattet sind. Als Angriffsstellen für diese gesteigerten funktionellen Reize sind die Schweißdrüsen geradezu prädisponiert, da sie, wie ich schon des genauereren erörterte, entwicklungsgeschichtlich zur Pigmentbildung veranlagt, andererseits ihre Ausgangselemente, die Epidermisepithelien bereits in maximaler Pigmentierung begriffen sind. Diese Überlegungen erhalten dadurch eine gesicherte Basis, daß die Schweißdrüsen einzig und allein an den genannten Prädilektionsstellen alter weißer Schimmel die Melaninpigmentierung leisten, und zwar vielfach schon, bevor in ihrer Nachbarschaft die Melanosarkomatose überhaupt auftritt. Die Schweißdrüsen anderer Pferde lassen diesen Vorgang aufs eindeutigste vermissen.

Es bedarf keiner besonderen Begründung, daß solche eingriflende Änderungen in der biologischen Sphäre bestimmter Hautbezirke gewisse Störungen in deren Chemismus zeitigen, daß die Zellen aus ihrem normalen Stoffwechsel entgleisen werden. Aus dieser Stoffwechselanomalie wird nach unseren sonstigen Erfahrungen an ähnlichen Vorgängen um so eher grade eine Fermentbildung resultieren, als hier eine gesteigerte Zufuhr von funktioneller Substanz, eben ein Plus an pigmentfähigem Material als auslösendes Moment auftritt: ein chemisch durchaus begründeter Vorgang. Morphologisch wird er noch besonders dadurch charakterisiert, daß in seinem Wirkungsbereich zahlreiche Plasmazellen auf dem Plan erscheinen, die immer der Ausdruck einer gestörten Biologie sind. Wir sahen sie in großer Menge im bindegewebigen Gerüst der farbstoffbereitenden Schweißdrüsenknäuel und gradezu massenhaft im Beginn des Prozesses in den hyperplastischen regionären Lymphdrüsen. In den Pigmentnestern des Koriums war ihre Zahl eine geringere, bis sie schließlich mit dem Einsetzen der intensiven Wucherungsvorgänge fast ganz verschwanden.

Eine Realisierung dieser Gedankengänge wird uns in der Tat sache, daß im Gefolge des gesteigerten, auch stofflich abnormen Zellstoffwechsels der Schweißdrüsen grade in deren nächster Nachbarschaft die ersten Pigmentzellen auftreten. Es war nicht anders zu erwarten, als daß die so entstandenen pathologischen Kräfte zunächst in der unmittelbaren Umgebung ihres Bildungsortes ihre Wirksamkeit ausübten. Daß hierbei bestimmte, gesetzmäßige Lymph-, bzw. Gewebsshaftströmungen in dem Gefüge der Schweißdrüsenknäuel eine Rolle spielen, müssen wir daraus folgern, daß die ersten Pigmentherde ausnahmslos sich der ovalen Drüsenzirkumferenz nur an einer begrenzten Stelle einlagern, die fast stets der oberen Seitenfläche entspricht. Von da aus verbreiten sich die Pigmentnester, ohne daß aber dabei eine Gewebszunahme, also eine tumormäßige Wucherung, erfolgte, wieder zunächst ganz spezifisch nach oben auf den Koriumraum, der die einzelnen Haarbälge etappenmäßig scheidet. Eine zirkuläre, gleichmäßige Pigmentierung um die Schweißdrüsen habe ich in diesem Stadium nie beobachtet. Das gesetzmäßige Entwicklungsbild läßt keine andere Deutung zu,

als daß bei solcher örtlichen Fixierung der Entstehung und der ersten weiteren Ausbreitung des melanotischen Prozesses gewisse Gewebssaftströmungen leitend sind, die von den Schweißdrüsen her ihren Ursprung nehmen. In diesen Rahmen fügt sich auch zwanglos der so eigenartige Befund, daß die Hautmelanosarkomatose zunächst so typisch auf den Verband des Koriums beschränkt bleibt. Wir wissen, daß dieses ein in sich ziemlich abgeschlossenes Netz von Lymphkapillaren führt, daß es außerdem durch sein derbes Gefüge, dem eine gewisse Struktur zukommt, sich scharf gegen das formenlose lockere Stratum papillare und subcutaneum abhebt: die Basis für eine gewisse Isolierung eines abnormalen Gewebschematismus.

Nach diesen Betrachtungen über die Herkunft des Ferments fahre ich fort in der Erklärung des Pigmentierungsprozesses selbst. Natürlich kann dies hier nur in extenso geschehen, nachdem ich diesem Problem eine besondere Arbeit widmete: Erhalten nach den eben dargelegten Ausführungen die Fibroplasten von den Schweißdrüsen her jene spezifischen enzymogenen Ausgangskörper zugespült, die in ihnen eine chemische Anaplasie der Zellproteine mit dem Ausgang in Fermentbildung bewirken, tritt also so das spezifische Enzym in ihrem Stoffwechsel auf, so kommt es unter Mitwirkung des lebenden Protoplasmas zu einer chemischen Bindung des Fermentkörpers an das Suprarenin, das ja allgemein in Spuren im Organismus kreist, wie wir a priori annehmen müssen. Aus der Kombination dieser beiden Faktoren ist das Pigmentierungsphänomen zu erklären, so daß es sich chemisch charakterisiert als komplexer Vorgang, bei dem die Zellen das Pigment synthetisch aufbauen. Das Resultat ist die Bildung eines braungelben, mit zunehmender Konzentration schwarz erscheinenden Farbstoffes, der an Eiweißsubstanzen organisch gebunden ist. Es ist nur die natürliche Konsequenz, wenn die der Ferment-Suprareninbindung als Substrat dienenden Eiweißsubstanzen als nicht mehr mit dem Zytoplasma mischbares Material aus dem funktionellen Verband des Protoplasmas ausgeschaltet werden. Da sie in vivo den Zelleib als zäherflüssige Masse erfüllen, erscheinen sie nunmehr in Kugeln-

form, wie es allen flüssigen Körpern unter solchen Bedingungen eigen ist. Aus ihrem Zusammenhang gelöst, runden sie sich ab nach dem Gesetz der Oberflächenspannung.

Aus dieser Pigmentgenese erklären sich alle die charakteristischen Bilder, wie sie das Auftreten des Melanins in den Zellen begleiten. Jene Erscheinungsformen könnten nie durch ein räumliches Zusammenschieben eines korpuskulären Pigments bedingt werden: Körnchen müßte dann dicht an Körnchen gelagert sein. Es ist evident, daß jene homogenen Pigmentkugeln nur aus einem Zusammenfließen zähflüssiger Massen zu deuten sind. Im mikroskopischen Teil konnte ich ausdrücklich darauf hinweisen, daß das Melaninpigment niemals in zackiger, in scharfkantiger, unregelmäßiger Gestalt auftritt, wie es z. B. beim Blutpigment der Fall ist. Damit findet auch die Rücksichtsche Beobachtung der Zellabrundung ihre Erklärung. Nicht ein Kontraktionszustand, also eine vitale Leistung der Zelle ist es, sondern eine rein mechanische Wirkung.

Damit sind aber die Wirkungen des pathologischen Stoffwechsels noch nicht erschöpft. Das Bild bot sich ganz eindeutig dar, daß das Primäre bei dem Melanosarkomatoseprozeß in der Farbstoffproduktion liegt, und daß erst im Anschluß an diese eine Zellvermehrung sich einstellt, die sich zunächst noch im Rahmen des Physiologischen abspielt: es waren junge typische Fibroblasten, abgesehen von ihrem Farbstoffgehalt. Darüber kann also kein Zweifel bestehen, daß es diese abnormen chemischen, pigmentären Vorgänge sind, die die Zellen in einen proliferativen Reizzustand versetzen, der schließlich zur geschwulstmäßigen Leistung wird, die zunächst in benigner Form — analog z. B. der einfachen Adenombildung — sich geltend macht. Mit der Reihe der Zellfolgen aber, bzw. mit der sich steigernden Intensität des pathologischen Zellchemismus nimmt sie maligne Formen an und bedingt eine völlige biologische Änderung des Zellcharakters: der anfangs rein melanotische Vorgang wird zur Melanosarkomatose. Die Pigmentzellen werden demnach unter den Folgen der Pigmentbildung zu bösartigen Tumorelementen, aber nicht, wie Rindfleisch<sup>24</sup> sich dies vorgestellt hatte, durch die Pigmentanhäufung an sich in den Zellen. Nicht das fertige Melanin ist die Ursache der Zell-

proliferation, sondern die Farbstoffproduktion selbst. Wir haben hier das erstmal in der Pathologie einen geschwulstbildenden Prozeß in seinem ganzen Werdegang verfolgen, in seinen kausalen Zusammenhängen genau festlegen können.

Soweit könnte es den Anschein haben, als ob alle diese Be trachtungen hypothetischer Natur wären, die um so spekulativer erscheinen würden, als es sich hier um Fragen von so weittragender und grundsätzlicher Bedeutung handelt. Daß wir uns aber in unseren Gedankengängen in der Tat auf dem richtigen Wege befinden, beweist uns der so überraschende Nebennierenbefund. Bei sehr starker Entwicklung des Prozesses, wo mit der melanotischen Wucherung eines großen Teils des Körpersitzgewebes die fermentativ wirkenden, melanogenen Stoffe den gesamten Organismus erfüllen, leisten nunmehr ganz spezifischerweise die Faszikulatazellen der Nebennierenrinde, und zwar nur diese, gleichfalls die typische Melaninproduktion. Dabei erkranken, wie wir oben sahen, entscheidenderweise beide Nebennieren melanotisch.

Es ist das Experimentum crucis, das die Natur für die hier dargelegte Auffassung der Melanosarkomatose bietet. Ich hatte vorher angegeben, daß die eine Komponente für die Melaninerzeugung von dem Suprarenin geliefert wird, das nach den neuesten Forschungsergebnissen ein Produkt der breiten inneren Rindenschicht der Nebenniere ist — ich trenne aus den oben angeführten Gründen die Kortikalis der Pferdenebenniere funktionell nur in zwei Schichten: die sehr schmale Zona glomerulosa und die Zona fasciculata. Erhalten die Faszikulatazellen mit der Generalisierung der Melanosarkomatose im Körperbindegewebe jene chemischen Körper zugeführt, die dem melanogenen Ferment zugrunde liegen, so ist es für die gegebene Auffassung ein theoretisches Erfordernis, daß sie nunmehr Melanin produzieren. Die beiden Faktoren, die diesen Vorgang konsolidieren, sind zur Stelle. Die Befunde verifizierten unsere Fragestellung.

Umgekehrt beweisen aber auch diese Vorgänge endgültig, daß das Suprarenin in der Tat von der Nebennierenrinde, speziell ihren Faszikulataepithelien sezerniert wird und nicht, wie allgemein behauptet wird, ein Produkt des Nebennierenmarks, des chromaffinen Gewebes ist. Schon 1905 haben Abelous,

Soulié und Toujan mit Hilfe einer kolorimetrischen Methode zur quantitativen Bestimmung des Suprarenins den Nachweis geführt, daß dieses in der Rindenpartie gebildet wird, von wo es in die Marksubstanz übergeht, in der es sich anhäuft. Ich entnehme diese Kenntnis einem Referat von Anton Wiesner<sup>35</sup>. Für den vorliegenden Fall spielt das Suprarenin eine entscheidende Rolle bei der Melaninproduktion, wie experimentell gezeigt werden konnte. Aus den vorher dargelegten Gründen geht die letztere unter gewissen Bedingungen auch in den Nebennieren vor sich, aber nur in deren Faszikulataepithelien. Demnach müssen speziell diese das Suprarenin sezernieren.

Der Pigmentierungsvorgang vollzieht sich in den genannten Nebennierenepithelien, wie nicht anders zu erwarten, genau in denselben Bahnen wie in den Fibroplasten. In Anbetracht des voluminösen Zelleibs und der großen, hellen Kerne kommen sogar die morphologischen Erscheinungsformen der Farbstoffproduktion in all' ihrer Bedeutung für die Pigmentgenesē hier noch instruktiver zum Ausdruck. Auch hier ist der Pigmentstoffwechsel ein zellartfremder und daher ein in den physiologischen Zellchemismus tief eingreifender. In diesem Sinne löst er, wie dort, eine intensive, maligne Zellproliferation aus, die aber nicht zu abgeschlossener Tumorbildung führt. Die in derselben Weise, wie vielfach die Fibroplasten, diffus gewucherten Epithelien gelangen aus den Gründen, die ich oben anführte, in das hier so überaus entwickelte und dabei ungewöhnlich zartwandige Kapillarsystem, von wo sie mit dem Blutstrom massenhaft in die anderen Organe ausgeschwemmt werden<sup>1)</sup>). Hier füllen sie, wie wir oben sahen, auf weite Strecken hin die Blutkapillaren aus oder gehen zu knötchenförmiger Tumorbildung über und setzen so typische Metastasen. Es bedarf keines besonderen Hinweises auf die theoretische Notwendigkeit, daß auch deren Zellen nach Lage der gegebenen Faktoren die Melaninproduktion leisten müssen, wie es in der Tat der Fall ist.

<sup>1)</sup> Die beiden Momente: diffuse Wucherung im Bereich dieses überaus dichten und dünnwändigen Blutgefäßnetzes — verhindern also die lokale geschwulstmäßige Ausbildung des karzinomatösen Prozesses im Ausgangsorgan: in der Onkologie eine wohl einzig dastehende Erfahrung.

Das Phänomen der Nebennierenmelanose gibt uns also gleichsam den Schlüssel zur Erkenntnis der Melanosarkomatose. Diese bestfundierte, fast könnte man sagen, experimentelle Reaktion führt uns einmal die suprarenale Mitwirkung bei der Melaninogenese aufs eindeutigste vor Augen: Ein interessanter Beitrag zur Bedeutung der physiologisch so hochwertigen Nebennierenrinde für die Pathologie. Des anderen fällt auch Licht auf das Problem der pathologischen Fermente im allgemeinen: wir lernten ein Ferment kennen, das wir sowohl in seinen Ausgangspunkten identifizieren konnten, wie in seiner spezifisch melanogenen Wirkung.

Interessanterweise steht in der Pathologie das Phänomen der Nebennierenmelanose beim Pferd nicht ohne jede Analogie da. Von Orth<sup>19</sup> wurde ein Fall mitgeteilt, wo eine große melanotische Geschwulst sich primär in der einen Nebenniere entwickelt hatte. Die Metastasen im Gehirn und anderen Organen zeigten einen Zelltypus und eine Struktur, die den Elementen der Nebennierenrinde gleichkamen. Orth gab der Vermutung Raum, daß hier die Melaninpigmentierung zum Nebennierensekret in einer ursächlichen Beziehung stehen müsse. In seinem Auftrage stellte dann Neuberg<sup>36</sup> an einem der metastatischen Melanomknoten chemische Untersuchungen an, indem er einen wässrigen Geschwulstauszug bereitete, den er auf Suprarenin und etwa vorkommende Fermente prüfte. Er ging dabei von den Befunden Bertrands und Bourquelots aus, die gezeigt hatten, daß das Suprarenin zu jenen aromatischen Hydroxylverbindungen zählt, die durch Enzyme oxydativ in schwarze Farbstoffe umgewandelt werden. Suprarenin war nun nicht nachzuweisen. Dagegen enthielt die Extraktflüssigkeit ein Oxydationsferment, das beim Zusammentreffen mit Suprarenin einen braunschwarzen Niederschlag erbrachte. Neuberg verwertete diese Ergebnisse für die Deutung des Nebennierenmelanoms in dem Sinne, daß das von den Metastasen weiter produzierte Suprarenin durch jenes in ihnen anomal wirksame Enzym in Pigment umgewandelt würde. Nach unseren bei der Melanosarkomatose der Schimmel gewonnenen Kenntnissen über die Melaninogenese sehen wir, daß Neuberg mit dieser Vermutung das Richtige traf, abgesehen von der „Um-

wandlung“ des Suprarenins in Pigment. Aber dieser Vorgang steht hier nicht zur Diskussion. Zu dem für die Melanose allgemein gültigen Gesetz der suprarenalen Mitwirkung konnte der Autor nach Lage seines Materials nicht gelangen.

Ein analoger Fall, wie der von Orth mitgeteilte, wurde von Reinhardt<sup>22</sup> veröffentlicht. Abgesehen von Haut und Knochen, fanden sich hier in sämtlichen Organen melanotische Geschwülste, die nach ihrem histologischen Aufbau metastatisch von einem primären Melanokarzinom der Nebennierenrinde her entstanden waren. Der Autor bezieht merkwürdigerweise dieses Melanom örtlich auf die Substantia reticularis der Kortikalschicht, die normalerweise Pigment führe, und berücksichtigt nicht, daß dieser Farbstoff von dem Melanin ganz wesensverschieden ist.

Wenn ich von der gewonnenen Erkenntnis der Melanosarkomatose der Schimmel aus, die sich uns in ihren Prinzipien so scharf umrissen bot, zu diesen beiden Fällen Stellung nehme, so können wir das melanogene Ferment, das sich beim Schimmel in letzter Instanz aus dem Pigmentdefekt der Körperdecke herleitete, wie so eindeutig gezeigt werden konnte, hier hypothetisch nur auf den abnormen Stoffwechsel des ausgeschalteten Nebennierenkeims zurückführen, der zur Tumorbildung überging. Anders beim Schimmel. Hier unterlag das normale Faszikulataparenchym der Nebennieren einer gewissermaßen funktionellen Reaktion, als die fermentativ wirkenden, melanogenen Stoffe ihnen mit der Verallgemeinerung des Prozesses zugeführt wurden. Demzufolge wurden auch beide Nebennieren betroffen. Selbstverständlich muß das Ferment der Nebennierenmelanose beim Menschen einen spezifischen Charakter haben — wie beim Schimmel, da es melanogen wirkt und so in seinem Wesen scharf differenziert ist gegenüber den anderen Fermenten der Tumorenbiologie. Karzinome der Nebennierenrinde sind ja relativ häufig und zeigen eben fast nie Melaninpigmentierung.

Ein besonderes Interesse erheischt in diesem Zusammenhang noch die Frage, ob die suprarenale Mitwirkung bei der Melaninproduktion im allgemeinen — in den Größenverhältnissen der Nebennieren einen Ausdruck findet. Um die Bedeutung einer solch' möglichen Korrelation zu ermessen, brauche ich nur daran

zu erinnern, daß die Neger auffallend große Nebennieren besitzen. Kaufmann erwähnt S. 766 seines Lehrbuches (1907), daß man daraus eine Beziehung des Organs zur Hautpigmentierung hergeleitet habe. Ich prüfte demzufolge an einem großen Material das Volumen der Nebennieren im Vergleich zur Hautfarbe der Pferde und fand, daß keinerlei Abhängigkeitsverhältnis hier obwaltet. Entsprechend den schon oben einmal erwähnten maximalen Größendifferenzen bei den Nebennieren der einzelnen Pferde, begegneten mir gelegentlich bei Rappen halb so große Nebennieren wie bei hellfarbigen Tieren gleicher Größe. Aber das Verhältnis konnte auch ein umgekehrtes sein. Die vergleichende Anatomie zeigt also, daß der ungewöhnlichen Größe der Nebennieren bei den Negern ein anderer Ursachenkomplex zugrunde liegen muß, wie der vermutete.

Daß bei der Melanose trotz der eklatanten Beteiligung der Hauptkomponente des Nebennierensekrets an der oft so exzessiven Melaninproduktion — eine Hypertrophie des Organs nicht vor sich geht, wie man erwarten könnte, dazu habe ich in der oben zitierten Arbeit über die Melanogenese Stellung genommen.

Ehe ich in der Deutung des Prozesses fortfahre, möchte ich hier einen kleinen Exkurs einschalten zugunsten einer allgemeinen Frage: des Tumorenproblems.

Wir haben in der Art der Melanosarkomatose beim Schimmel eine Tatsache von genereller Bedeutung vor uns: die Geschwulstbildung vollzieht sich hier auf der Basis uns bekannter Kräfte. Betrachten wir zunächst die wuchernden Elemente an sich, so sehen wir, daß es physiologische, völlig ausdifferenzierte Zellen sind, die zur Tumorbildung übergehen. Damit ist die alte Maxime durchbrochen, nach der nur verlagerte, aus ihrem organischen Zusammenhang gelöste Zellen die Qualitäten einer Tumorzelle entwickeln, die Fähigkeit zu unbegrenztem Wachstum erlangen könnten. Ganz unübersehbar waren dann bisher jene hypothetischen Faktoren, die in den Zellen jene Abartung des Idioplasma herbeiführten, in der die tumormäßige Wucherung kausal begründet war. In den Ursachenkomplex dieser pathologischen Variation der Zelle mit Ausgang in unbegrenzte Proliferation haben wir hier einen Einblick gewinnen können. Die Auslösung der Zellvermehrung,

die schließlich zur Malignität überging, hatte ein rein chemisches Substrat, das aus dem abnormen, zellartfremden Pigmentstoffwechsel der Zelle resultierte. Daß es speziell ein chemisches Agens ist, kann gar keinem Zweifel unterliegen, da immer nur im Anschluß an die Melaninproduktion die Zellwucherung einsetzt. Aber das nicht allein. Das entscheidende Ursachenmoment für die sarkomatöse Entartung der Pigmentfibroblasten liegt offenbar in dem Umstand, daß die Melaninproduktion für die Bindegewebszellen eine zellartfremde Leistung bedeutet. Die Schweißdrüsenepithelien, die als Abkömmlinge der Epidermis-Elemente für diese pigmentären Vorgänge ontogenetisch eingestellt sind, unterliegen entscheidenderweise keiner Proliferation, trotzdem der Melaninstoffwechsel auch bei ihnen pathologisch ist. Aber ihre ektodermale Genese gewährt ihnen in ihrem Chemismus eine Molekularstruktur, die die Fähigkeit der Melaninbereitung ohne weiteres zu entwickeln vermag. Es handelt sich gewissermaßen um eine latente Eigenschaft, die hier durch den gesteigerten Funktionsreiz — die auf bestimmte, enge Hautflächen beschränkte kompensatorische Wirkung der Depigmentierung fast der gesamten Körperdecke — aktiviert wird. Anders bei den Fibroblasten. Die Mesenchymelemente erfahren in ihrem ontogenetischen Werdegang keine chemische Differenzierung zur Pigmentproduktion, wie von Wieting und Hamdi<sup>31</sup> so überzeugend dargelegt worden ist. Die beim Menschen hier und da vorkommenden „Chromatophoren“ der Unterhaut, der Pia, der Chorioidea stellen nach den umfassenden Untersuchungen dieser Autoren sicherlich Zellen vor, die verschiedenste Pigment aufgenommen haben. Es sind ja normaliter auch immer nur ganz vereinzelt auftretende Elemente. Bei Schimmelpferden, wie schon betont, habe ich sie in der Unterhaut nie nachweisen können. Demzufolge leisten die Fibroblasten bei der pathologischen aktiven Melaninabscheidung einen chemischen Prozeß, der für die Zellorganisation atypisch ist und damit offenbar dem stofflichen Getriebe derselben nicht rite eingegliedert werden kann. Dies Moment: die zellartfremde Funktion kann es im Vergleich mit den obwaltenden Umständen bei dem Melaninstoffwechsel der Schweißdrüsenepithelien nur sein, das die Proliferationspotenz der Zelle maximal aktiviert mit dem Ausgang in Tumorbildung. Das Analoge sehen wir in den Neben-

nieren ablaufen. Auch hier ist die Pigmentproduktion zellartfremd in ontogenetischem Sinne. Als Ausdruck dessen tritt uns die Melanose der Nebennieren stets vergesellschaftet mit karzinomatöser Entartung des Organs entgegen.

Zugleich bietet uns die kritische Betrachtung der Pigmentsarkomzellen die überaus bedeutsame Erscheinung, daß jene Abartung der Zellfunktion mit Ausgang in Wucherung in dem Zellleben zur Konstanten wird, ohne daß die Einflüsse, die die Umwertung der Zellpotenzen bedingten, dauernd wirkten: die stoffliche Basis jener atypischen Qualität vererbt sich bei der Wucherung auf die nachfolgenden Zellgenerationen. Ich hatte oben bereits die wenigen Fälle hervorgehoben, wo bei der Melanosarkomatose der Schimmel bei ungewöhnlich intensiver Zellproliferation die Pigmentierungsvorgänge nicht gleichen Schritt halten, mit dem Resultat, daß ein Teil der Sarkomelemente zunächst farbstofffrei bleibt. Zu den Ursachen dieses Phänomens, das ja in der menschlichen Pathologie sehr häufig auftritt, habe ich S. 77 meiner Arbeit: „Die Entstehung des Melaninfarbstoffs“ — Stellung genommen. Der Prozeß zeigt uns hier eine intensive Zellwucherung, trotzdem die Ursachen, der primäre zellartfremde, melanotische Stoffwechsel, nicht obwalten. Wir stehen hier vor der Tatsache, daß normale Fibroplasten, die durch eine bestimmte Alterierung ihres Zellchemismus zur Sarkomzelle wurden, diese Eigenschaft als ständige Komponente ihrem Zellcharakter einverleibten und sie weiter vererbten, unabhängig von den ursprünglichen Auslösungsursachen.

In der gemeinsamen Melanose der Fibroblasten und der Faszikulatzellen der Nebennierenrinde tritt uns des weiteren die biologisch außerordentlich bedeutsame Erscheinung entgegen, daß der gleiche chemische Körper eine bösartige Wucherung von Bindegewebszellen wie von Epithelien in die Wege leitet: ein bisher ganz unbekanntes Vorkommnis. Bei hochgradiger Melanose der Schimmel liegt also gewissermaßen eine Doppelung der geschwulstmäßigen Leistung vor. Es laufen zwei Prozesse nebeneinander her, die sich durch die verschiedene Zellart

der Pigmentproduzenten scheiden, in ihrem Wesen aber prinzipiell gleichgeartet sind: eine Melanosarkomatose und eine Melanokarzinomatose.

Die letztere ist diejenige, auf deren Konto die Generalisierung s. str., d. h. die Verallgemeinerung des Prozesses auf dem Wege der Blutbahn, zu setzen ist. Diese Metastasen erfolgten in den von mir beobachteten Fällen nur von den Faszikulataepithelien der Nebennieren aus<sup>1)</sup>. Die Sarkomzellen standen in dieser Richtung ganz außer Betracht, was uns um so weniger wundern kann, wenn wir die ungewöhnliche Teilnahmslosigkeit der wuchernden Pigmentsarkomzellen gegenüber dem Blutgefäßsystem in Betracht ziehen. Natürlich kann die Möglichkeit einer auf dem Blutwege vor sich gehenden Metastasierung der Melano s a r k o m a t o s e nicht in Abrede gestellt werden. Mir persönlich ist ein solcher Fall nicht begegnet. Aber D o r s s e n<sup>6</sup> erwähnt einen Obduktionsbefund vom Schimmel, wo dieser Vorgang zweifellos erfolgt war.

Die Verallgemeinerung speziell der Melano s a r k o m a t o s e vollzieht sich dagegen in einem ganz anderen Bilde. Sie benutzte in den von mir beobachteten Fällen nur die Lymphbahnen zu ihrer Ausbreitung, diese aber in selten bekanntem Umfang. Die Verhältnisse in dem Verbreitungsmodus der Sarkomatose und der Karzinomatose liegen hier also gerade umgekehrt, wie wir sie sonst gewohnt sind zu finden.

Zwei Faktoren waren es, unter deren gestaltendem Einfluß diese Generalisierung im Bilde erschien. Im Vordergrund der im

<sup>1)</sup> Dabei habe ich noch auf eine ganz überraschende Tatsache aufmerksam zu machen: Die metastatischen Knoten in den Lungen usw. zeigen keine Nebennierenstruktur, wie man das sonst gerade bei Metastasen von Nebennierengeschwülsten (Rinde) instruktiv vorfindet, sondern die gewucherten Faszikulatazellen liegen regellos dicht aneinander gefügt, ohne jedes Zwischen Gewebe. Es fehlt also ganz offensichtlich jene organoide Komponente der Tumorentwicklung (E u g e n A l b r e c h t), die sonst bei solchen Metastasen stets in Wirksamkeit tritt. — In den Nebennieren selbst blieb eine Knotenbildung bei der diffusen karzinomatösen Entartung aus dem oben angeführten Gründen aus. — Dieser Vorgang läßt sich nur so erklären, daß unter dem Einfluß des zellartfremden Melaninstoffwechsels die spezifische Molekularstruktur der Zelle weitgehend destruiert wurde und damit auch die in ihrem Abhängigkeitsverhältnis stehenden formalen Bildungspotenzen, die den spezifischen Organbau bewirken, verloren gingen.

Verlauf der Lymphbahnen gesetzten Metastasen stehen jene großen Tumoren, wie wir sie aus den regionären Lymphdrüsen der melanotischen Hautflächen, bzw. im retroperitonealen Gewebe sich entwickeln sahen, ohne daß im letzteren Falle in ihrer weiten Umgebung irgendwelche Pigmentierung Platz gegriffen hätte. Bei mikroskopischer Betrachtung dieser Geschwülste gewahrten wir ausnahmslos die charakteristische Struktur des Spindelzellsarkoms im scharfen Unterschied zu der Beschaffenheit der auf dem Blutwege erfolgten Nebennierenmetastasen.

Mit viel größerer Reserve werden wir dagegen an die Beurteilung jener diffusen melanotischen Wucherungen herantreten müssen, die bei vorgeschrittenem Prozeß das lockere Zellgewebe in einem großen Teil des Organismus erfüllen. Eine einfache Verschleppung von Tumorelementen können wir für den Werdegang dieser Bildungen nicht in Anspruch nehmen, denn hier fanden wir in den initialen kleinsten Pigmentherden die Farbstoffspeicherung in Fibroplasten von physiologischem Typus. Melanosarkomzellen, wie sie in den kleinsten, kaum stecknadelkopfgroßen Knötchen der vorher besprochenen Metastasen auftraten, waren hier nicht zu konstatieren. Wir begegneten ihnen erst in einem weiter entwickelten Stadium, wo die Farbstoffimprägnation des Bindegewebes schon eine ziemlich gleichartige war. Und noch instruktiver wurde das Bild, wenn sich in der Umgebung diffuser, schon typisch sarkomatöser Pigmentherde, die sich irgendwo im Zellgewebe ganz regellos entwickelt hatten, die n o r m a l g e l a g e r t e n Fibroplasten auf weite Flächen hin gleichmäßig melaninhaltig erwiesen. Es fehlte in diesen das Auftreten einzelner, das Gewebe infiltrierender Pigmentzellen.

Zwei Möglichkeiten bieten sich hier einer Erklärung. Nach der einen könnten wir mit einer metastatischen Pigmentaufnahme rechnen, die sich auf der gleichen Basis abspielen würde, wie sie nach meinen obigen Mitteilungen in den Lymphgefäßendothelien erfolgt. Während aber die Vorliebe der letzteren für sekundäre Pigmentierung in der Pathologie eine verbreitete Erscheinung ist, pflegen Bindegewebszellen im allgemeinen nicht frei kursierendes Pigment in sich aufzunehmen. Solch' passive Farbstoffspeicherung würde ihr Analogon nur in den Vorgängen beim Tätowieren haben. Aber auch hier befindet sich die Masse des Pigments in freier Lager-

ung zwischen den Fibrillen, einer Erscheinung, die bei der Melanomarkomatose versagt. Dieses Moment spricht ganz offensichtlich gegen die Annahme einer Pigmentinfiltration.

Dagegen scheinen mir biologische Gesichtspunkte Klarheit in das Wesen dieser Vorgänge zu bringen. Wir sahen, daß die Melanose des Stützgewebes sich immer nur da einstellt, wo physiologisch eine Gewebssaftsströmung von den Prädilektionsbezirken her vor sich geht, bzw. wo offenbar infolge Verlegung des Lymphstroms eine Mitbeteiligung seines Lymphquellgebietes erfolgt. So treten die braunen, bzw. schwarzen Einlagerungen immer zuerst im Beckenbindegewebe auf als Ausdruck der frühzeitigen Erkrankung am Anus usw. Im Anschluß hieran wird subvertebral nach und nach das gesamte Stützgewebe zwischen den großen Gefäßstämmen bis in die Brusthöhle hinein in Mitleidenschaft gezogen. Auch die großen isolierten Melanomknoten bieten in den pigmentierten Fibroplasten ihrer Umhüllung wie ihrer breiten, gefäßführenden, bindegewebigen Gerüststränge die gleichgearteten Bilder. Diese Wirkungen gestalten sich besonders verheerend, wenn die großen Lymphgefäß durch sarkomatöse Wucherungen verschlossen werden. Mit der Stauung der Lymphe breitet sich der melanotische Prozeß in den Mesenterialblättern aus, und auf der gleichen Basis findet er seinen Weg in die Sakral-, Lumbal- und Dorsalwirbel und weiterhin in das Gefüge der weichen Rückenmarkshäute. Speziell die Plexus der hinteren Wirbelsäule stehen ja mit den Beckenplexus in weitem Zusammenhang. Auch die Affektion des Periosts an den inneren Rippenflächen findet im Rahmen dieses weitreichenden Gestaltungsprinzips ihre Erklärung, denn sie machte sich immer nur da geltend, wo die Melanomarkomatose subvertebral auch im retropleuralen Stützgewebe Platz gegriffen hatte. Bemerkenswert bleibt immerhin die Tatsache, daß die Interkostalräume nicht betroffen sind, offenbar weil hier die Pleura der Rippenmuskulatur ohne Zwischensubstanz direkt anliegt. Es fehlt das körperliche Substrat — die Fibroplasten — für die melanotischen Vorgänge: ein Beweis, daß eine Pigmentinfiltration für die Beurteilung des Gesamtbildes nicht in Frage kommt. Denn sonst müßten auch die Interkostalräume zum mindesten verfärbt sein.

Es ist evident, daß in alle diese Gebiete mit der Lymphe auch jene Faktoren des abnormalen Melaninstoffwechsels gelangen, deren

enzymatische Wirkung wir oben kennen gelernt hatten. Die Annahme liegt sehr nahe, ja es ist sogar ein theoretisches Erfordernis, daß diese Kräfte dann auch hier in den Bindegewebszellen funktionell eingreifen und die Farbstoffproduktion leisten. So erklärt sich uns zwangslös die Tatsache, daß es die normal gelagerten Fibroplasten sind, die im Beginn der Bindegewebsmelanose die Farbstoffspeicherung eingehen, in deren Gefolge — wie an den Prädilektionsstellen — Proliferation und schließlich maligne Entartung bedingt ist. In der Tat sehen wir in hochgradigen Fällen aus diesem Effekt fast das gesamte bindegewebige System des Organismus in diffus gewucherte melanotische Massen verwandelt. Als Ausnahme steht bezeichnenderweise nur das Unterhautbindegewebe der senil depigmentierten, weiß behaarten Körperdecke zu Seite: wieder ein Hinweis auf die kausale Bedeutung dieser Stoffwechselanomalie für die Auslösung der Melanosarkomatose.

Hatten wir hier in den selbständigen Pigmentierungsvorgängen des lockeren Zellgewebes immerhin eine sekundäre Erscheinung angetroffen, so bietet uns die Melanose des periparotidealen Stützgewebes in der hinteren Zirkumferenz des Maxillargelenks unzweifelhaft den Prozeß in primärer, regionaler Entwicklung. Ich hatte im makroskopischen Teil schon darauf hingewiesen, daß die Melanose in allen Fällen, wo sie an den Prädilektionsbezirken der Haut auftritt, auch hier einsetzt, ohne daß Lippen und äußerer Gehörgang, die als Quellgebiete an dem periparotidealen Lymphstrom beteiligt sein könnten, eine Spur der Erkrankung aufweisen. — Die Affektion der Lippen und des äußeren Gehörgangs muß als eine seltene bezeichnet werden. — Ich habe dieses Faktum immer und immer wieder eingehend geprüft und stets das gleiche Resultat der unabhängig vor sich gehenden Farbstoffproduktion in dem genannten Bezirk erhalten. Nichts kommt in Betracht, das hier auf einen metastatischen Vorgang hinweisen könnte. Wir müssen sogar sagen, daß dem periparotidealen lockeren Zellgewebe hinter dem Maxillargelenk der Charakter einer stark bevorzugten Prädilektionsstelle des Organismus für die Entwicklung der Melanosarkomatose zukommt.

Wenn wir zur Biologie dieser Erscheinungsform Stellung nehmen, so haben wir uns im Rahmen des oben erörterten allgemeinen

Problems vorzustellen, daß jene chemischen Faktoren, die aus der Depigmentierung fast der gesamten Körperdecke bei den Schimmeln resultieren, nicht nur einen gesteigerten Pigmentstoffwechsel an den genannten Prädilektionsbezirken der Haut mit dem Ausgang in Melanosarkomatose auslösen, sondern das gleiche auch ganz spezifischerweise im *periaparotideal*en Gewebe in die Wege leiten. Fürs erste läßt diese Lokalisation des Prozesses ein gewisses Befremden nicht unterdrücken. Ich vermag sie nur so zu deuten, daß hier der Stoffwechsel der Parotis einen entscheidenden Einfluß ausübt, in Analogie, wie am Anus, usw. die initiale Herdkontrolle unter dem Einfluß bestimmter Stoffwechselverhältnisse der Schweißdrüsen erfolgt: Der senile Pigmentdefekt der Körperdecke muß offenbar auch in der Ohrspeicheldrüse eine Variation des Chemismus zeitigen, aus der die melanogenen Fermente ihren Ursprung nehmen. Ich wüßte sonst keiner Vermutung Raum zu geben, die gerade die spezielle Lokalisation des Prozesses in dem Bindegewebe der Parotis erklären könnte. — Ich will es in diesem Zusammenhang nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, daß auch bei dem als *Melano se der Kälb er* bezeichneten Prozeß eine herdweise Pigmentproduktion im Organismus abläuft. Die Ausgangsmomente sind hier freilich andere, wie ich in einer besonderen Arbeit berichten werde. Bemerkenswerterweise spielt aber auch hier der Stoffwechsel der Parotis eine wesentliche Rolle.

Als *metastatischer* Effekt im Sinne einer auf dem Lymphwege vor sich gehenden Verschleppung des melanogenen Ferments erscheint die Melanose des *subskapularen* Bindegewebes in ihrer oft verheerenden Ausbreitung. Ich begegnete ihr nur, wenn der Prozeß an der Parotis schon umfangreiche Ausbildung erfahren und die mittleren und unteren Halslymphknoten — die sogenannten Bugdrüsen — metastatisch beteiligt hatte. Es ist der gleiche Werdegang, wie er sich im Becken- und retroperitonealen Bindegewebe abspielt.

Damit bin ich am Ende meiner kritischen Betrachtungen. Die Tatsachen, die sich uns, losgelöst von jeder Hypothese, beim Studium des Prozesses ergaben, kann ich in folgendem *Endresultat* formulieren:

Die Melanosarkomatose der Schimmel ist der Ausdruck einer Stoffwechselanomalie, deren Ursachenkomplex in der im Alter

der Tiere ablaufenden Depigmentierung fast der gesamten Körperdecke begründet ist. Unter der Wirkung dieser Vorgänge vollzieht sich an ganz bestimmten, prädestinierten Stellen des Organismus ein abnormer Pigmentstoffwechsel, der sein auslösendes Moment in einem spezifisch melanogenen Ferment findet, das durch intrazelluläre oxydative Umwandlung des Suprarenins das Melanin erzeugt. Der Symptomenkomplex des Prozesses weist eine Doppelung der wirksamen Faktoren auf: Die Pigmenterzeugung und die Zellwucherung. Den Anfang in der Kette der Veränderungen bildet die Melaninproduktion, die einmal von den Schweißdrüsen geleistet wird, die damit nur eine latente Eigenschaft in Funktion treten lassen. Ihnen schließt sich in kausalem Zusammenhang die originäre Pigmentierung der regionalen Fibroplasten an, von wo aus der Prozeß seine weitere Entwicklung nimmt. In deren Verlauf erhalten auch die übrigen Bindegewebszellen in immer weiterer Verbreitung im Korium die Fähigkeit zur Farbstoffproduktion, dem dann die Ausartung der anfangs sehr mäßigen Proliferation zu tumormäßiger Wucherung folgt. Aus diesem Werdegang ergibt sich, daß die Pigmentzellen nicht Elemente besonderer Art vorstellen, sondern nur Derivate von Bindegewebszellen. An der Melaninerzeugung selbst sind zwei Komponenten beteiligt: das Suprarenin und das melanogene Ferment, aus deren Bindung an Eiweißsubstanzen des Zytoplasma das Pigment resultiert.

Der andere Faktor der Melanosarkomatose, die Zellwucherung, wird bedingt durch den zellartfremden Melaninstoffwechsel der Fibroplasten, dessen Wirkung die Pigmentproduzenten in einen proliferativen Reizzustand versetzt, der schließlich zur geschwulstmäßigen Leistung wird. Die Pigmentsarkome beim Schimmel sind also wahre Spindelzellensarkome, die nur wegen ihrer Melaninproduktion abzugrenzen sind, keine Chromatophrome im Sinne R i b b e r t s.

Mit der Verallgemeinerung der Melanosarkomatose im Organismus erhalten auch die Nebennieren jene chemischen Körper zugeführt, die dem melanogenen Ferment zugrunde liegen. Damit entwickeln die Faszikulatazellen der Nebennierenrinde, die das S u p r a r e n i n sezernieren, die Potenzen der anderen Pigmentzellen: Sie produzieren Melanin, und da auch bei ihnen diese

Fähigkeit eine zellartfremde ist, unterliegen sie gleichfalls einer malignen Entartung zu Tumorelementen. Die Nebennierenmelanoze ist das Experimentum crucis für die gegebene Erklärung der Melanosarkomatose der Schimmel. Der Prozeß wird in solcher Bezeichnung weiterzuführen sein, da die von den Nebennieren ausgelöste Melanokarzinomatose doch immer nur eine Folgeerscheinung der Melanosarkomatose darstellt.

Ob und inwieweit zu diesem Prozeß die Melanosarkomatose der Humanpathologie eine Sonderstellung einnimmt, will ich einem besonderen Thema vorbehalten, da ich die vergleichend-pathologischen Untersuchungen noch nicht abschließen konnte.

#### L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s .

1. Albrecht, Eugen, Experiment. Unters. üb. d. Kernmembran. Beitr. z. pathol. Anat., Herrn Prof. Bollinger zum 60. Geburtstage gewidmet. Bergmann, Wiesbaden. — 2. Derselbe, Üb. d. Bedeutung myelinogener Substanzen im Zelleben. D. pathol. Gesellsch. 1903. — 3. Abesser, Üb. d. Herkunft u. Bedeutung d. in d. sog. Nävi d. Haut vorkommenden Zellhaufen. Virch. Arch., Bd. 166. — 4. Borst, D. Lehre von d. Geschwülsten. Bergmann, Wiesbaden, 1902. — 5. Cone, Z. Kenntn. d. Zellveränderungen in d. normalen u. pathol. Epidermis d. Menschen. Ztschr. f. Pathol., Bd. 1. — 6. van Dorssen, D. Genese d. Melanome in d. Haut bei Schimmelpferden. Inauguraldiss., Bern 1903. — 7. Ellenberger u. Günther, Histol. d. Haussäugetiere. Parey, Berlin, 1908. — 8. Favera, Ein Beitr. z. Kenntn. d. Pigmentnävi. Zieglers Beitr., Bd. 43. — 9. Fröhner, Fragilitas ossium beim Pferd infolge von Melanosarkomatose. Monatsh. f. prakt. Tierheilk., Bd. 8. — 10. Grahl, Angeborene, ausgedehnte Naevus pigmentosus in Verbindung mit Pigmentflecken im Gehirn. Zieglers Beitr., Bd. 39. — 11. Hirschberg, Primäre Chromatophorome d. Zentralnervensystems. Virch. Arch., Bd. 186. — 12. Jäger, Z. Krit. d. Geschwulstproblems. Berl. Tierärztl. Wschr., 1908, Nr. 4 u. 5. — 13. Derselbe, D. Entstehung d. Melaninfarbstoffes. Virch. Arch., Bd. 198. — 14. Katsurada, Üb. eine bedeutende Pigmentierung d. Kapillarendothelien im Gehirn bei ausgedehnter Melanosarkomatose. Zieglers Beitr., Bd. 32. — 15. Kaufmann, Lehrb. d. spez. pathol. Anat., 1907. — 16. Kitt, Lehrb. d. pathol. Anat. d. Haustiere. 3. Aufl. Enke, Stuttgart. — 17. Langhans, Ein Fall von Melanosarkom. Virch. Arch., Bd. 41. — 18. Lubarsch, Z. Frage d. Pigmentbildung. Anat. Anz., Bd. 13, 1896. — 19. Orth, Ein Fall von Nebennierenmelanom. Berl. Klin. Wschr. 1906, Nr. 26. — 20. Pohl, Z. Kenntn. d. Melanose u. d. melanotischen Geschwülste im Zentralnervensystem. Zieglers Beitr., 7. Suppl. — 21. Raveena, Beitr. z. Histogenese d. melanotischen Hautgeschwülste. Virch. Arch., Bd. 171. — 22. Reinhardt, Üb. ein Melanokarzinom d. Nebennierenrinde. Med. Klin., 1905, S. 970. — 23. Rübert, Üb. d. Melanosarkom. Zieglers Beitr., Bd. 21. — 24. Rössle, D. Pigmentierungsvorgang im Melanosarkom. Ztschr. f. Krebsforschung, Bd. 2. — 25. Schieck, D. Melanosarkom als einzige Sarkomform

d. Uvealtractus. Bergmann, Wiesbaden, 1906. — 26. Tièche, Üb. benigne Melanome d. Haut. Virch. Arch., Bd. 186. — 27. Trambusti, Üb. den Bau u. d. Teilung d. Sarkomzellen. Zieglers Beitr., Bd. 22. — 28. Unna, Histopathol. d. Haut, 1894. — 29. Wiener, Üb. ein Melanosarkom d. Rektums u. üb. melanotische Geschwülste im allg. Zieglers Beitr., Bd. 25. — 30. Wieting u. Hamdi, Üb. d. physiol. u. pathol. Melaninpigmentierung u. d. epithelialen Ursprung d. Melanoblastome. Zieglers Beitr., Bd. 42. — 31. Zieger, Üb. d. experimentelle Erzeugung eines Naevus pigmentosus. Pathol. Gesellsch., 11. Tagung. — 32. Zimmermann, Üb. d. Teilung d. Pigmentzellen. Arch. f. mikroskop. Anat., Bd. 36. — 33. Derselbe, Studien üb. Pigmentzellen. Arch. f. mikroskop. Anat., Bd. 41. — 34. Wiener, Uicina latka nadledvinkova (Sammelreferat). Casopis lekarno ceskych, 1907, Nr. 42, 43, 45.

---

### Erklärung der Abbildungen auf Taf. I.

- Fig. 4. Korium aus der Analhaut. *a* Richtung nach Epidermis. *b* Richtung nach Stratum subcutaneum. *c* Talgdrüsen. *d* Schrägschnitte von Haaren. — Die Schweißdrüsenschläuche mit beginnender Melaninproduktion in den benachbarten, normalen Bindegewebsszellen.
  - Fig. 5. Pigmentierte Schweißdrüsenschläuche mit beginnender Melaninproduktion in den benachbarten, normalen Bindegewebsszellen.
  - Fig. 6. Partie aus der Zona fasciculata der Nebennierenrinde. Man sieht allenfalls in den Parenchymverbindungen ganze Gruppen von Epithelien, aber auch einzelne Zellen in Melaninproduktion. Bei *a* liegen die melanotischen Drüsenepithelien in weiten Blutlakunen.
  - Fig. 7. Aus einem metastatischen Knoten der Lunge. Die melanotischen Fasikulatzellen sind planlos, in wirrem Haufen, ohne jede organoide Struktur gewuchert.
  - Fig. 8. Ein Haufen von Sarkomkernen, die erst nach Entpigmentierung der völlig schwarzen Zelleiber der Betrachtung zugänglich wurden. Es handelt sich um eine stark melanotische, in intensiver Wucherung begriffene Stelle der Unterhaut der Vulva. Man sieht zwischen den Kernen einzelne ausgestoßene Nukleolarkörnchen.
  - Fig. 9. Melaninproduzierende Bindegewebsszelle von physiologischem Typus aus einem initialen Herd der Schweißdrüsenumgebung.
  - Fig. 10. Stark melanotische Sarkomzelle mit intensiv angereicherter Nukleolarsubstanz. An der Seite ist ein Kernkörperchen in Abschnürung begriffen.
  - Fig. 11. Sarkomzelle, deren Zytoplasma von chromatischer Substanz durchtränkt ist, noch ohne Granulabildung.
  - Fig. 12, 13. Sarkomzellen mit chromatischer Durchtränkung des Protoplasma. Es kommen hier von vornherein größere Melaninkugeln zur Entwicklung, die nachher konfluieren.
  - Fig. 14, 15. Abgerundete Sarkomzellen mit stärkster Produktion von Pigmentgranula, die nachher zu großen Kugeln konfluieren.
  - Fig. 16. Entpigmentierte, maximal melanotische Sarkomzelle mit pyknoschem, an die Wand gedrücktem Kern.
-

