

Zellen, nach dem Zentrum der Alveolen zu, also entfernt vom gewöhnlichen Zwischengewebe, bei Mallory - Färbung deutliche feine blaue Fäserchen, die die Zellen als Netze gewissermaßen umspannen. Mit anderen Worten: Die scheinbaren Epithelzellen bilden bindegewebige Zwischensubstanzen; das ist aber eine Eigenschaft, die nur den Zellen bindegewebiger Herkunft zukommt, die wir bei echten Epithelien niemals finden. Daß die Fäserchen von den Zellen gebildet werden, ist die einzige mögliche Erklärung für das Verständnis ihrer Anordnung; es kann nicht etwa zunächst ein feines Fibrillennetzwerk dagewesen sein, in das später erst die Zellen eingedrungen seien.

Wenn sich diese feinen Fäserchen auch nicht an allen Stellen mit gleicher Deutlichkeit nachweisen lassen, so spricht das nicht gegen die bindegewebige Natur der Zellen, da wir ähnliches in zellreichen Sarkomen sehen.

Damit ist also der Forderung Ficks genügt, „daß die Tumorzellen sich so verhalten wie Epithelzellen sich niemals verhalten können“.

Ich glaube damit gezeigt zu haben, daß auch die Duratumoren mit auffällig epithelähnlicher Struktur doch Zeichen aufweisen können, die mit Bestimmtheit für ihre bindegewebige Natur sprechen. Wir müssen derartige Tumoren wie bisher als Endotheliome auffassen.

## XII.

### Zur Kenntnis der Melanome.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.)

Von

Dr. med. Benzo Hada (Japan).

Die Physiologen und Pathologen haben sich seit langem mit dem Studium der physiologisch und pathologisch vorkommenden Pigmentzellen befaßt. Ferner wurden die Melanosarkome von Pathologen, Dermatologen und Ophthalmologen des öfteren nach verschiedenen Seiten hin untersucht.

Die genauen Untersuchungen Ribberts haben festgestellt, daß das Melanom aus den Pigmentzellen der Haut und der Chorioidea entsteht und daß aus den jungen farblosen Tumorzellen die alten pigmentierten Zellen gebildet werden.

Über den metabolischen Ursprung des Melanins von den physiologischen Pigmentzellen stimmen die meisten Autoren überein. Seit Virchow die Entstehung von pathologischem Pigment und melanotischer Geschwulst beschrieben hat, sind über die Genese dieses Pigments von verschiedenen Forschern Untersuchungen angestellt worden. Heute stehen die meisten Forscher zwar auf dem

Standpunkt, daß die Entstehung des Melanins metabolisch, unabhängig vom Blute, vor sich geht<sup>1)</sup>, indes beschäftigen sich nicht wenige mit der Frage des Zusammenhangs zwischen Melanin und roten Blutkörperchen<sup>2)</sup>.

Die morphologischen Beobachtungen über die Melaninproduktion im Zelleib und die Ausscheidung des resorbierten Pigments zeigen uns die metabolische Entstehung des Melanins aus farbloser Substanz.

Einerseits sind die Autoren geneigt, aus der Tatsache, daß im Melanom eisenhaltiges Pigment vorhanden ist, zu schließen, daß zwischen dem Melanin, das keine Eisenreaktion gibt, und eisenhaltigem Pigment ein inniger Zusammenhang besteht und daß das Melanin hämatogenen Ursprung hat.

Trotz aller Untersuchungen gibt es, das Melanom und das Melanin betreffend, noch eine Menge Streitfragen, und ich möchte versuchen, ob ich durch genaue Untersuchung unter Erörterung eines mir zur Verfügung gestellten Falles von allgemeiner, schwerster Melanose etwas zur Klärung dieser Punkte beitragen kann.

Es handelt sich um einen 24 jährigen Arbeiter B. B., aus dessen Krankengeschichte ich zuerst folgendes mitteilen möchte:

Pat. wurde am 5. November 1912 zum erstenmal in der Kgl. Charité aufgenommen.

Die Anamnese ergab folgendes:

Pat. hatte längere Zeit am Hinterkopf ein „Blutgewächs“, ein schorfähnliches Gebilde, das in mehreren Sitzungen kauterisiert wurde (etwa 6—7 mal), zuletzt im Juni. Seit 10 Wochen haben sich nun am Schädel einige Geschwulstknöten gebildet.

**B e f u n d:** Am rechten Os occipitale zwei Geschwülste, die kaum gegen die Unterlage sich verschieben lassen und nicht mit der Haut zusammenhängen. Sie haben glatte Oberfläche und sind halbkugelig erhaben. Keine Schmerzen, starkes Fieber. Am Ansatz des rechten sternocleidomastoideus ebenfalls eine Geschwulst von Walnußgröße über dem Muskel. Drüsenschwellung am Nacken.

**O p e r a t i o n:** Zwei Längsschnitte am Hinterkopf und Nacken, Ausräumung sämtlicher vorhandener Geschwülste und Drüsen mit der darüber befindlichen Haut. Deckung des entstandenen Defektes durch Zusammenziehen der Wundränder. Reaktionslose Heilung.

23. November 1912 geheilt entlassen.

**I I. Aufnahme 18. Januar 1913.**

Seit 3 Wochen treten am ganzen Körper kleine, harte, teilweise blau durchschimmernde Geschwülste auf, die gegen Haut und Unterlage verschieblich sind. In der alten Narbe auch solche Geschwülste. Sehr starke Gewichtsabnahme.

**B e f u n d:** Hagerer großer Mann. Äußerst reduzierter Ernährungszustand. Blässe der Haut und der Schleimhäute. Pat. hält sich nur mühsam aufrecht. Der Kopf wird nach vorn geneigt. Der rechte Arm schmerzt bei jeder Bewegung und auch in der Ruhe. Hinter dem rechten Ohr und über der alten Operationsnarbe harte, etwa schrippengroße, nicht verschiebliche Geschwülste, die bläulich durch die Haut durchschimmen. Am ganzen Stamm unzählige kleine Knötchen von Hirsekorn- bis Kirschkerngröße, die frei verschieblich unter der Haut liegen und bläulich

<sup>1)</sup> Über metabolischen Ursprung: Baumgarten, Fuchs, v. Recklinghausen, Birch, Hirschfeld, Ribbert, Gouin, Lubarsch, Rößle und Wiener.

<sup>2)</sup> Über hämatogenen Ursprung: Langhans, Demieville, Oppenheimer, Gussenbauer, Birnbacher, Nepren u. a. m.

durchschimmern. Am Griff des Brustbeines eine im Knochen liegende Geschwulst, die auf Druck stark schmerzt. Der 3. bis 7. Halswirbel auch auf Druck schmerhaft.

Die Lungen stehen in maximalen Grenzen, geben normalen Klopfenschall und normales Atemgeräusch.

Röntgenographisch sind auch sie von kleinen Geschwülsten übersät.

Das Herz liegt in normalen Grenzen und hat reine Töne. Aktion beschleunigt 120—130. Puls mäßig, voll, weich.

Digestion o. B.

Leber palpabel, leicht vergrößert

Milz etwas vergrößert.

Urin dunkelbraun, zeigt, chemisch nachweisbar, Urobilin und Melanin.

Nervensystem o. B.

Augen normal, auch im Hintergrund nichts Pathologisches.

Pat. wurde während seines Aufenthaltes in der II. medizinischen Klinik mit Narkotika und Elektroselen behandelt, starb aber unter fortschreitender Kachexie und ständigem Neuauftreten von Geschwulstknoten an Herzschwäche am 15. Februar 1913 1½ Uhr nachm.

Am 17. Februar 1913 2 Uhr nachm. kam die Leiche mit der Diagnose „Melanosarkom“ zur Sektion. (Obduzent Dr. C e l e n , Obd.-Nr. 176.)

Die Sektion ergab folgendes Resultat:

Mittelgroße männliche Leiche in schlechtem Ernährungszustand. Haut schmutzig grauweiß, mit einem bläulichen Schimmer. Am Rumpf, besonders über der Brustseite, sieht man zahlreiche prominierende, hanfkorn- bis haselnussgroße Knoten, die offenbar in der Subkutis liegen und über die die Oberhaut hinwegzieht. Die Knoten lassen durch die Haut hindurch einen deutlichen schwarzen Farbenton erkennen. Beim Einschneiden sieht man, daß die Knoten teils in den unteren Schichten der Kutis, in der Mehrzahl jedoch im subkutanen Fettgewebe liegen. Sie sind stark erweicht, so daß von der Schnittfläche eine breiige, schwarze Masse aus ihnen vortritt.

An der rechten behaarten Kopfseite sieht man, vom Wirbel beginnend nach der Gegend des rechten Warzenfortsatzes ziehend, eine lineare Operationsnarbe; längs des rechten M. sternocleidomastoideus sieht man eine zweite kleinere Schnittnarbe, die offenbar jüngeren Datums ist. Die rechte Ohrmuschel ist verdrängt durch mehrere bis taubeneigroße Tumoren, die prall elastische Konsistenz haben und im subkutanen Gewebe liegen. In den abhängigen Partien ist die Haut blaurot gefärbt. Über dem Kreuzbein sieht man eine handtellergroße, mit Gazeverband bedeckte Hautwunde.

Bei Eröffnung des Abdomens lassen sich aus der Bauchhöhle 300—400 ccm einer grüngelben, trüben Flüssigkeit ausschöpfen.

Leber außerordentlich vergrößert, reicht bis zur Höhe des Nabels herab.

Zwerchfellstand IV. Rippe. Aus der linken Pleurahöhle lassen sich etwa 500 ccm einer ähnlich beschaffenen Flüssigkeit ausschöpfen, wie aus der Bauchhöhle. Rechts sind die beiden Pleura-blätter durch derbe Stränge miteinander verwachsen.

Bei Eröffnung des Herzbeutels fließen etwa 150 ccm einer gelbgrünen, dünnen Flüssigkeit aus.

An Peri- und Epikard, das im allgemeinen glatt und spiegelnd ist, sieht man ziemlich zahlreiche, bis erbsengroße, schwarze Geschwülstchen, die weich und an der Schnittfläche zerfließlich sind. Herz hat die Größe der Faust. Parenchym gelb, trübe und ziemlich schlaff. Subepikardiales Fettgewebe wie Gallert aussehend.

Schließungsrande der Mitralis sind etwas verdickt, während die übrigen Klappen ebenso wie die Koronararterien zart und dünn sind.

In dem Myokard und unter dem parietalen Endokard sieht man zahlreiche bis erbsengroße Knötchen von der oben beschriebenen Beschaffenheit. Besonders der rechte Vorhof, insbesondere die Gegend der Einmündungsstellen der Venae cavae, ist mit einer Anzahl schwarzer Tumoren

durchsetzt, so daß dadurch die Wand wesentlich verdickt ist und außen wie innen höckrige Oberfläche hat.

Die Pleura beider Lungen ist spiegelnd; auch hier treten nach dem Pleuraraum zu zahlreiche hirsekorn- und erbsengroße, schwarze Geschwülstchen hervor. Beim Durchtasten der Lunge fühlt man auch im Parenchym zahlreiche Knoten, die, wie sich an der Schnittfläche herausstellt, bis Kirschgröße erreichen, etwas derbere Konsistenz wie die Hautknötchen haben und stellenweise mehr braunschwarz gefärbt sind. Das zwischen ihnen liegende Lungenparenchym ist lufthaltig, sehr flüssigkeitsreich und schwer, mit Ausnahme des rechten Unterlappens, der durch seine schwarzrote Farbe sich von den mehr hellrot gefärbten übrigen Teilen abhebt und keine Luft enthält. Von der Schnittfläche fließt eine dunkelrote, schaumige Flüssigkeit ab. Die Bronchialschleimhaut ist leicht gerötet und geschwollen. Bei der Herausnahme der Halsorgane finden sich beiderseits zahlreiche bis walnußgroße, schwarze Tumoren, die teils weich und dann schwarz, oder etwas fester, dann mehr schwarzgrau aussiehen. Die Venae jugulares sind frei, die rechte ist an einer Stelle durch einen kirschgroßen Tumor etwas komprimiert. Die beiden seitlichen Schilddrüsenlappen sind enteigroß, fest, von glasig durchscheinendem Aussehen. In dem hellbraunen Parenchym sieht man zahlreiche umschriebene, schwarze Knoten. An den übrigen Halsorganen keine nennenswerten Veränderungen.

Milz 12 : 8 : 2½ cm. Parenchym dunkelbraunrot, ziemlich schlaff, nicht mit dem Messer abstrechbar. An der Schnittfläche sieht man das Trabekelgerüst ziemlich deutlich. Im Parenchym keine Tumorbilder, dagegen massenhaft melanotisches Pigment.

Niere: In der Fettkapsel beider Nieren sieht man eine Unmenge von durchschnittlich erbsengroßen, schwarzen Knoten. Die fibröse Kapsel läßt sich gut abziehen. Oberfläche der Niere ist glatt. An ganz vereinzelten Stellen sieht man einzelne hanfkorngroße, in den oberflächlichen Teilen der Rinde gelagerte, schwarze Knötchen, während die Markschicht frei ist. Die Rinde hat braungelbe Farbe, deutliche Zeichnung und eine Breite von 8 mm. Konsistenz ziemlich fest. Im Nierenbecken sieht man dagegen wieder zahlreiche hanfkorn- bis erbsengroße, zerfleißliche, schwarze Geschwülstchen, die bis dicht an die Papillarspitzen heranreichen, auf die sie jedoch nirgends übergewachsen sind.

Die Nebennieren fallen beiderseits durch ihre erhebliche Vergrößerung auf. Messung 7 : 4½ : 1½ cm. Oberfläche höckrig. An der Schnittfläche sieht man das ganze Mark und den größten Teil der Rindenschicht ersetzt durch kugelige schwarze, weiche Geschwulstmassen, die auf Druck eine schwärzliche Brühe hervortreten lassen. Nur an einzelnen Stellen ist deutlich zu erkennen, daß über diese Tumormasse hinweg noch ein schmaler Streifen von Rindsubstanz zieht.

Das Netz ist ziemlich fettarm; in ihm finden sich ziemlich zahlreiche, kirschkerngroße, oft traubenartig ansitzende, schwarze Tumoren.

Der Darm ist angefüllt mit reichlichen, gallig gefärbten, breiigen Kotmassen. In den Appendices epiploicae sieht man ziemlich reichliche, bis haselnußgroße, gestielte, schwarze, weiche Geschwülste. Die Serosa glatt, spiegelnd. Die Schleimhaut hat rosarote Farbe, in ihr treten offenbar in der Submukosa liegende schwarze, stecknadelkopf- bis erbsengroße Knötchen hervor, die vom Duodenum nach dem Ileum zu an Zahl und Größe zunehmen. Auch im Dickdarm finden sich vereinzelt derartige Tumoren. Die Lymphknötchen im unteren Ileum stark angeschwollen.

Das Bindegewebe und Fettgewebe der Beckenorgane ist ebenfalls ziemlich reichlich durchsetzt mit Geschwülstchen von der beschriebenen Beschaffenheit. In den Prostatavenen finden sich graurote, geschichtete, festsitzende Blutgerinnsel. An der Porta hepatis liegen stark vergrößerte bis walnußgroße, schwarze Lymphdrüsen, die die Vena portae etwas komprimieren. Dieselben haben ebenso wie die peripankreatischen Lymphdrüsen pralle Konsistenz und lassen beim Einschneiden eine dickflüssige schwarze Masse vortreten. Lumen der Pfortader ist frei, desgleichen das der großen Gallengänge. Im kleinen Netz ebenso wie im Mesenterium massenhaft schwarze, ziemlich feste Knoten. Die Magenschleimhaut ist gefeldert, von grünroter Farbe. Am Pylorusteil tritt in ihr ein kleines, schwarzes, linsengroßes Knötchen hervor.

Das Gewebe um das Pankreas sowie das Pankreasparenchym ist durchsetzt von auffallend zahlreichen, schwarzen bis erbsengroßen Geschwülstchen. Das Parenchym selbst hat grau-rötliches Aussehen, ziemlich feste Konsistenz. Maße 16 : 4 : 1 cm.

Leber 31 : 24 : 13 cm. An der Oberfläche sieht man sehr zahlreiche, grobe, höckrige Knoten von schwarzer Farbe, deren Mittelpunkt oft nabelartig eingezogen ist. An der Schnittfläche ist das ganze Parenchym, ganz besonders jedoch der zentrale Lappen durchsetzt von hanfkorn- bis aprikosengroßen, scharf abgegrenzten schwarzen Knoten, die über die Schnittfläche prominieren, zum Teil feste Konsistenz haben, zum Teil in den zentralen Partien erweicht sind. Das dazwischenliegende Parenchym hat hellbraune Farbe, Läppchenzeichnung gut, und ist um die großen Knoten herum deutlich konzentrisch geschichtet. Je nachdem sieht man einzelne umschriebene Partien, die durch ihre dunkelrote Farbe auffallen. Gewicht der Leber 3750 g.

Hoden: In dem Gewebe der Hoden finden sich nahe dem Mediastinum mehrere bis hanfkorn-große, schwarze Knoten. Ebensolche in dem, den linken Samenstrang begleitenden Bindegewebe.

Schädelhöhle: Bei Abnahme des Schädeldaches zeigt sich, daß sowohl in der Galea wie im Schädeldach zahlreiche schwarze Knoten sich finden, die außerordentlich erweicht sind, so daß beim Ablösen ein dicker, schwarzer Brei austritt. An der Schnittfläche des Schädeldaches ist zu erkennen, daß sie hauptsächlich in der Diploe des Schädeldaches liegen und Markstückgröße erreichen. Auch in der Dura wie in den Knochen des Schädeldaches sieht man zahlreiche derartige kleine Tumoren. Die Dura ist an der Innenseite links von einer abziehbaren, teils graugelben, teils dunkelroten Haut bedeckt. In der Leptomeninx und der Gehirnsubstanz, namentlich im Corpus striatum, lassen sich ebenfalls kleine schwarze Geschwülstchen in mäßiger Zahl feststellen.

Knochensystem: In den Rippen, ganz besonders aber im Oberschenkelknochen, ist das Mark übersät mit schwarzen, erweichten Geschwulstmassen, die in Knoten von durchschnittlich Erbsengröße dicht zusammenliegen.

Die Halswirbelsäule, an der das prävertebrale Gewebe eine diffuse schwarze Verfärbung aufweist, zeigt auf einem Medianschnitt durch die Wirbelkörper ein fast homogenes schwarzes Aussehen. Die Wirbelkörper sind stellenweise erweicht und leicht mit dem Finger zerdrückbar. Der vordere Abschnitt des Keilbeinkörpers ist auch schwarz gefärbt.

Auch die Schleimhaut der rechten Oberkieferhöhle ist von schwarzen kleinen Knötchen durchsetzt.

Nach diesen Befunden lautete die pathologisch-anatomische Diagnose:

Melanosarkom (operiert) an der Hinterkopfseite. Multiple Metastase in der Haut, in sämtlichen Lymphdrüsen, in den Knochen, im Herzen, in den serösen Häuten, im Gehirn in der Thymoidea, in den Nebennieren, in der Leber, spärlich in den Nieren und in den Hoden, im Magen- und Darmkanal, im Netz, im Pankreas, im Mesenterium und in dem Beckenbindegewebe. Mäßiger, allgemeiner Höhlenhydrops.

Lungenödem. Thrombose der rechten Vena femoralis. Ödem des rechten Beines. Pachymeningitis haemorrhagica interna. Dunkelbraune Verfärbung der Milz.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden von fast allen Organen, die größere oder kleinere Metastasen des Melanoms enthielten, mehrere Stücke entnommen. Außerdem wurden Stücke der Milz und des in der Vena femoralis befindlichen Thrombus untersucht.

Die eine Hälfte des Materials wurde in 4 prozentiger Formalinlösung, die andere in absolutem Alkohol fixiert und gehärtet. Das in Formalin fixierte Material wurde nach gründlicher Wässerung teils zu Gefrierschnitten verarbeitet, teils in Paraffin eingebettet. Das in absolutem Alkohol fixierte Material wurde in Paraffin oder Zelloidin eingebettet.

Die Knochen wurden, so weit sie mit Formalin vorfixiert waren, in 5 prozentiger Formolsalpetersäure, der andere Teil in 5 prozentiger wässriger Salpetersäure unter häufigem Wechseln

der Flüssigkeit entkalkt. Nach gründlichem Wässern wurde das Material teils zu Gefrierschnitten verarbeitet, teils in Paraffin bzw. Zelloidin eingebettet.

An Färbung wurden angewandt: Hämalaun, Hämatoxyl-Eosin, van Gieson, Sudan III.

Außerdem wurden bei dem in Alkohol fixierten Material noch folgende Färbungen benutzt: Weigertsche Elastika, Löfflersches Methylenblau, Pyronin-Methylgrün nach Pappenheim - Unna, Perls Berlinerblau-Reaktion, Schwefelammonium, Methode von Quincke, und Nischimura sche kombinierte Methode. Bei Anwendung der Nischimura schen Methode wird die Eisenreaktion viel deutlicher als bei der Perlschen Methode, aber das Gewebe schrumpft auch etwas mehr.

Ferner benutzte ich zur Unterscheidung von Melanin, Hämosiderin, Hämatoidin und Kohle die Unna sche Färbung mit polychromem Methylenblau, Säure, Alkalien und 1—2 prozentiger Silbernitratlösung.

### Allgemeine Beschreibung der Geschwulst und Geschwulstzellen.

Der Bau der metastatischen Knoten jedes Organs hat im großen und ganzen fast ähnliche Struktur, die ich hier zusammen beschreiben kann.

Die Tumoren sind in der Regel gegen ihre Nachbarschaft ziemlich scharf begrenzt und mit bald zarten, bald dicken Bindegewebsfasern umhüllt. Diese metastatischen Knoten haben alle eine rundliche oder elliptische Gestalt. Von der äußeren Hülle treten bindegewebige Septa in die Tumormasse hinein. Den Bindegewebsfasern der Septa sind elastische Fäserchen beigemengt, aber man kann sie nicht zwischen den einzelnen Tumorzellen nachweisen, wie Rennnas gefunden haben will, der diese seine Befunde als ein Zeichen der bindegewebigen Abstammung des Melanoms auffaßt.

Infolge der Septa zeigen die Tumoren alveolären Bau. Alle diese Alveolen sind aus pigmentierten und unpigmentierten Bestandteilen zusammengesetzt. An manchen Stellen ist dieser alveolare Aufbau außerordentlich deutlich zu sehen, während er an anderen Stellen durch das überreich vorhandene Pigment etwas verdeckt ist. Im Gegenteil zeigen die Septa, die zwischen pigmentlosen oder pigmentarmen Alveolen vorhanden sind, sich durch reichliche Pigmentbeimischung auffallend deutlich.

Der Tumor selbst ist arm an Blutgefäßen. Blutungen in der Geschwulst kann man nur sehr selten beobachten, dagegen sind Nekrosen sehr häufig vorhanden.

Die Geschwulstzellen sind im allgemeinen groß und verschieden gestaltet. Die Zellen unterscheiden sich nicht nur nach Größe, Gestalt und Pigmentgehalt, sondern auch durch den feineren Bau und die Größe des Kernes sowie durch Gestalt, Zahl und Reichtum an Nukleolen.

Die Form der Zellen ist verschieden, und zwar bald spindelförmig, bald rundlich, sternförmig oder ganz unregelmäßig polygonal. Die kleinsten Zellen haben die Größe großer Lymphozyten, die größten sind 8—10 mal so groß wie die Megakaryozyten des Knochenmarks. Wo die Substanz des Organs sehr derb ist oder wo die Zellen des Tumors an unnachgiebiges Gewebe stoßen, sind sie dicht gedrängt und meist klein. Auch fehlen in einem solchen Tumor an den lockeren Partien die großen polymorphen oder sternförmigen Zellen nicht. In weichem und nachgiebigem Gewebe haben die Zellen verschiedene Gestalt und Größe (Gehirn, Leber, Lunge und Darm). An der Nebenniere konnte ich alle Formen von Geschwulstzellen von Leukozytentgröße bis zu enormen Riesenzellen konstatieren. Besonders treten hier viele ganz große Zellen in isolierten Gruppen auf, die ein ausgezeichnetes Material für das Studium der Zellstruktur und ihrer Veränderungen bieten.

Die Zellen der kleinsten Metastasen sind oft teils außerordentlich groß, teils sehr klein.

Was Form, Größe und Zahl der Kerne anbelangt, so haben die kleinen rundlichen Zellen einen kugeligen Kern, die Spindelzellen einen rundlichen oder ovalen. Der Kern der großen poly-

morphismen Zellen ist meist kugelig oder oval, aber häufig unregelmäßig gestaltet. Im allgemeinen entspricht die Größe des Kerns der der zugehörigen Zelle.

Es gibt aber viele Ausnahmen, da die großen Zellen mitunter einen verhältnismäßig kleinen Kern besitzen oder auch ein großer Kern fast den ganzen Zelleib ausfüllt. Die Zahl der Kerne einer Zelle schwankt zwischen 1—4. Solche polynukleäre Zellen sieht man nicht selten unter den spindelförmigen Zellen, aber besonders häufig sind die beschriebenen Riesenzellen vielkernig. Der Kern ist meist blasig, manchmal teils chromatinreich und dicht, teils chromatinarm und locker. Das Chromatin zeigt häufig eine weitmaschig netzförmige oder radartige Anordnung. Kerne enthalten ein oder mehrere kugelige, helle Hohlräume und das Chromatin ist um den vakuolentartigen Hohlraum herum nur noch als ganz schmaler Streifen vorhanden. Der Kern der Spindelzellen besitzt meist ein rundliches Kernkörperchen in einer Zelle. Im Kern der Riesenzellen zählte ich 5 Nukleolen. Häufiger sieht man auch Kernkörperchen von gelapptem oder halbmondförmigem Bau, welche letzteren Formen haubenförmig den Vakuolen anliegen.

Der unveränderte Zelleib färbt sich durch Hämatoxylin blaß violett und durch Pyronin blaßrot. Nimmt das Pigment zu, so färbt sich das Protoplasma nicht mehr.

Färbbarkeit und Größe der Kerne ist außerordentlich verschieden sowohl bei den pigmentierten wie bei den unpigmentierten Geschwulstzellen.

Betrachten wir zuerst die letzteren, so finden wir bald sehr große Kerne mit reichlicher, ja sogar übermäßig stark entwickelter Chromatinsubstanz, bald sehen wir in Zellen von gleicher Größe kleine und chromatinarme Kerne. Nicht selten finden sich in diesen unpigmentierten Zellen auch Kerne, die aufgequollen und von Vakuolen durchsetzt sind. Ebensowenig wie bei den unpigmentierten Zellen zeigt sich bei den pigmentierten ein regelmäßiges Verhältnis zwischen Größe von Zelleib und Kern, oder, eine deutliche Abhängigkeit von Pigmentmenge des Zelleibes und Chromatinreichtum des Kerns.

Fein diffus pigmentierte oder grobkörnig gleichmäßig stark gefärbte Zellen zeigen natürlich teils intensiv färbbare, bald große, bald kleine Kerne, teils ganz blasse oder von Vakuolen durchsetzte Kerne von verschiedenster Größe.

In ganz tief pigmentierten Zellen sieht man nicht selten sehr chromatinreiche Kerne, die dann in der Regel verhältnismäßig klein sind.

Die Kernkörperchen färben sich immer sehr intensiv, nur werden sie beim Altern der Zelle durch grobe Pigmentkörner verdeckt. Trotz der starken Pigmentierung färbt das Kernkörperchen sich sehr häufig noch intensiv, wenn das Kernchromatin schon fast vollständig verschwunden ist.

Wenn der Zelleib zerfällt, werden die Pigmentschollen und Kerne frei. Sehr oft sieht man zwischen freien Pigmentschollen einen isolierten Kern. In solchen Fällen fällt öfter ein mit Pyronin rot färbbares Kernkörperchen ins Auge. Aber bei genauer Beobachtung sieht man noch einen blaß gefärbten, schmalen Chromatinsaum um das Kernkörperchen oder ein punktförmiges Chromatinkügelchen, gleichsam als Anhang des Kernkörperchens.

Das *P i g m e n t* tritt in verschiedenen, hellbraunen bis tiefschwarzen Farbtönen auf. Es liegt teils frei, teils in Zellen eingeschlossen, und es ist sowohl in Form feiner stäubchenförmiger Körnchen, wie in Form großer kompakter Schollen vorhanden. Die freien Pigmentmassen liegen bald zu rundlichen, elliptischen, spindeligen oder unregelmäßigen Klumpen zwischen den Zellen, bald als einzelne Körner. Das in den Zellen eingeschlossene Pigment hat je nach Quantität und Lokalität ein verschiedenes Aussehen. Das Pigment ist häufig staubförmig um den Kern herum zerstreut. Wenn feines Pigment gleichmäßig im ganzen Zelleib vorhanden ist, werden Ausläufer an der Zelle sichtbar, so daß solche Zellen den „*Chromatophoren*“ *R i b b e r t s* gleichen.

Aber in den stark pigmentierten Zellen ist das Pigment in der Regel grobkörnig und der Zellkern durch reichliche Pigmentation nur schwer nachweisbar. Schließlich ist die Zellstruktur infolge der Pigmentanhäufung überhaupt nicht mehr zu erkennen. Die Zelle verändert durch Pigmentation auch ihre Gestalt. Stark pigmentierte Zellen verkürzen ihre Ausläufer und runden

sich ab und zeigen elliptische oder ovale Gestalt. So werden solche Zellen freien Pigmenthaufen ähnlich.

Sehr häufig ist das Pigment außerdem an einer Stelle des Zelleibs lokalisiert, eine Erscheinung, die besonders an den großen, polymorphen Zellen, seltener an kleinen Spindelzellen zu beobachten ist. Das feine Pigment ist manchmal an einzelnen Stellen lokalisiert und kondensiert, so daß es als kugelige, grobkörnige, fremdkörperartige Zelleinschlüsse von wechselnder Größe und Zahl im Zelleib oder in dessen Fortsatz liegt.

Betrachtet man derartige Zellen, z. B. in dem Nebennierenpräparat, so wird man beobachten können, daß diese zirkumskripten Pigmenthaufen oder -kügelchen allmählich nach der Peripherie des Zelleibes getrieben werden, um schließlich infolge Zerreißung des Zelleibes ausgestoßen zu werden.

Ich beobachtete an mehreren Zellen folgende interessante Erscheinung. Solche durch Kondensation des Pigments entstandene Pigmentanhäufung wird bis zur äußersten Peripherie des Zelleibes vorgeschoben. Das Pigment tritt nicht selten in Form größerer Körner, aus denen die Kugel ja zusammengesetzt ist, aus einer Öffnung, wie die Körner bei einer Sanduhr, heraus. Daher findet man dann zwischen den pigmentierten Zellen außer größeren Pigmentklumpen auch kleinere Pigmentkörner, die reichlich die Größe eines Erythrozyten besitzen.

Die Lagerung des Pigments und seine Menge ist sehr verschieden. Sehr häufig sind die Zellen in der Umgebung des Stromas und an der Peripherie pigmentiert, nicht selten findet man aber auch die im Zentrum der Geschwulstalveolen liegenden Zellen pigmentiert. An anderen Stellen ist die Pigmentation ganz bunt und unregelmäßig. Während manche Alveolen aus ganz wenig pigmentierten Zellen zusammengesetzt sind, sind an anderen Stellen alle Zellen stark pigmentiert. In meinem Fall konnte ich bei genauerster Untersuchung keine Alveolen mit vollkommen pigmentlosen Zellen finden. In den ganz ungefärbt ausschenden Teilen fand ich doch immer noch fein pigmentierte Zellen spärlich zwischen den ungefärbten liegen. Die stark pigmentierten Zellen lassen sich in zwei Klassen trennen. In dem einen Fall wird die Pigmentierung durch starke Pigmentation der in den lebenden Zellen produzierten, rundlichen, elliptischen, manchmal unregelmäßig gestalteten, grobkörnigen Pigmentschollen hervorgebracht, während in dem anderen Fall die feinkörnigen Pigmente diffus die ganzen Alveolen erfüllen.

Bei Nekrose tritt eine diffuse Pigmentierung der Tumorteile auf, gleichgültig, ob sie vorher pigmentiert oder nicht pigmentiert waren. Anfangs haben die Zellen noch deutliche Konturen. Der Zelleib ist diffus staubförmig pigmentiert, der Zellkern ist nicht mehr zu sehen. Hat die Zelle ihre Konturen vollständig verloren, so werden die feinen Pigmente diffus zerstreut. Die vor der Nekrose in oder außer der Zelle vorhandenen Pigmentschollen und -körner fallen als solche in der diffus gefärbten Pigmentanhäufung durch ihre klumpige Gestaltung auf. Solche nekrotische Stellen sind meist auffallend stark pigmentiert. Am lebenden Tumorgewebe kann man so gleichmäßig diffuse, tiefschwarze Stellen nicht finden. Diese bei der Zellnekrose entstandenen feinen Pigmente werden allmählich resorbiert und nur die groben Pigmentmassen bleiben länger zurück.

Was das Wachstum der metastatischen Geschwulstknoten anbetrifft, so lassen sich zwei verschiedene Formen unterscheiden, einmal ein konzentrisches Wachstum, dann ein Wachstum durch embolische Verschleppung von Tumorzellen.

Betrachten wir zunächst die erstere Form, so finden wir neben deutlich begrenzten Knoten, die einen deutlichen Druck auf das umgebende Parenchym ausgeübt haben, so daß dieses nicht selten konzentrisch um den Tumor geschichtet erscheint, viel häufiger Metastasen, die unscharf begrenzte Ausläufer in das benachbarte Organgewebe hineinschicken. Durch dieses Weiterwachsen des Tumors wird allmählich das Parenchym zerstört und nur etwa vorhandenes, faseriges Gewebe und Blutgefäße erhalten sich länger. Diese Reste des ursprünglichen Organs scheinen in der Hauptsache das Stroma der Geschwulstknoten auszumachen.

Besonders gut läßt sich dies Verhältnis da erkennen, wo, wie in der Lunge, reichlich elastische

Fasern in typischer Anordnung vorhanden sind, die man dann deutlich als Stroma in der Geschwulst wiederfindet.

Wenn ganze Läppchen eines drüsigen Organs durch Tumorgewebe ersetzt sind, pflegt sich bald um diese eine mehr oder weniger starke, oft recht mächtige Hülle von kollagenem Bindegewebe auszubilden.

Gerade in der Umgebung solcher bindegewebig abgekapselten Tumorknoten sieht man recht häufig die zweite Form des Geschwulstwachstums. Man findet nämlich recht häufig in den dem Tumor benachbarten Blutgefäßen Geschwulstzellen, die meist mehr oder weniger pigmentiert sind. Im vorliegenden Fall waren absolut pigmentfreie Zellen in den Gefäßen sehr wenig zu finden. Die Menge der im Blut schwimmenden Zellen ist sehr wechselnd. Bald liegen nur einzelne verstreute Tumorzellen zwischen den Blutkörperchen, bald liegen sie zu Haufen angeordnet, ja nicht selten sind die Melanomzellen so zahlreich, daß sie das Gefäß verstopfen und unter Umständen sogar keulenförmig erweitern. Besonders häufig sieht man derartige Bilder in Lunge und Leber.

Zwischen den im Blut der Gefäße liegenden Geschwulstzellen findet man nicht selten große, unregelmäßige Pigmentschollen. In den weiter vom Tumor entfernten Blutgefäßen der verschiedensten Organe sieht man bei genauerer Durchforschung im Blut reichlich Pigment, das teils in Form feiner Granula, teils in Form großer unregelmäßiger Pigmentkörper und -klumpen vorhanden ist.

Im Parenchym findet man in der Umgebung der Gefäße häufig feine und grobe Pigmentkörper.

Diese Pigmente geben, obwohl sie im Blut bzw. in nächster Nähe der Blutgefäße liegen, keine Eisenreaktion; in Milz, Leber und Knochenmark trifft dies wenigstens für einen großen Teil des hier vorhandenen Pigmentes zu. Sonst läßt sich weder in den Tumoren selbst, noch in ihrem Kapseln eisenhaltiges Pigment nachweisen. Eine Ausnahme hiervon machen nur die Leber- und Knochenmarkmetastasen, die deswegen noch genauer beschrieben werden sollen.

Wie schon betont, findet man im Leberparenchym neben echtem Melanin auch eisenhaltiges klumpiges, braunes Pigment. Beide Pigmentarten liegen als rundliche oder unregelmäßige Klumpen, entweder frei im Gewebe, oder, das ist das häufigste, sie sind als feinere oder gröbere Granula in Zellen eingeschlossen.

Während die Leberzellen nur feinkörniges, eisenhaltiges Pigment besonders an der Peripherie der Läppchen enthalten, finden sich in den Kupfferischen Sternzellen und in Rundzellen, die als kleine Infiltrate besonders in Leberkapillaren liegen, entweder nur Melanin oder Melanin und eisenhaltiges Pigment.

Da, wo zwischen Geschwulstknoten nur noch kleine Reste von Leberparenchym übrig sind, zeigen diese eine deutliche Verminderung des in ihnen befindlichen eisenhaltigen Pigments, das gilt sowohl für die Leberzellen, wie für die Kupfferischen Sternzellen, aber letztere enthalten an diesen Stellen so viel Melanin, daß sie den Geschwulstzellen äußerst ähnlich werden. Nur das zwischen den Melaninkörnern in den Kupfferischen Sternzellen vorhandene eisenhaltige Pigment läßt sich sicher von den Melanomzellen unterscheiden.

Das Knochenmark zeigt makroskopisch und mikroskopisch Verhältnisse, die von den bei den übrigen Organen beobachteten in mancher Beziehung abweichen.

Es wurden Stücke des Wirbel- und Keilbeinkörpers, sowie Stücke aus Kopf und Schaft des Oberschenkels mikroskopisch untersucht.

Während man im Oberschenkelmark deutlich gleich nach der Sektion Tumorknoten sehen konnte, hatten die durchsägten Wirbel- und Keilbeinkörper ein vollkommen gleichmäßig schwarzes Aussehen, so daß an eine diffuse Infiltration des Markes gedacht wurde. Offenbar handelte es sich hier aber nur um Melaninpigment, das durch das Sägen auf der Schnittfläche verschmiert war, denn nach der Fixierung in Formalin ließen sich auch hier deutliche, bald blaß, bald schwarz gefärbte Knoten erkennen. Ich erwähne diesen Umstand, weil von anderer Seite schon häufiger

eine solche gleichmäßige schwarze Färbung des Knochenmarks beschrieben worden ist und es sich möglicherweise auch in einem Teil dieser Fälle um ein Kunstprodukt gehandelt haben kann.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigten die Melanomknoten selbst im allgemeinen ein Verhalten, das im allgemeinen Teil beschrieben wurde.

Im Gegensatz zu den Metastasen in anderen Organen sind aber die hier gelegenen ungewöhnlich blutreich und man kann sehr häufig Hämorrhagien sehen, durch die das Tumorgewebe nekrotisiert wird.

Aber auch ohne diese Blutung finden sich ausgedehnte Nekrosen, deren Entstehung wohl so zu denken ist, daß bei dem schnellen Wachstum der Geschwulst und der Unnachgiebigkeit der umgebenden Knochensubstanz die Ernährung bald allzu mangelhaft wird.

An den Knochenbälkchen lassen sich Einschmelzungsprozesse, wie man sie so häufig bei anderen Marktumoren beobachten kann, nicht auffinden.

Das Mark selbst wird in dem Wirbelkörper durch die Metastasen fast völlig ersetzt, so daß nur ein schmaler Saum davon übrig bleibt.

Das im schwarz gefärbten Teil der Spongiosa zurückgebliebene Mark hat den Typus des lymphoiden Marks. Fetthaltige Zellen sind kaum nachweisbar. Markzellen und Lymphozyten liegen ohne bestimmte Anordnung dicht aneinander, dazwischen finden sich zahlreiche Megakaryozyten und überall feinere und gröbere Melaninkörper.

Da, wo sich ein allmähliches Fortwachsen des Tumors ins Mark findet, ist dieses stark verändert und enthält neben pigmentierten Tumorzellen freie große, grobkörnige Melaninkugeln. Im übrigen ist das Mark dann meist zellarm und gefäßreich. Überall im Mark finden sich hier reichlich fein pigmentierte, sternförmige Retikulumzellen und andere rundliche Pigmentzellen, die vielleicht den Markzellen entsprechen.

Enthalten diese Zellen viel Pigment, so sind sie morphologisch von den pigmentierten Tumorzellen nicht zu unterscheiden.

Auch in den Knochenmarkmetastasen enthalten die Tumorzellen selbst keine Spur von eisenhaltigem Pigment. Überall da jedoch, wo Knochenmark auch nur in geringster Menge vorhanden ist, enthält es reichlich Eisenreaktion gebendes Pigment.

Im ganzen Mark verteilt finden sich pigmenthaltige Zellen, die sowohl Eisen- wie Melaninpigmente enthalten. Nur da, wo die Zellen wenig Pigment enthalten, läßt sich mit einiger Sicherheit die Art dieser Zellen erkennen. Es handelt sich fast in gleicher Menge, so weit es bei der im allgemeinen starken Pigmentierung möglich ist, ebenso oft um Retikulum- wie um Markzellen. Je stärker das Mark durch die Geschwulst verändert ist, um so weniger Eisenpigment enthält es.

Die pigmentierten Zellen haben an solchen Stellen so viel Melaninpigment und so wenig Eisenpigment, daß sie von den Melanomzellen, wenn sie zwischen ihnen liegen, kaum zu unterscheiden sind. An der Peripherie der schärfer begrenzten Tumoren finden sich gleichfalls häufig eisenhaltige Pigmentzellen, doch sind diesen Zellen ausnahmslos auch pigmentlose Markzellen beigemischt, so daß es in höchstem Maße wahrscheinlich ist, daß auch diese eisenpigmenthaltigen Zellen den Retikulumzellen und Markzellen zuzurechnen sind.

Fanden wir im Knochenmark reichlich eisenhaltige Pigmente, so fehlen diese in der nun zu beschreibenden Niere völlig.

Obwohl nur in der Rinde einige kleine Melanomknoten liegen, die in keiner Weise von dem üblichen Bilde abweichen, finden sich in der Niere sehr reichlich melanotische Pigmente.

Betrachten wir zuerst die Glomeruli, so sehen wir hier und da in ihnen Pigmentklumpen ganz vereinzelt, auch stark pigmentierte, offenbar ausgereifte Tumorzellen.

Die Glomerulusepithelien zeigen nirgends Veränderungen. Während ein Teil der Harnkanälchen ganz normale Verhältnisse aufweist, zeigt die Mehrzahl der Epithelien der geraden und gewundenen Harnkanälchen eine diffuse schwarzbraune Färbung. Diese Zellen haben zwar gut färbbare Kerne, aber ihr Leib ist stark gequollen, fein pigmentiert und mit ganz feinen, schwärzlich-braunen Stäubchen gleichmäßig durchsetzt. Je stärker eine Zelle gequollen und granuliert

ist, um so dunkler ist sie pigmentiert, während die nicht gequollenen Epithelien gar kein Pigment enthalten. Auch fand sich nirgends, abgesehen von diesen Harnkanälchenepithelien, irgendwo eine ähnliche Färbung an den Zellen in der Niere.

An einigen Stellen in der Rinde finden sich stark erweiterte Tubuli contorti, die eine homogene schwarzbraune Masse enthalten. Die Epithelien dieser Kanälchen sind etwas niedriger als die der inhaltlosen Kanälchen, doch zeigen sonst weder Zelleib noch Kern irgend etwas Abnormes. Möglicherweise handelt es sich um Rückstauung melanotischen, eiweißhaltigen Harns.

In der Umgebung der geraden Harnkanälchen finden sich feine und grobe Pigmentkörner, wie man sie nicht selten auch zwischen den Nierenepithelien oder in den Nierenkanälchen sieht. Auch in den Nierenkapillaren liegt häufig freies Pigment, während nur ganz vereinzelte pigmenthaltige und pigmentfreie Tumorzellen in ihnen entdeckt wurden.

Alle diese Pigmente geben typische Melaninreaktion, nirgends fiel die Reaktion für Eisenpigment positiv aus.

Waren in den bisher beschriebenen Präparaten immer Tumormetastasen nachweisbar, so finden sich in der Milz nur Pigmente und vereinzelte Tumorzellen in Gefäßen.

Das ganze Parenchym zeigt fast gleichmäßig kleine Pigmentanhäufungen, die in der Pulpa besonders in nächster Umgebung der Trabekel und Gefäße liegen.

Diese Pigmente sind bald heller, bald mehr dunkelbraun, ganz unregelmäßig geformt und treten teils als grobe Klumpen, teils als feine Körner auf.

Die mikrochemische Untersuchung zeigt, daß es sich um eisenhaltiges und eisenfreies Pigment handelt. Bei der Eisenreaktionsmethode treten die eisenhaltigen Pigmente sehr auffallend zutage, so daß es scheint, als ob sie zahlreicher vorhanden seien, als die eisenfreien. Färbt man jedoch mit Unnas polychromem Methylenblau, so treten überall smaragdgrün gefärbte Melaninkörper reichlich hervor. Es scheint demnach, als ob beide Pigmentarten in ziemlich gleicher Menge vorhanden wären.

Im allgemeinen findet sich eisenhaltiges Pigment und Melanin gemischt, hier und da sieht man aber auch beide Formen mehr isoliert.

Was die Lagerung des Pigmentes anbetrifft, so findet man beide Arten bald als feinere und gröbere Körner frei in der Pulpa, besonders in der Umgebung der Trabekel, bald ist es an Zellen gebunden, die in der Hauptsache Pulpazellen zu sein scheinen.

Die Gefäßendothelien enthalten nirgends Pigment. An einer Stelle großer Milzarterien fand ich große pigmentierte Geschwulstzellen.

Da die Frage interessierte, ob auch in dem in der rechten Vena femoralis befindlichen Thrombus Melanomzellen oder Melaninpigmente nachweisbar seien, so wurde auch er der mikroskopischen Untersuchung unterzogen.

Es fanden sich in dem Thrombus, der die typische Zusammensetzung eines gemischten Thrombus hat, nirgends Geschwulstzellen, dagegen verschiedentlich grobe und feine Pigmentkörner, die sich mikrochemisch als Melanin erwiesen und nicht an Zellen gebunden waren. Eisenhaltiges Pigment ließ sich nirgends nachweisen.

Sehen wir nach dieser Beschreibung der mikroskopischen Befunde, ob der vorliegende Fall etwas zur Beantwortung der eingangs aufgestellten Fragen beitragen kann und suchen wir zuerst festzustellen, welche Veränderungen die Melanomzellen beim Wachstum und beim Stoffumsatz bzw. der Pigmentbildung zeigen.

In ein und derselben Metastase fanden sich Tumorzellen der verschiedensten Größe und Form, teils pigmenthaltig, teils völlig ungefärbt.

Rössle hat versucht, einen genetischen Zusammenhang zwischen diesen so verschiedenen bei allen Melanomen vorkommenden Zellarten herauszufinden. Er meint, die kleinen leukozytenähnlichen Zellen wachsen allmählich zu Sarkom-

zellen heran. In diesem reifen Zustand teilen die Zellen sich. Unter Pigmentation des Zelleibs nimmt die Größe zu. Die reife pigmentierte Zelle entspricht dann der „Chromatophorenzelle“ R i b b e r t s. Bei noch stärkerer Pigmentierung nimmt die Größe des Zelleibs wieder ab und die Form wird spindelförmig und schließlich rundlich, während das Pigment in groben Schollen auftritt.

Nach dem, was ich im vorliegenden Fall beobachtete, kann jede Zelle, abgesehen von dem Wachstums- und Pigmentationsvorgange, aus äußeren Gründen die verschiedenste Größe und Form annehmen. Neben ganz großen, gefärbten und ungefärbten Zellen fanden sich an den verschiedensten Stellen auch ganz kleine pigmentierte und unpigmentierte Zellen. Die kleinen Zellen waren nun aber durchaus nicht immer etwa junge Stadien, sondern es fanden sich z. B. in einem Knoten des Hodens teils pigmentierte, teils unpigmentierte in ähnlicher Form und Größe. Andererseits bestanden die jüngsten Knötchen im Darm und Gehirn fast ausschließlich aus großen, ungefärbten und gefärbten Zellen. Ich fand nicht nur in mittelgroßen Zellen, sondern auch in kolossal großen unpigmentierten, polymorphen Zellen in Nebennierenpräparaten schöne mitotische Teilungsfiguren. Also dürfte die Ansicht, daß Größe und Form der Geschwulstzellen in innerem Zusammenhang mit der Pigmentierung und der Reifung stehen, kaum allgemeine Gültigkeit beanspruchen, d. h. dürften die Zellen der verschiedensten Größe reifen und pigmentieren.

Über die Art der Pigmentproduktion in den Melanomzellen sind sehr verschiedene Hypothesen aufgestellt worden. So meint R. H e r t w i g , daß die Pigmentierung mit einer Reduktion des Kernchromatins einhergehe. Er beobachtete, daß die Kerne bei fortschreitender Zellpigmentierung allmählich verkleinert wurden. Der H e r t w i g schen Auffassung muß ich nach den vorliegenden Beobachtungen widersprechen, da allzuhäufig stark pigmentierte Zellen mit großen Kernen und wenig Plasma zu sehen waren.

Im allgemeinen aber ist zugegeben, daß die Mehrzahl der stark pigmentierten Zellen blassere Kerne haben, als die wenig pigmentierten, eine Beobachtung, die die Mehrzahl aller Untersucher machte. Nur O p p e n h e i m e r meinte, das umgekehrte Verhältnis konstatieren zu können. R ö s s l e beobachtete bei den stärker pigmentierten Zellen chromatinreiche Kerne mit auffällig großen Nukleolen. Er meint, daß in den jugendlichen Zellen im Melanosarkom aus bestimmten Gründen eine Überproduktion an Nukleolarsubstanz stattfindet und daß das Pigment ein aus dieser, unter bestimmten, näher definierten Verhältnissen gebildetes Kernprodukt ist. Daß diese R ö s s l e sche Ansicht eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich hat, das glaube ich auch aus meinen Beobachtungen entnehmen zu können, fanden sich doch, wie in der allgemeinen Beschreibung mitgeteilt, in sehr vielen Geschwulstzellen auffällig große und zahlreiche, manchmal auch absonderlich gestaltete Kernkörperchen.

Sollte diese R ö s s l e sche Hypothese richtig sein, so müßte man annehmen, daß nicht ganz selten die neue Produktion von Kernchromatin langsamer vor sich

geht, als die Pigmentbildung, denn nicht selten findet man Zellen, die bei geringer staubförmiger Pigmentierung nur blaß gefärbte Kerne haben. Da man ab und zu auch Zellen findet, die dicht, aber nur fein pigmentiert sind, und keinen Kern erkennen lassen, so meint Rössle, daß in solchen Fällen durch übereilte Pigmentierung ein völliger Schwund der Kernsubstanz eingetreten sei.

Diese Erklärung mag für einen Teil dieser Zellen zutreffen, für einen anderen Teil glaube ich aber eine andere Erklärung geben zu können. Ich fand nämlich nicht selten große, häufig spindelförmige Zellen, deren Kern exzentrisch in dem einen, sehr wenig pigmentierten Zellende lag, während der entgegengesetzte Zellpol durch starke, bald feine, bald klumpige Pigmentierung auffiel. Es wäre also auch möglich, daß durch die Schnittführung solche große Zelle getrennt und der pigmentierte, kernfreie Teil allein zur Beobachtung gelangen würde. Solche Zellen mit lokalisierten grobkörnigen Pigmentklumpen konnte Rössle offenbar nicht beobachten, denn er schreibt: „Ni finden sich aber solche Klumpen, ohne daß das übrige Protoplasma ganz erfüllt, sozusagen gesättigt wäre, mit Pigment.“

Gemäß R. Hertwigs Angaben über das Massenverhältnis von Kern und Protoplasma schwankt das Verhältnis zwischen Kern und Zellgröße außerordentlich. So finden sich große, unpigmentierte Zellen mit ganz kleinen, chromatinarmen Kern, der bei eintretender Pigmentierung dann ungewöhnlich schnell abblaßt. Wenn man das Verhältnis zwischen Chromatinreichtum des Kerns und Pigmentgehalt des Zelleibs zueinander in Beziehung setzt, wird man daher immer die von vornherein außerordentlich große Verschiedenheit der Kerne der Melanomzellen beachten müssen.

Was das Wachstum der Melanome infolge von Zellverschleppung anbetrifft, so meint Rössle in Konsequenz seiner früher mitgeteilten Anschauung, daß nur die jungen, farblosen, sich lebhaft teilenden Zellen zu weiterem Wachstum und zu Vermehrung fähig seien, während er diese Fähigkeiten den pigmentierten, seiner Auffassung nach ausgereiften Melanomzellen abspricht. Nun fand Rössle nur ganz selten stärker pigmentierte Geschwulstzellen in den Gefäßen, während ich außerordentlich häufig oft sogar ungewöhnlich stark pigmentierte Zellen im Blut sah, dagegen nur ganz ausnahmsweise nicht oder wenig pigmentierte Zellen. Wenn ich außerdem in Betracht ziehe, daß häufig auch schon die jüngsten und kleinsten Metastasen aus stark pigmentierten Zellen zusammengesetzt waren, so glaube ich, wird man die Möglichkeit, daß auch pigmentierte Zellen noch zu weiterem Wachstum und zu Vermehrung fähig sind, nicht ohne weiteres von der Hand weisen können. Gewiß werden nur die Zellen noch imstande sein, weiter zu wachsen, deren Kern keine degenerative Veränderungen zeigte. Solche Kerne sah ich aber sowohl in schon pigmentierten wie in pigmentfreien Zellen.

Suchen wir nach diesen Erörterungen die Frage zu beantworten, wie das Melanin ins Blut gelangt, so müssen wir von vornherein annehmen, daß die morphologische Untersuchung melanotischer Geschwülste und Organe uns nur wenig fördern kann. Spricht doch fast alles dafür, daß das Melanin von den Geschwulst-

zellen primär als ungefärbte Substanz ausgeschieden wird. Es kann sich daher nur darum handeln, eine Erklärung für das in diesem Fall reichliche Vorhandensein körnigen, braunen Melanins im Blute zu geben.

Ein großer Teil der klumpigen Pigmente im Blut verdankt ohne Zweifel seine Herkunft embolisch verschleppten und zugrunde gegangenen pigmentierten Geschwulstzellen. Ein weiterer Teil könnte als geformtes Pigment ins Blut gelangt sein bei Einbruch nekrotisierter Geschwulstpartien in die Gefäße. Wie oben geschildert, sieht man nun aber auch zwischen lebensfähigen Geschwulstzellen überall freies, häufig klumpiges Pigment. Es wäre daher auch möglich, daß durch Vermittlung der Saftspalten und des Lymphstroms ein Teil dieses Pigmentes in den Blutkreislauf gelangte. Außer diesen Möglichkeiten wäre es auch denkbar, daß durch irgendwelche Fermente im Blut zirkulierendes, gelöstes und ungefärbtes Melanin zur Ausscheidung in Form körnigen braunen Pigmentes gebracht würde. Naturgemäß ist es nicht leicht, im Präparate das fein gekörnte Pigment im Blut aufzufinden. Infolgedessen scheint es mir wichtig und interessant, daß in dem in der V. femoralis befindlichen Thrombus Pigmentklumpen vorhanden sind. Im übrigen fand ich die größte Menge freien, geformten Melanins in den Glomeruli der Niere, wo es bei den engen gewundenen Gefäßchen nicht selten direkt zu einer Verstopfung gekommen war.

Fragen wir uns nun, wie das Melanin wieder aus dem Blutkreislauf verschwindet, so müssen wir auch hierbei das Verhalten des gelösten ungefärbten und des körnigen braunen Pigmentes gesondert betrachten.

Seit langem ist es bekannt, daß der Urin an Melanose leidender Menschen, so lange er sich in der Harnblase befindet oder kurz nach der Entleerung ungefärbt ist und erst nach einiger Zeit beim Stehen an Luft und Licht dunkelbraune Färbung annimmt, eine Veränderung, die auch experimentell durch Zusatz von Oxydationsstoffen augenblicklich herbeigeführt werden kann (Eiselt und Kober).

Sehen wir uns daraufhin die Nieren melanotischer Menschen an, so finden wir in vielen Fällen überhaupt keine Veränderungen, in anderen Fällen finden sich Veränderungen, wie im vorliegenden Falle, d. h. ein größerer Teil der Epithelien, besonders der höher differenzierten, zeigen neben mäßig hochgradigen degenerativen Veränderungen eine diffuse bräunliche Färbung. Interessant war hierbei die Beobachtung, daß, je stärker die Färbung der Zelle war, um so ausgesprochener degenerative Veränderungen bemerkbar wurden.

Es wäre nun einmal möglich, daß das Pigment die Degeneration dieser Zellen veranlaßt hätte. Eine zweite Möglichkeit wäre die, daß die Degeneration der Zellen das Primäre und die Vorbedingung für die Pigmentablagerung wäre. Letztere Möglichkeit hat viel Wahrscheinliches für sich, da mir überhaupt auffiel, wie unverhältnismäßig stark häufig degenerierte Teile pigmentiert waren.

Neben diesen pigmentierten Epithelien, abgesehen von den mit Pigmentklumpen vollgestopften Glomeruli, finden sich in den Nieren nur noch hier und da bräunlich gefärbte Inhaltmassen in den Kanälchen, die vielleicht als pigmentierte

hyaline Zylinder anzusehen sind. Das im Blut vorhandene, gekörnte Pigment kann offenbar durch die Nieren nicht ausgeschieden werden, da ein Hindurchtreten dieser verhältnismäßig groben körperlichen Elemente durch Glomeruli oder Kanälchenwandungen nicht gut denkbar erscheint. Da nun aber sehr häufig Melanin in Körnchen- und Klumpenform ins Blut hineingelangte, mußte allmählich eine kolossale Anreicherung dieser Stoffe im Blut eintreten, wenn nicht die große Menge dieser Stoffe in gewissen Organen abfiltriert und deponiert wurde (Oppenheimer, Nölke und Hense: melanotische Pigmentierung). Diese Organe sind aber in erster Linie die hämatopoetischen Organe, besonders Milz und Knochenmark.

Betrachten wir zuerst die Milz, so sehen wir in sehr zahlreichen Pulpazellen Melaninkörnchen, doch finden wir sie nicht allein in Zellen, sondern immer vergesellschaftet mit Eisenpigmenten. In anderen zelligen Elementen der Milz konnten nie Melaninpigmente entdeckt werden.

Im Knochenmark fanden sich reichlich Melaninpigmente in den Retikulumzellen, ebenso häufig aber in den Markzellen. In beiden Zellarten fand sich auch hier neben dem Melanin Eisenpigment. Ein Unterschied im Pigmentgehalt der näher und entfernter vom Tumor liegenden Retikulum- und Markzellen ließ sich nicht konstatieren, obwohl in der Nachbarschaft des Tumors jedesmal sehr reichlich freies, doch größeres Melaninpigment im Gewebe lag.

Betrachten wir im Anschluß an Milz und Knochenmark das Leberparenchym, so finden wir in den eigentlichen Leberzellen nirgends melanotisches Pigment, sondern nur feine Körnchen eisenhaltigen Farbstoffes. Einzig und allein die Kupfferischen Sternzellen enthalten überall reichlich Melanin, immer aber findet sich in ihnen zugleich auch Eisenpigment. Es gibt zwar noch eine weitere Zellart in der Leber, die Melaninpigment enthält, doch handelt es sich hier um keinen eigentlichen Bestandteil der Leber, sondern um rundliche Zellen von Lymphozytentypus, die vorwiegend in den Leberkapillaren sich befanden.

Über eine eventuelle Aufspeicherung melanotischen Pigmentes in den Lymphdrüsen kann im vorliegenden Fall nichts Bestimmtes gesagt werden, da alle untersuchten Knoten völlig von Tumor durchwuchert waren.

Seit langem ist es bekannt, daß die verschiedensten im Blut suspendierten korpuskulären Elemente in den hämatopoetischen Organen abfiltriert und deponiert werden. Es ist diese Tatsache verschiedentlich auch experimentell erhärtet worden (Hoyle). Es handelt sich nun um die Frage, wird das Melanin in Körnchenform in den hämatopoetischen Organen abfiltriert und aufgespeichert, oder wird es von den Zellen dieser Organe aus der ungefärbten im Blut kreisenden Substanz in den gefärbten Zustand übergeführt.

Vergleicht man die Zellarten, in denen sich Melaninkörper befinden, so muß man konstatieren, daß sie fast ohne Ausnahme als Phagozyten bekannt sind, ja einzelne von ihnen, Milzpulpazellen und Kupfferische Sternzellen besitzen diese Eigenschaften bekanntlich in hervorragendem Maße. Berücksichtigt man

ferner, daß in allen vorher genannten Zellen neben dem Melanin immer auch eisenhaltiges Pigment gefunden wurde, so erscheint es in höchstem Maße wahrscheinlich, daß auch die Melaninkörper durch Phagozytose von diesen Zellen aufgenommen werden. Diese Auffassung würde auch mit den experimentellen Beobachtungen übereinstimmen (Carrot).

In bemerkenswertem Gegensatz zu diesen Zellarten fand ich in den Tumorknoten selbst, trotz sorgfältigster Untersuchung, niemals Eisenreaktion gebendes Pigment. Wo innerhalb der Geschwulstknoten Pigmente Eisenreaktion gaben, ließ eine genaue Beobachtung immer erkennen, daß dies Pigment nicht in den Geschwulstzellen selbst, sondern in Stroma zellen, Wanderzellen oder Parenchymzellen lag. Andere Beobachter haben auch in den Melanomzellen selbst mikrochemisch eisenhaltiges Pigment gefunden, so Vossius, Hamburger, Wallach, Welter, Dubrow u. a. m.

Eine ganze Reihe anderer Beobachter: Perl, Rindfleisch, Harris, Lubarsch, Wiener, Payr und Revenna bemühten sich, aber nur vergeblich, Eisenpigment oft zu finden.

Diese Verschiedenheit in den Befunden ist leider wenig geeignet, eine endgültige Klärung der Frage nach dem Ursprung des Melanins zu geben. Positiver Befund von Eisenpigmenten in den Geschwulstzellen könnte allerdings für einen hämatogenen Ursprung sprechen, wie ja z. B. M. B. Schmidt das Melanin als ein Hämoglobinderivat auffaßt und infolgedessen meint, daß der die Eisenreaktion gebende Teil des Pigments keine zufällige Beimischung von Blutfarbstoff bedeutet, sondern nur den jüngeren Teil des ganzen darstellt, an welchem allein sich noch der Charakter des gesamten Pigmentes als Hämoglobinderivat manifestiert.

Gewiß kann nicht ohne weiteres ein Zusammenhang zwischen Blutfarbstoff und Melanin bestimmt werden, aber abgesehen davon, daß ich ebenso wie viele andere Untersucher niemals auch in den jüngsten Tumorzellen Eisenreaktion gebende Pigmente finden konnte, würde auch der Befund eisenhaltigen Farbstoffs in den Tumorzellen wohl kaum absolut sicher den Zusammenhang zwischen Melanin und Hämoglobin beweisen.

Denn, wenn man bedenkt, wie gefäßreich die melanotischen Geschwülste zu sein pflegen, so kann es nicht wundernehmen, wenn man in ihnen auch Eisenpigment findet, nur ist damit noch nicht gesagt, daß diese Eisenpigmente in näherem Zusammenhang mit dem Melanin stehen, wäre es doch auch möglich, daß diese Eisenpigmente phagozytar von den Tumorzellen aufgenommen werden.

Daß in dem einen Fall in den Tumorzellen Eisenpigment gefunden wurde, im anderen nicht, läßt vielleicht den Schluß zu, daß es sich in diesen Fällen um verschiedenartige Zellelemente, eventuell um Sarkom- oder Karzinomzellen gehandelt habe. Vielleicht handelt es sich in den Fällen, wo Eisenpigment vermißt wurde, um epitheliale melanotische Tumoren, wie im vorliegenden Fall, und es wäre sehr interessant, festzustellen, ob tatsächlich in den Fällen, wo Eisenpigment

gefunden wurde, immer Melanosarkome vorgelegen haben. Für diese Auffassung würde sprechen, daß gerade in den vom Uvealtraktus ausgehenden Melanosarkomen, die doch ausnahmslos zu dem Sarkom zu rechnen sind, sehr häufig eisenhaltige Pigmente gefunden wurden.

### L i t e r a t u r.

- A b e l , J., Bemerkung über die tierischen Melanine und das Hämosiderin. Virch. Arch. Bd. 120, 1890. — Birnbacher, Über Pigmentierung melanotischer Sarkome. Ztbl. f. Augenheilk. 1884. — Carnot, P., Sur les injections de pigment. Compt. rend. soc. biolog. T. 48, 1896. — Demieville, P., Über die Pigmentflecke der Haut. Virch. Arch. Bd. 81, 1880. — Eberth, C. J., Über die embolische Verbreitung der Melanosarkome. Virch. Arch. Bd. 58, 1873. — Eiselt, Die Diagnose des Pigments durch den Urin. Prager Vierteljahrsschr. 3, 1858. — Fischel, Über Beeinflussung und Entwicklung des Pigmentes. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 47, 1896. — Fuchs, E., Das Sarkom des Uvealtractus. Wien 1882. S. 123. — v. Fürth, O., Physiologische und chemische Untersuchungen über melanotische Pigmente. Ztbl. f. allg. Path. Bd. 15, 1904. — Geelmuyden, C., Das Verhalten des Knochenmarks in Krankheiten und die physiologische Funktion desselben. Virch. Arch. Bd. 105. — Gouin, Un cas de Sarcome pigmenté de la cornée. Zieglers Beitr. Bd. 24, 1898. — Gussenbauer, Über Pigmentbildung in melanotischem Sarkom und einfachen Melanomen der Haut. Virch. Arch. Bd. 63, 1875. — Helmann, D., Beiträge zur Kenntnis der Melanine. Ztbl. f. inn. Med. Bd. 23, 1903. — Hansen und Nölke, Ein Fall von multiplen Melanosarkom mit allgemeiner Melanose. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 62, 1899. — Hertwig, R., Wechselverhältnis von Kern und Protoplasma. Sitzungsberichte d. Ges. f. d. Morphologie u. Physiologie in München Bd. 18, 1903. — Hooyer, Zur Histologie des Knochenmarks. Ztbl. f. d. med. Wissensch. 1869. — Hueck, W., Über das Pigment. Zieglers Beitr. Bd. 54. — Jackson, Zur Histologie und Histogenese des Knochenmarks. Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1904. — Kobert, Über Melanin. Wiener Klinik Bd. 27, H. 4, 1901. — Langhans, Th., Beobachtungen über Resorption der Extravasate und Pigmentbildung in denselben. Virch. Arch. Bd. 49, 1870. — Lubarsch, Melanosarkom. Ergebn. d. allg. Path., Abt. 2, 1895. — Minelli, S., Primärer melanotischer Gehirntumor. Virch. Arch. Bd. 183. — Neuberg, Berl. klin. Wschr. 1906, Nr. 26. — Neumann, Das Pigment der braunen Lungeninduration. Virch. Arch. Bd. 161. — Nishimura, Eisenreaktion des Pigments. Ztbl. f. path. Anat. Bd. 21, 1910. — Oppenheimer, Beiträge zur Lehre der Pigmentbildung im melanotischen Geschwulst. Virch. Arch. Bd. 106, S. 515. — Orth, Berl. klin. Wschr. 1906, Nr. 26. — Derselbe, Pathologisch-anatomische Diagnostik. Ztbl. f. allg. Path. Bd. 15, 1904. — Pauladius, J., Über die Histologie des Knochenmarkes. Ztbl. f. d. med. Wissensch. 1869, S. 513. — Parry, E., Melanom des Penis. Ein Beitrag zur Kenntnis der Pigmentgeschwülste. D. med. Ztschr. f. Chir. Bd. 53, 1899. — Perls, M., Nachweis von Eisenoxyd im gewissen Pigment. Virch. Arch. Bd. 39, 1867. — Ravenna, E., Beiträge zur Histogenese der melanotischen Geschwülste. Virch. Arch. Bd. 171, 1903. — Ribbert, Über die Melanosarkome. Zieglers Beitr. Bd. 21, 1897. — Rindfleisch und Harris, Eine melanotische Geschwulst des Knochenmarks. Virch. Arch. Bd. 103, 1886. — Rosenstadt, B., Studien über die Abstammung und Bildung des Hautpigmentes. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 50, 1897. — Röble, D., Pigmentierungsvorgang im Melanosarkom. Ztschr. f. Krebsforschung Bd. 2, 1904. — Derselbe, Über die Verwandtschaft der hämatogenen und autochthonen Pigmente. Virch. Arch. Bd. 115, S. 397. — Schmidt, M. B., Internationaler pathologischer Kongreß 1911. — Derselbe, Über Hämosiderin und Melanin. Virch. Arch. Bd. 163. — Schieck, Zur Frage des Vorkommens von Eisenreaktion in den Melanosarkomen der Chorioidea. VII. Suppl. z. Zieglers Beitr. 1905. — Steinmetz, Über einen Fall von Melanosarkom mit ausgedehnten Metastasen mit besonderer Berücksichtigung der Verteilung des Pigments. I.-Diss. Freiburg i. Br. 1891. — Virchow, Die pathologischen Pigmente. Virch. Arch. Bd. 1, 1849. — Vossius, Mikrochemische Untersuchungen über den Ursprung des Pigmentes in melanotischen Tumoren des Auges. Graefes Arch. Bd. 31, 1885. — Wallach, M., Ein Beitrag zur Lehre vom Melanosarkome. Virch. Arch. Bd. 119, 1890. — Walter, Ein Fall von primärem Melanosarkom der Orbita. Zehenders klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1893. — Werner, G., Über ein Melanosarkom des Rektums und die melanotischen Geschwülste im allgemeinen. Zieglers Beitr. Bd. 25, S. 322. — Zumbusch, L., Beiträge zur Charakterisierung des Sarkommelanin vom Menschen. Ztbl. f. physiol. Chemie Bd. 36.