

(Aus der Dermatologischen Universitätsklinik, Zürich. — Direktor: Prof. Dr. *Bloch*.)

Die Entstehung der bösartigen Melanome der Haut.

Von

Privatdozent Dr. G. Miescher.

Mit 29 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. Juni 1926.)

Inhaltsverzeichnis.

Allgemeines (S. 86).

Die Veränderungen im Deckepithel des Primärtumors (S. 88).

Gestalt der Melanomzellen (S. 94).

Pigment (S. 101).

Dopareaktion (S. 106).

Silberreaktion (S. 112).

Teilungsvorgänge (S. 113).

Bindegewebe (S. 114).

Metastasen (S. 115).

Wesen des melanotischen Wucherungsprozesses (S. 117).

Über das präcanceröse Vorstadium der Melanome (S. 129).

Zur Systematik der Melanome (S. 137).

Literaturverzeichnis (S. 141).

Die Frage nach der Natur der bösartigen Melanome der Haut ist eng verwandt mit der Frage nach der Natur und Herkunft der Pigmentnaevi. Denn Naevi oder naevus-ähnliche Bildungen (*Lentigines*) bilden erfahrungsgemäß in vielen Fällen den Ausgangspunkt der Melanome.

Die Naevusfrage darf heute, wenigstens in bezug auf die unmittelbare Herkunft der Naevuszellen, als geklärt betrachtet werden. Durch eine große Zahl ausführlicher Arbeiten (*Unna*, *Kromeyer*, *Delbanco*, *Hodara*, *Waelsh*, *Dalla Favera*, *Kreibich*, *Darier*, *Kyrle* u. v. a.) ist die Richtigkeit der von *Unna* inaugurierten Abtropfungstheorie bewiesen worden.

Das Wesentliche des Vorganges besteht danach in folgendem: Lösung einzelner Epidermiszellen und Epidermiszellgruppen von ihren Nachbarzellen unter Verlust der Epithelfaserung und der Stacheln. Bildung von intraepithelialen Zellnestern (Naevuszellnester), Austritt bzw. Abtropfung dieser Nester in die Cutis, und in der Folge mehr oder weniger ausgedehnte diffuse oder strangförmige Durchsetzung des cutanen Gewebes mit Naevuszellen. Der Prozeß ist fast immer charakterisiert durch eine kräftige Hyperpigmentation in der Epidermis. Die Naevuszellen, anfangs auch stark pigmentiert, verlieren mit ihrer Abwanderung

nach der Tiefe ihr Pigmentbildungsvermögen und nehmen oft Formen an, welche ihre Unterscheidung von angrenzenden Bindegewebszellen schwierig machen.

Die histologischen Bilder bringen diese Vorgänge so deutlich zur Darstellung, daß kein Grund besteht, an *Unnas* Deutung weiter zu zweifeln. Wer sich Mühe gibt (auch wir haben es getan) *Naevi*, besonders deren Jugendstadien auf Serienschnitten zu untersuchen, wird mit Leichtigkeit alle von den Autoren beschriebenen Veränderungen und Entwicklungsbilder auffinden. Es berührt darum sonderbar, daß bei einzelnen Autoren und selbst in manchen Lehrbüchern der pathologischen Anatomie in der *Naevus*frage immer noch eine große Unsicherheit zutage tritt und ältere Theorien, wie die Abstammung der *Naevus*zellen von Lymphgefäßen und vom Bindegewebe, ernstlich in Betracht gezogen werden. Daß es bestimmte *naevoide* Bildungen gibt, welche eine mesenchymale Herkunft haben, wie die blauen *Naevi*, vielleicht auch Fälle, wie der von *H. Fischer* veröffentlichte, läßt sich kaum bezweifeln, allein, es handelt sich dann nicht nur klinisch, sondern auch pathologisch-anatomisch um Veränderungen, welche von den gewöhnlichen weichen Pigmentnaevi in manchen Punkten (z. B. Pigmentmangel im Fall *Fischers*) wesentlich abweichen und mit ihnen zunächst nicht mehr Verwandtschaft besitzen wie z. B. die Gewächse der Recklinghausenschen Krankheit¹⁾.

Die epitheliale Abstammung der Pigmentnaevi hat noch eine besondere Stütze erfahren durch die *Blochsche* Dopareaktion. Die noch mit Pigmentfunktion begabten *Naevus*zellen reagieren dabei positiv wie die Basalzellen der Epidermis. Sie enthalten demnach wie diese die durch die Reaktion angezeigte pigmentbildende Oxydase (*Dopaoxydase*), während dieses Ferment in Bestandteilen des normalen cutanen Bindegewebes bisher noch nie nachgewiesen werden konnte.

Die Beziehungen der Hautmelanome zu den *Naevi* ist sowohl nach klinischen Erfahrungen wie nach den Ergebnissen der histologischen Untersuchungen unbestritten.

Die Häufigkeit des naevogenen Ursprungs ist freilich nach unseren Beobachtungen weniger groß, als das in der Regel angenommen wird. Unter den eigenen klinischen Beobachtungen (12 Fälle) konnte nur 3 mal mit Sicherheit das Vorhandensein eines von der Kindheit oder doch schon sehr lange bestandenen *Naevus* festgestellt werden. Bei den anderen entwickelte sich das Melanom in kürzerer oder längerer Zeit aus einem lentigoartigen pigmentierten Vorstadium, dessen Auffassung als *Naevus*, wie wir noch sehen werden, nicht ohne weiteres zulässig erscheint.

Die enge Verwandtschaft mit den *Naevi* geht in ganz überzeugender Weise aus den histologischen Bildern hervor, besonders wenn man Anfangsstadien von Melanomen untersucht. Das Auffallende dabei ist

¹⁾ Über die neurogene *Naevus*theorie *Massons* siehe S. 127.

weniger der Umstand, daß häufig der Neubildungsprozeß von den Naevuszellen ausgeht, als die Tatsache, daß der eigentliche Sitz der Wucherung (in allen von mir histologisch untersuchten Fällen) das Oberflächenepithel der Naevi bildet und daß dabei genau dieselben Entwicklungsbilder in Erscheinung treten, denen wir in den ersten Entwicklungsstadien der Naevi begegnen.

Über die Histopathologie der Naevomelanome ist bereits eine Reihe ausführlicher und vorzüglicher Darstellungen (*Unna, Waelsch, Kreibich, Darier, Bloch, Masson, Dawson, Ayello*) vorhanden und es ist darin auf die enge genetische und morphologische Verwandtschaft zwischen Naevi und Melanomen schon wiederholt hingewiesen worden, so von *Kreibich, Darier, Bloch* u. a. Es mag überflüssig erscheinen, den bereits vorhandenen Arbeiten noch eine weitere anzugliedern. Wenn ich es trotzdem tue, so geschieht es darum, weil ein Blick in die Literatur lehrt, daß mancherorts auch heute noch unter dem Einfluß früherer, heute als irrtümlich erkannter Lehren, wie die Ribbertsche Chromatophorentheorie der Naevi in wichtigen Punkten (z. B. Verhältnis zwischen pigmentbildenden und pigmentphagozytierenden Zellen, „Melanoblasten“ und „Chromatophoren“) eine große Unsicherheit zutage tritt, welche eine klare Auffassung vom Wesen der Melanome und eine logische Klassifizierung der Melanome im System der Geschwülste erschwert. Die eigenen Untersuchungen gelten vor allem der Frage nach dem Verhältnis vom Melanom zum Naevus und beider zur melanotischen Präkanzerose.

Ich verzichte sowohl auf eine ins Einzelne gehende Besprechung der einzelnen Fälle als auch auf eine umfassende Darstellung der histologischen Aufbaues der Melanome und beschränke mich auf die kapitelweise Besprechung einzelner Punkte, welche mir für die Deutung der Melanome von Bedeutung scheinen.

Die Veränderungen im Deckepithel des Ursprungsgewächses.

(Abtropfungsprozeß nach *Unna*, Segregation nach *Darier*.)

Wenn man das Deckepithel eines jungen Melanoms untersucht (am besten eignen sich die Randteile), dann begegnet man unter den Zellen mit Regelmäßigkeit einem eigentümlichen Lockerungs- und Loslösungsprozeß, welchen zuerst *Kreibich* und dann in ausführlicher Weise *Darier* beschrieben haben. *Darier* nennt den Vorgang „Ségrégation“. Das Charakteristische besteht darin, daß das Protoplasma vereinzelter Zellen oder Zellnester heller wird und seine Faserung verliert. Die Verbindungsfasern zu den benachbarten Zellen werden spärlicher und gehen schließlich vollständig verloren. Dadurch tritt eine auffällige Lockerung der Zellen und Zellverbände ein, was zur Bildung von Lücken und Hohlräumen um die losgelösten Zellen führt. Die umgewandelten Zellen liegen

bald vereinzelt, bald in Gruppen beisammen und bilden oft kleinere und größere, wie Bläschen aussehende Zellnester (Abb. 1). Diese Zellnester können eine Zeitlang als kugelige Gebilde vollständig von der Epidermis eingeschlossen sein, wobei die angrenzenden Epidermiszellen sich zwiebel-schalenartig abplatten. Mit der Zeit lösen sich einzelne Zellen oder ganze Nester von der Unterseite der Epidermis los und strömen in die

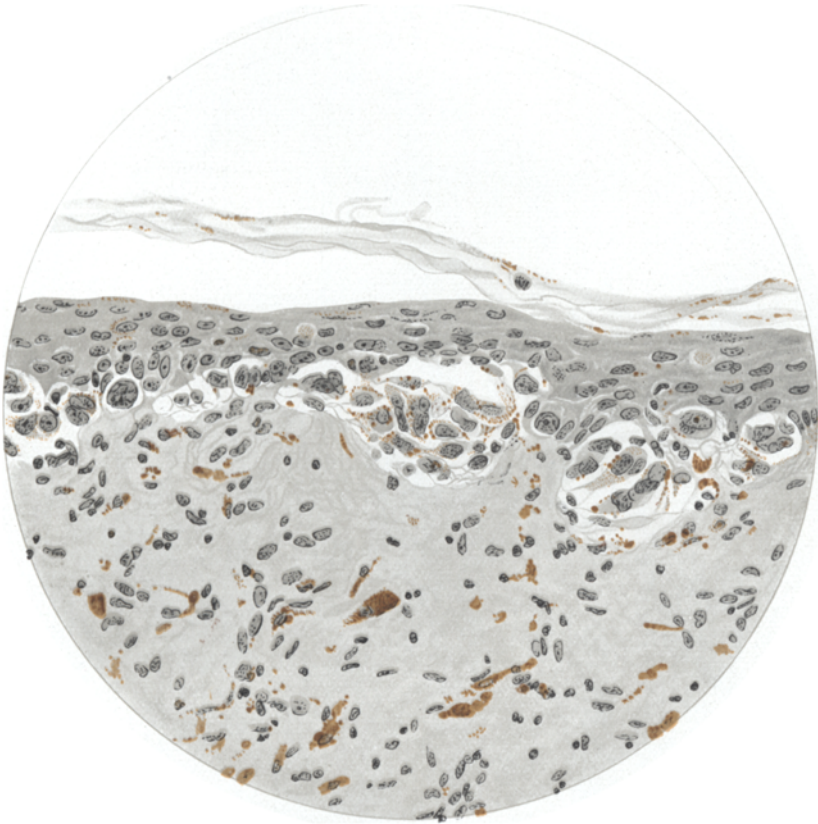


Abb. 1. Auflösungsprozeß im Randepithel eines Melanoms (Nesterbildung). In der Cutis reichlich Chromatophoren.

Cutis ab (Abb. 2). Nicht so selten begegnet man, wie schon *Darier* gezeigt hat, auch in den höheren Schichten der Epidermis bis hinauf in die Hornschicht kleineren oder größeren Gruppen von Gewächszellen, welche auf dem natürlichen Wege der Mauserung mit den übrigen Epidermiszellen nach oben abgestoßen werden (Abb. 3).

Während häufig der Umwandlungsprozeß fleckförmig erfolgt, so daß man neben Abschnitten, welche Abtropfungsvorgänge zeigen, unveränderte Epidermis antrifft, sieht man in andern Fällen oder an andern

Stellen desselben Präparates eine ausgedehnte flächenförmige Lockerung und Auflösung der unteren Epidermislager, deren Bestandteile als ein dichter Zellregen in die Cutis sich ergießen (Abb. 4).

Die Epidermis ist im Gebiete der Abtropfungsvorgänge in der Regel akanthotisch verbreitet und nur dort, wo der Auflösungsprozeß generalisiert ist, verschmälert. In der Regel findet sich die paketweise, nesterförmige Loslösung an der Peripherie des Tumors, fast immer verbunden

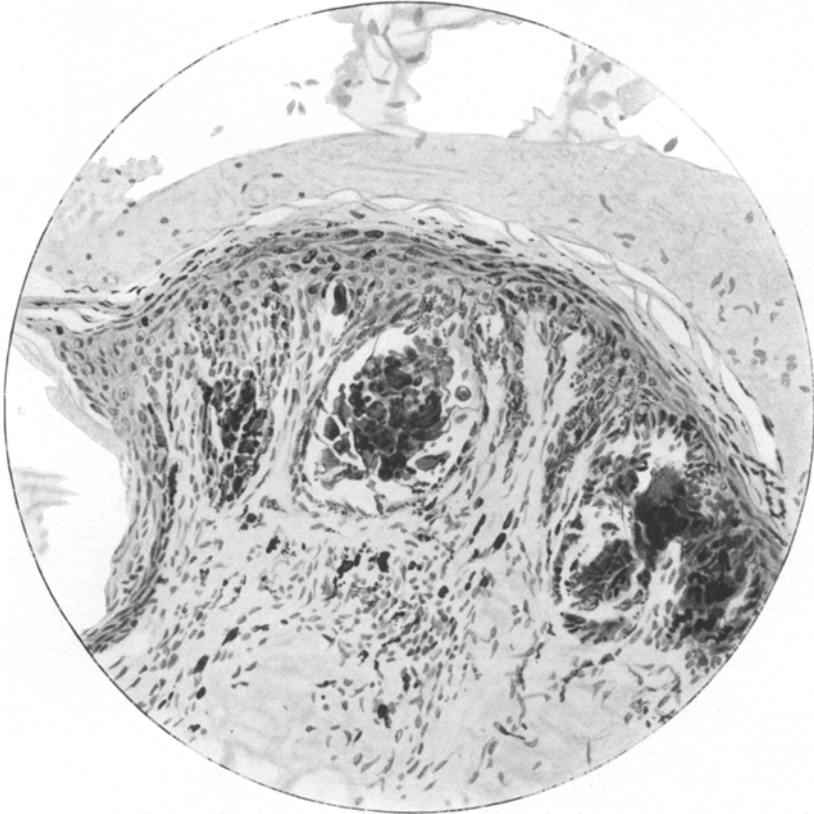


Abb. 2. Abtropfungsvorgänge im Randepithel eines Melanoms.

mit einer kräftigen Pigmentierung, während in den mittleren Teilen die Loslösung flächenförmig erfolgt und die Pigmentierung häufig fehlt. Stellenweise sieht man auch mehr oder weniger mächtige Epithelleisten in die Tiefe dringen und erst dort den charakteristischen Umwandlungsprozeß eingehen. Die banale Epithelwucherung kann so stark hervortreten, daß cancroidähnliche Bilder entstehen, ja, es kommt nicht selten zur Bildung echter Hornperlen. In anderen Fällen ergeben sich stellenweise Bilder, die sehr weitgehend einem Basalzell-

krebs gleichen: solide Zellstränge aus kleinen polyedrischen Zellen mit Palisadenstellung der basalen Bestandteile. In einem Fall fand ich den Loslösungsprozeß ausschließlich auf die Spitze langer Epithelleisten beschränkt, während das Deckepithel selbst völlig normal war. Nicht so selten findet man Abtropfungserscheinungen nicht nur in der Epidermis, sondern zuweilen sehr ausgedehnt auch am Epithel der Haarbälge.

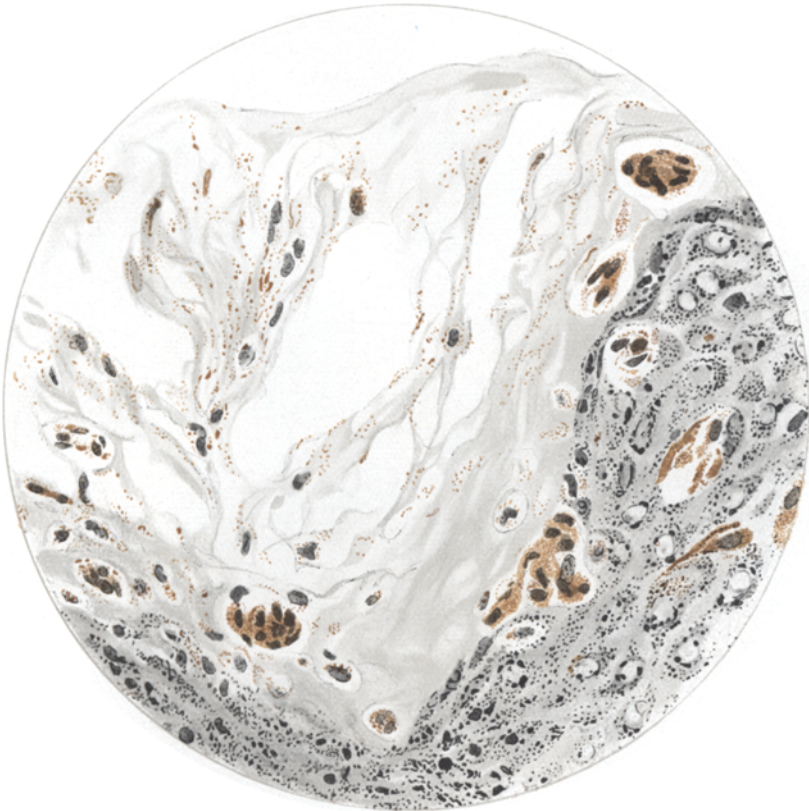


Abb. 3. Deckepithel eines Melanoms. Nester von Tumorzellen im Stratum granulosum und Stratum corneum.

Auch in Fällen, wo das Melanom aus einem Naevus sich entwickelt, geht der Wucherungsprozeß in erster Linie vom Deckepithel aus, worauf schon *Waelsch* hingewiesen hat (s. auch *Kreibich*, *Rieke*, *Bauer*, *Löwenbach*, *Darier*, *Bloch* u. a.). Am stärksten sind dann die Erscheinungen am Rande des Naevus ausgesprochen und zwar im Gebiet einer klinisch durch ihre fortschreitende Ausbreitung gekennzeichnete Pigmentzone. Das Zellmaterial des Naevus selbst verhält sich manchmal vollständig passiv; in der Regel beteiligt es sich aber ebenfalls an dem malignen

Wucherungsprozeß. Man sieht dann, wie die Struktur des Naevus im Vergleich zu den ruhenden Teilen sich verändert, unregelmäßig wird. Unter den Zellen macht sich eine zunehmende Vielgestaltigkeit auch in bezug auf die Größe bemerkbar und es treten Mitosen in wechselnder Menge auf. Der naevogene und der epidermale Wucherungsvorgang gehen an ihren Berührungspunkten vollständig ineinander über, und aus dem

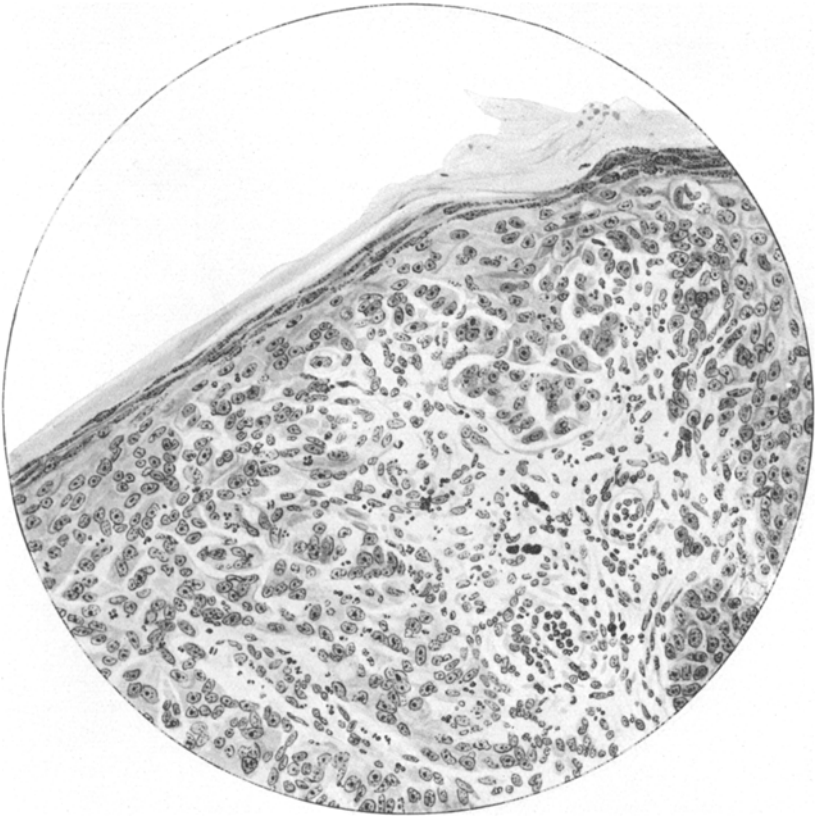


Abb. 4. Deckepithel eines Melanoms. Flächenförmige Loslösung: „Zellregen“. Pigment fehlt.

Charakter der weiter sich entwickelnden Wucherung läßt sich nicht erkennen, woher das Zellmaterial seinen Ausgang genommen hat.

Gestalt der Melanomzellen.

Der außerordentliche Formenreichtum der Zellen des Melanoms ist eine der auffallendsten Erscheinungen dieser Geschwülste. Dabei bezieht sich die Mannigfaltigkeit nicht allein auf jene Schwankungen der Größe und der Zellgestaltung, wie wir sie bei vielen Geschwülsten, vor allem bei gewissen Sarkomen und atypischen Carcinomen antreffen, sondern es

treten uns scheinbar völlig verschiedene und mehr oder weniger wohl charakterisierte Zelltypen entgegen, so daß zunächst der Eindruck entsteht, daß eine aus mehreren Bestandteilen aufgebaute Mischgeschwulst vorliegt. So sehen wir einmal *rundliche, kugelige Gebilde*, häufig in mehr oder weniger ausgesprochen alveolärer, manchmal peritheliomatöser Lagerung (Abb. 5), daneben kleinere und größere *spindelige*

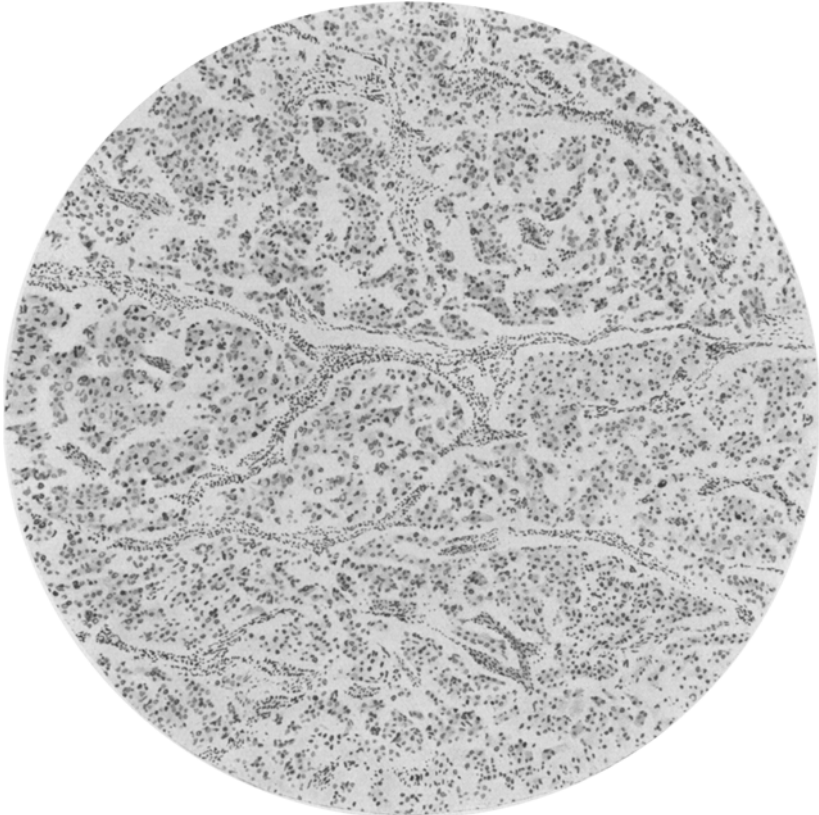


Abb. 5.

oder mehr eckige *polymorphe Elemente*, zuweilen völlig regellos, zuweilen in Zügen angeordnet (Abb. 6), nicht selten die Struktur der Basalzellcarcinome nachahmend, und endlich als dritte Grundform mehr oder weniger ausgesprochen *verzweigte, dendritische Zellfiguren*, nicht selten von beträchtlicher Größe mit oft sehr schönen, bald plumpen, knorrigen, bald langgestreckt verlaufenden Fortsätzen, die bald unipolar oder bipolar nach Art vieler Ganglienzellen oder multipolar austreten. Die dendritischen Zellen liegen bald vereinzelt zwischen rundliche oder viel-

gestaltete Zellformen eingestreut, oder aber sie bilden dichte, parallel verlaufende oder sich durchflechtende Züge, die durch die besondere Größe und Pracht ihrer Zellformen sofort in die Augen fallen (Abb. 7 und 7a).

Manchmal finden wir Neubildungen, deren Zellen fast ausschließlich spindelig oder rundlich gestaltet sind; in der Regel aber kommen im selben Gewächs alle Zellformen nebeneinander vor, wobei bald die eine,

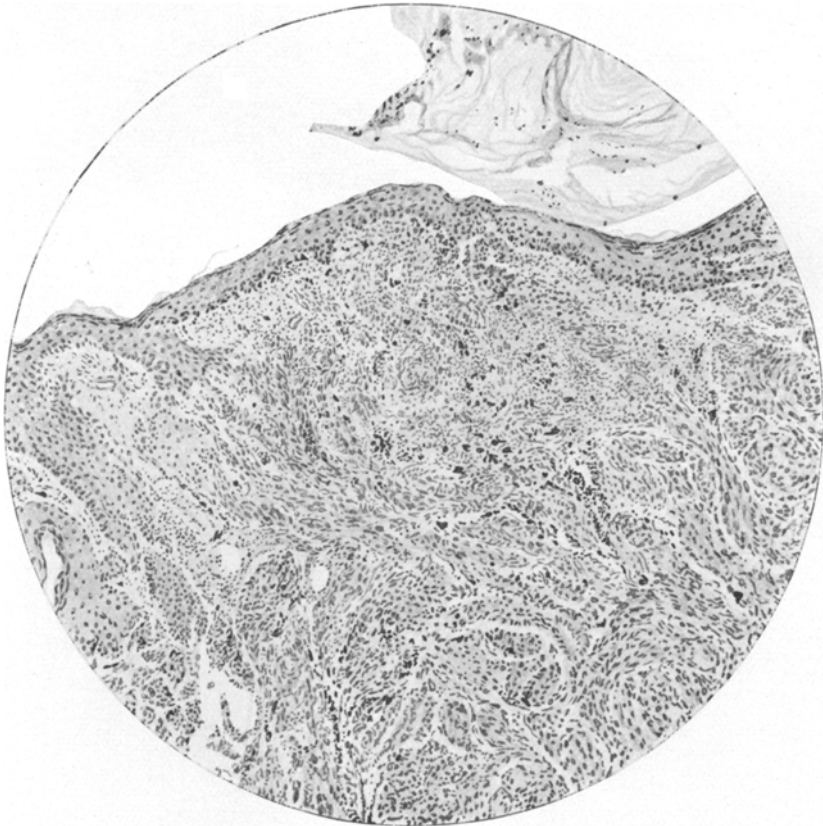


Abb. 6. Melanocarcinom, spindelige Zellelemente in sarkomähnlicher Anordnung.

bald die andere überwiegt. Rundliche, polymorphe und spindelige Gebilde finden sich sowohl in pigmentierten als auch in unpigmentierten Gewächsteilen, die dendritische Form in ihrer typischen Ausbildung nur dort, wo das Gewächs Pigment führt.

Eine Untersuchung der Verhältnisse am Ursprungsort (ich konnte auf diese Frage hin 12 Fälle untersuchen) ergibt, daß die verschiedenen Zellformen alle unmittelbar aus den gewöhnlichen Basalzellen der Epidermis

hervorgehen können. So sehen wir einmal die Basalschicht sich nach unten eigentümlich auflockern, die Epidermiszellen erscheinen völlig in die Länge gezogen, ihre Stacheln sind zum Teil noch vorhanden, zum Teil fehlen sie. Bald einzeln, bald in Zügen lösen sich die Zellen nach der Cutis hin ab, verlieren dort die letzten Reste ihrer Faserung und nehmen eine wenig charakteristische, bald spindelige, bald mehr vielgestaltige,

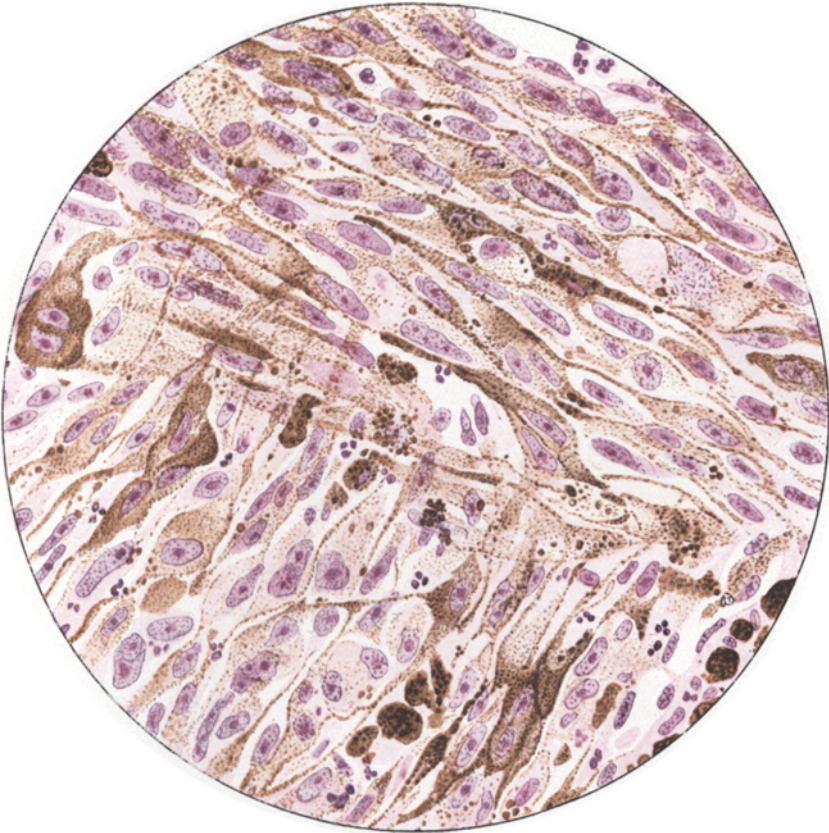


Abb. 7. Melanocarcinom. Dendritisch gebaute Zellelemente vermischt mit globösen, dichte Geflechte bildend.

eckige Gestalt an (Abb. 4 und 8). Solchen Bildern begegnet man fast mit Regelmäßigkeit in den nicht pigmentierten Teilen des in Entwicklung befindlichen Melanoms.

An andern Orten, im selben Gewächs und häufiger in pigmentierten Abschnitten besteht die erste Veränderung in einer merklichen Vergrößerung einzelner oder ganzer Gruppen von Basalzellen, ohne daß diese aber zunächst ihre polyedrische Gestalt verlieren. Durch den Verlust der Sta-

cheln lockert sich der Zusammenhang der Zellen und sie lösen sich dann einzeln oder in Gruppen nach der Cutis hin ab. Ihre Form ist auch dann häufig noch typisch polyedrisch, in der Größe zuweilen ins Ungeheuerliche gesteigert. In der Cutis verlieren sie bald ihre polygonalen Konturen und wandeln sich zu rundlichen, meist ziemlich großen Gewächszellen um (Abb. 9).



Abb. 7a. Melanocarcinom. Ausschließlich aus Dendritenzellen aufgebaute Tumorpartie.

Sehr häufig gemischt mit der soeben beschriebenen Ablösung vieleckiger Zellen ist das Auftreten *dendritischer Zellformen*. Diese Zellen entsprechen vollkommen den von vielen Autoren beschriebenen verzweigten Pigmentzellen, welchen man schon in der normalen Haut, häufiger bei allen möglichen, pathologischen, besonders akanthotischen Prozessen begegnet. Bei der Dopareaktion zeichnen sich die Dendriten-

zellen durch besonders starke Dunkelung aus und sie kommen darum in den Dopabildern auch der normalen Haut häufiger und in viel größerer Zahl zur Darstellung (wie z. B. im Epithel der Haarfollikel), als man das nach den gewöhnlichen Präparaten erwarten würde. Man findet sie fast mit Regelmäßigkeit, wenn schon nicht immer dort, wo die melanomatöse Umwandlung der Epidermis ausgesprochen nesterförmig vor sich

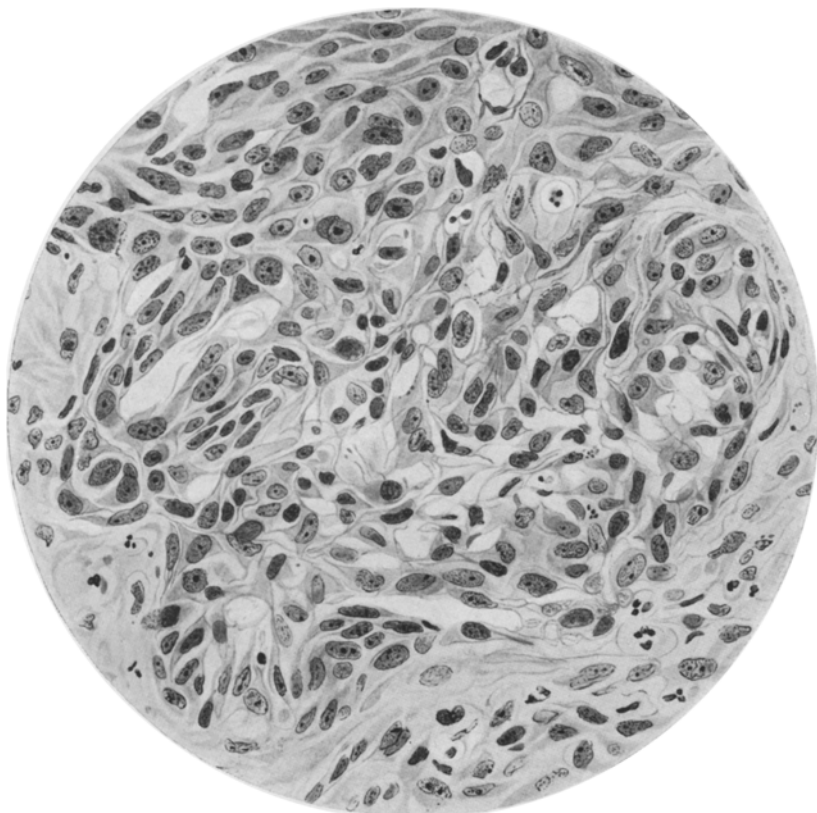


Abb. 8. Melanocarcinom. Umwandlung der Basalzellen durch Faserverlust in polyedrische und spindelige Tumorelemente. Der Prozeß geht ohne Pigmentbildung einher.

geht (Abb. 10). Ihr erstes Auftreten erfolgt, wenigstens bei vielen Fällen, schon in der hyperpigmentierten Randzone des Melanoms. Man sieht hier, bald vereinzelt, bald zahlreicher, pigmentierte Dendritenzellen, deren unregelmäßige, der vorhandenen Zellordnung völlig zuwiderlaufende Lagerung sofort in die Augen fällt (Abb. 11). Unter den Zellen eines Nestes sind zuweilen fast sämtliche Bestandteile dendritisch gebaut (Abb. 10). Auch an andern Orten, wo der Loslösungsprozeß flächenförmig erfolgt, ist oft ein großer Teil der in Loslösung befindlichen Basal-

zellen dendritisch. Gemischt mit andern Gebilden finden sich dendritische Zellformen auch im Inneren der Gewächsmasse, ja, sie können sogar stark überwiegen und große Haufen und Geflechte bilden, die nicht nur durch ihr meist reichliches Pigment, sondern auch durch die ungeheuerliche Größe der Zellen auffallen (Abb. 7). Besonders dort, wo Dendritenzellen in Masse auftreten, nehmen sie eine längsgestreckte,

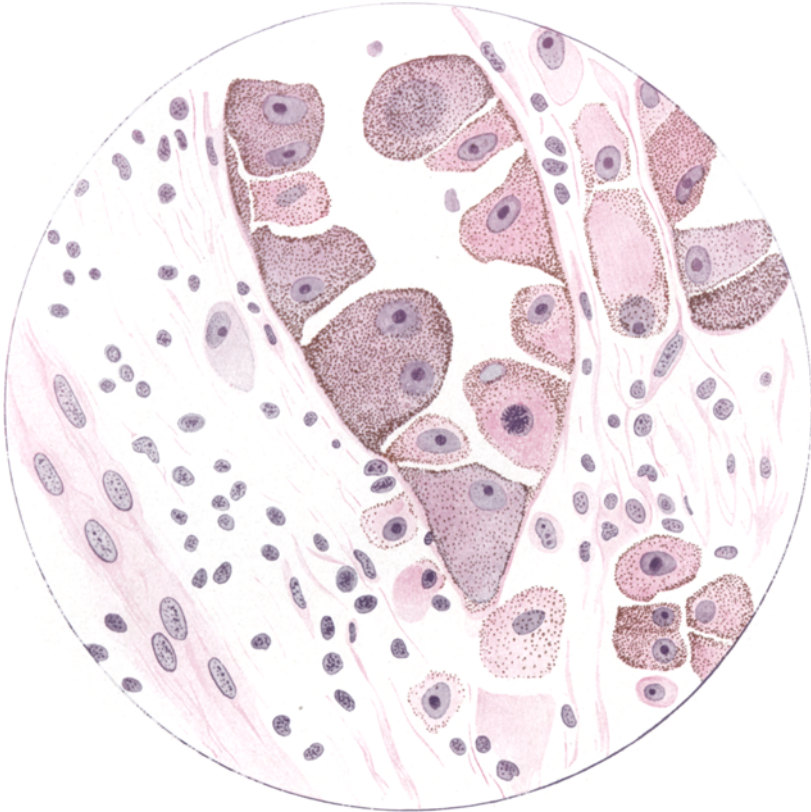


Abb. 9. Melanocarcinom. Epidermissprosse melanomatös umgewandelt. Basalzellen ohne Faserung riesenhaft vergrößert.

oft bandförmige Gestalt an und erwecken dann den Eindruck von großen Spindelzellen (Abb. 7). Gerade die aus solchen Spindelzellen bestehenden Tumorabschnitte machen einen ausgesprochen sarkomatösen Eindruck. Bei sorgfältiger Untersuchung der Zellen kann man aber mit Leichtigkeit ihre Dendritennatur feststellen.

In gewissen Fällen ist das gehäufte Auftreten von Dendritenzellen in der Epidermis das erste Anzeichen einer bösartigen Umwandlung; doch kann das nicht als Regel gelten. So fand sich z. B. im Epithel der

Papillenspitzen eines papillären Naevus, der vor kurzem eine auffallende Pigmentzunahme gezeigt hatte, als einzige Veränderung eine ungeheure Anhäufung von prachtvollen knorrigen dendritischen Pigmentzellen, welche ein dichtes Geflecht bildeten und sich schon überall in einzelnen oder in kleineren Gruppen gegenüber den normalen Epidermiszellen abzugrenzen begannen (Abb. 12).

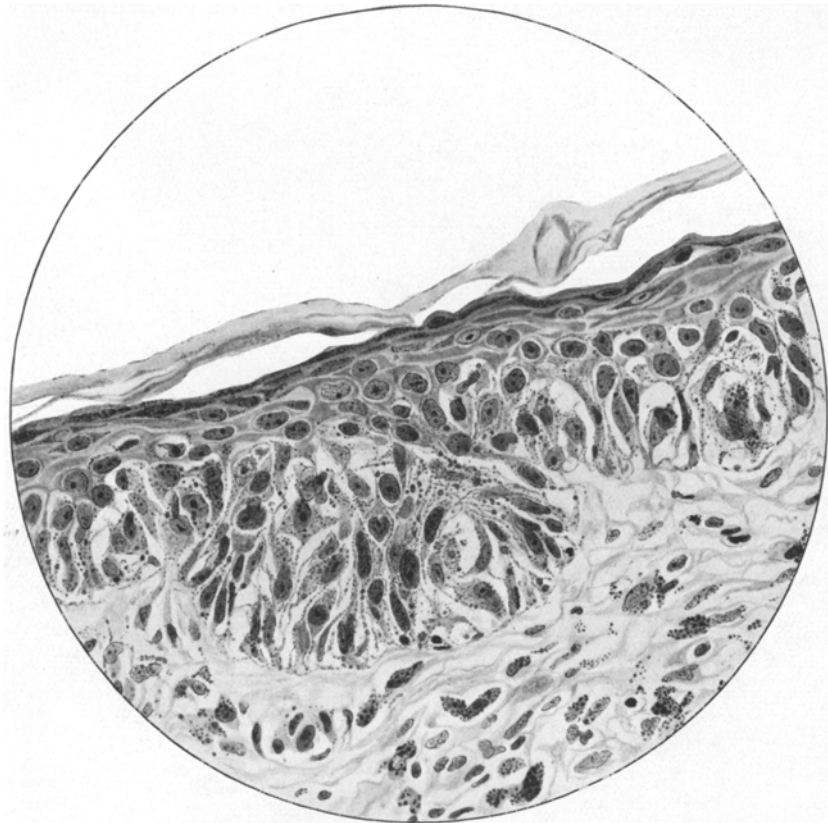


Abb. 10. Randeithel eines Melanocarcinoms. Zellnester aus vorwiegend dendritisch gebauten Zellenelementen.

So sehr die einzelnen Zellformen eines Melanoms (polymorph, spindelig, globoid, dendritisch) den Eindruck selbständiger bzw. voneinander unabhängiger Zellen erwecken, so findet man doch mit Leichtigkeit zwischen den einzelnen Formen zahlreiche Übergänge. So sieht man Zwischenformen zwischen globösen, kugeligen und spindelligen Zellen in allen möglichen Abstufungen, aber auch Übergänge zwischen diesen und den Dendritenformen lassen sich in Menge auffinden (Abb. 13). So erscheinen unter den dendritischen Zellen manche,

welche nur rudimentäre Fortsätze aufweisen (häufig ist die Ausbildung zweier an beiden Polen der Zellen austretender, schwächerer, oft nach Art der Nervenzellen fadenförmiger Fortsätze, so besonders häufig in Zellnestern) und andererseits lassen gut fixierte Präparate oft erkennen, daß auch pigmentierte und sogar unpigmentierte globoide Gebilde nicht so selten mit protoplasmatischen Fortsätzen versehen sind (Abb.14), ja man hat bei manchen Gewächsen den Eindruck, daß überhaupt alle

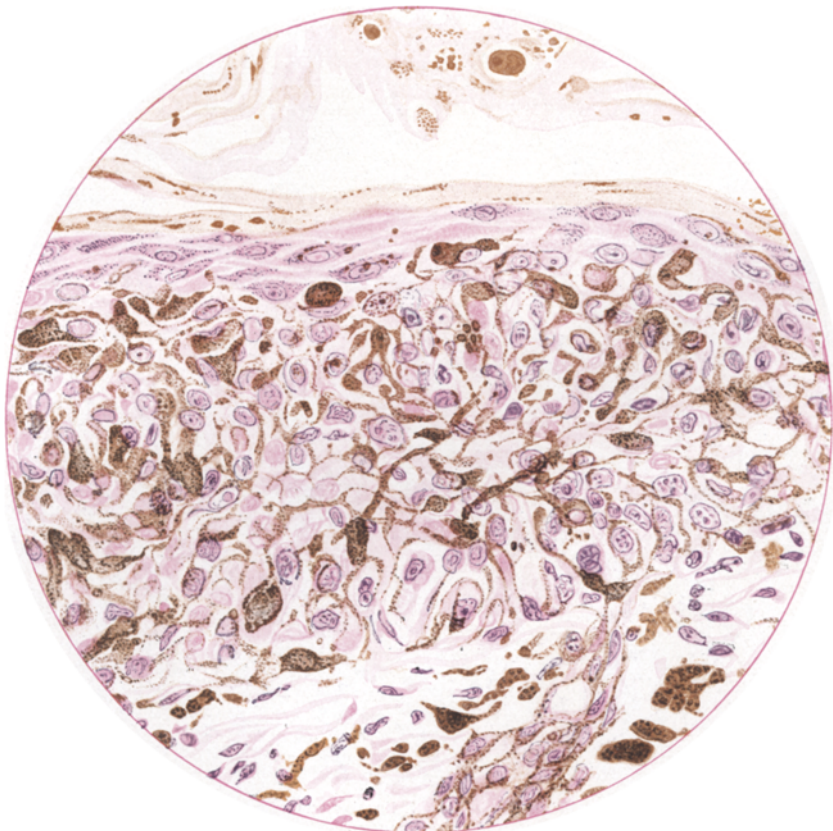


Abb. 11. Randepithel eines Melanoms. Massenweise Auftreten von pigmentreichen Dendritenzellen.

Bestandteile grundsätzlich einen mit Ausläufern versehenen Zelltypus darstellen.

Was das Mengenverhältnis der einzelnen Zellformen anbetrifft, so ist dasselbe ein außerordentlich wechselndes, und zwar häufig innerhalb der einzelnen Teile desselben Gewächses. Es gibt Tumoren, welche vorwiegend globoide Zellen in alveolärer Anordnung aufweisen oder in welchen spindelige, dendritische Formen nur spärlich eingestreut sind oder fleck-

förmig auftreten, und andererseits gibt es solche, welche sehr reichlich dendritische oder bandförmige Bestandteile enthalten. Die globöse Form ist besonders dann schön entwickelt, wenn eine starke seröse Durchtränkung der Gewebe besteht, was die Lockerung der Zellverbände noch begünstigt.

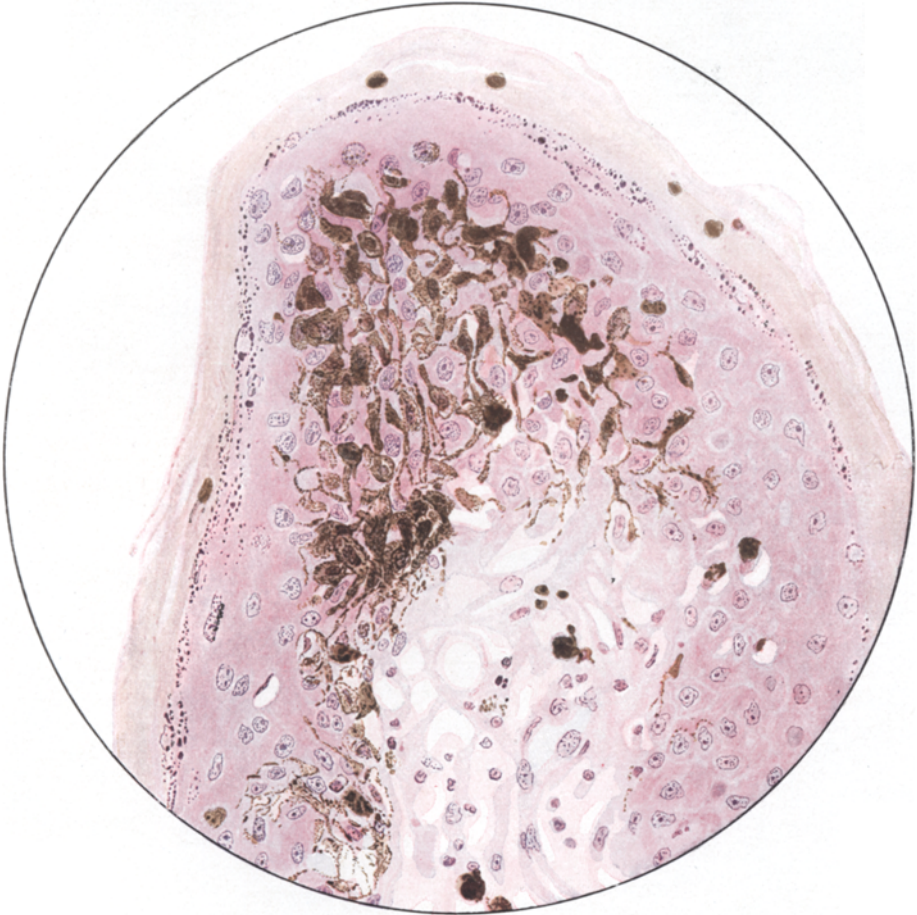


Abb. 12. Dendritische Melanoblasten im Epithel einer Papillenspitze eines in Unruhe befindlichen papillären Naevus.

Pigment.

Das Pigment ist eines der wichtigsten Kennzeichen der Melanome. Seine Gegenwart ist aber nicht unentbehrlich. Es gibt, wie u. a. kürzlich *Deelmann* gezeigt hat, aus Naevi hervorgehende Gewächse, welche cytologisch und auch ihrem klinischen Verlauf nach alle Merkmale des Melanoms aufweisen und die doch vollkommen pigmentlos sind und auch

in ihren Metastasen pigmentlos bleiben (*Deelmann* nennt sie Amelanosarkome). Aber auch im Pigmentgehalt der einzelnen Melanome be-

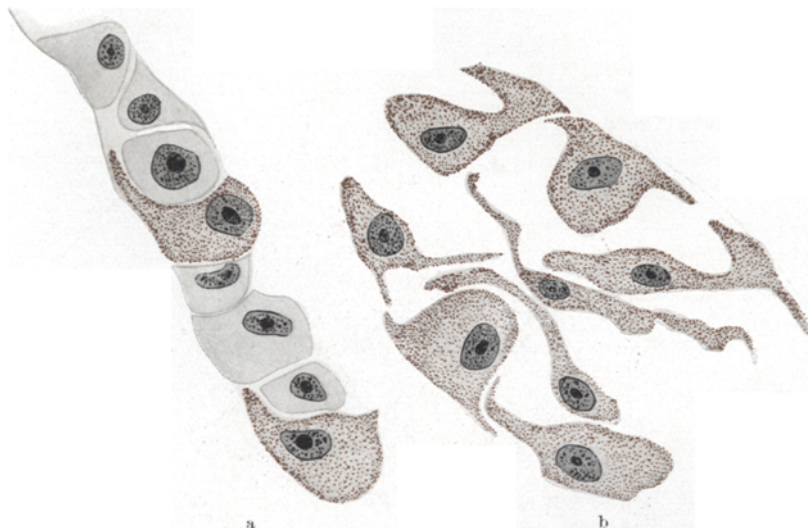


Abb. 13. a Epidermisleiste vom Deckepithel eines Melanocarcinoms ausgehend. Zwischenformen zwischen Basalzellen und Dendritenzellen. b Teil aus einem Zellstrang desselben Gewächses. Übergänge zwischen kubischen (Basaltypus) und dendritischen Elementen.

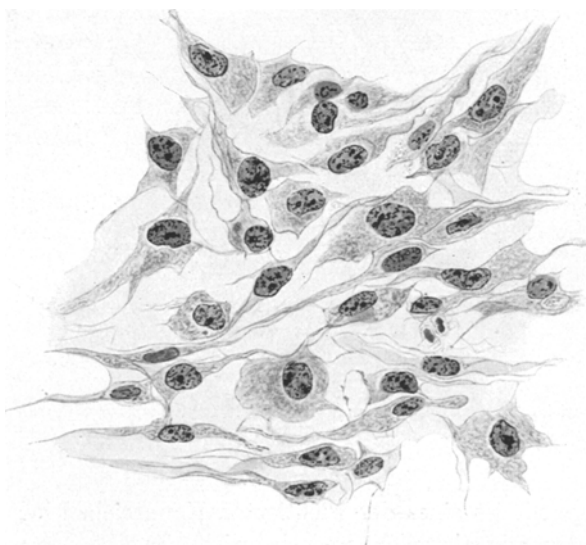


Abb. 14. Pigmentlose Melanozellen mit reichlichen Protoplasmafortsätzen.

stehen die allergrößten Schwankungen und ein in allen Teilen pigmentiertes Melanom gehört schon eher zu den Seltenheiten. Vielmehr sind

immer kleinere oder größere Abschnitte, manchmal der überwiegende Teil des Gewächses pigmentfrei. Dieselben Schwankungen des Pigmentgehaltes weisen auch die Metastasen auf. Unter den einzelnen Zellformen sind ausgesprochen dendritische Zellen immer pigmentiert, während die andern sowohl pigmentiert wie pigmentlos sein können.

Das Pigment findet sich in den Geschwulstzellen in einer feinkörnigen, fast staubförmigen Gestalt und gleicht darin vollkommen dem Pigment der Epidermiszellen. Nur bei übermäßigem Pigmentgehalt und in Geschwulstabschnitten, welche ausgesprochen degenerative Erscheinungen aufweisen, findet eine Zusammensinterung des Pigmentes zu größeren Konglomeraten statt. Eine sorgfältige Untersuchung der Zellen läßt dann häufig regressive Veränderungen feststellen (Mehrkernigkeit, Blähung, Vakuolenbildung).

In ganz bestimmter Weise unterscheidet sich das Pigment der Tumorzellen von dem Pigment, welches zuweilen nur spärlich, zuweilen aber in großen, oft ungeheuren Mengen in Bindegewebszellen (Chromatophoren) liegt. Dieses Pigment zeigt eine fast durchweg grobkörnige, globoide Gestalt und eine Farbe, welche im Gegensatz zum reinen Braun der Tumorzellen einen etwas ins Gelbliche spielenden Ton aufweist. Die Zellen sind gewöhnlich spindelig oder polymorph wie die benachbarten Bindegewebszellen; bei starker Pigmentbeladung erscheinen sie oft mächtig angeschwollen, kugelig. Das Pigment dieser Zellen ist, wie wir jetzt wissen, nicht in ihnen selbst entstanden, sondern durch Phagocytose aus der Umgebung von ihnen aufgenommen worden.

Diese Auffassung wird allerdings heute immer noch nicht von allen Forschern geteilt. Die Meinung, daß die Chromatophoren ihr Pigment selbst bilden, hat immer noch ihre Verfechter (*Meirowsky, Meyer, Kreibich, Steden, Lämmel* u. a.). Ich möchte hier nicht ausführlich auf die Erörterung dieser Frage eintreten, da ich schon in früheren Arbeiten dazu Stellung genommen habe und da auch *Bloch* wiederholt, zuletzt ausführlich in seiner monographischen Arbeit über das Pigment im Jadassohnschen Handbuch der Hautkrankheiten, diese Frage behandelt hat. Ich beschränke mich, auf folgendes hinzudeuten.

Die Theorie, daß die Chromatophoren keine selbständigen Pigmentbildner sind, stützt sich auf folgende Beweisstücke: Es ist bisher nicht gelungen, in den Chromatophoren eine pigmentbildende Oxydase nachzuweisen. Die Dopareaktion fällt stets negativ aus. Man müßte daher annehmen, daß der Pigmentbildungsvorgang in diesen Zellen durch Vermittlung einer andern Oxydase oder gar ohne eine solche zustande kommt, was a priori sehr wenig wahrscheinlich erscheint. Nun läßt es sich aber andererseits mit Leichtigkeit beweisen, daß Bindegewebszellen im allgemeinen eine große Aufnahmefähigkeit für Melanine (und viele andere Stoffe z. B. Tusche, Zinnober, Blutpigment usw.) besitzen, eine Eigen-

schaft, welche beispielsweise den Epithelien vollkommen fehlt. Durch Einspritzung von künstlichen oder natürlichen Melaninen in die Haut kann man Chromatophoren in beliebiger Menge experimentell erzeugen, welche in allen ihren morphologischen Einzelheiten und auch in bezug auf die Form und die Farbe ihres Pigmentes den natürlichen Chromatophoren vollständig entsprechen (*Miescher*). Angesichts des phagocytären Vermögens der Bindegewebszellen und bei der Wahrscheinlichkeit, daß schon in der normalen, äußeren Traumen ausgesetzten Epidermis, ganz besonders aber bei entzündlichen und regressiven Vorgängen, die in Gewächsen nie fehlen, pigmenthaltige Zellen zum Zerfall kommen, erscheint das Vorhandensein von Chromatophoren geradezu als eine Selbstverständlichkeit. Auch die ausgedehnte Imprägnierung des gesamten Bindegewebssystems mit Pigment bei generalisierter Melanomatose wird dadurch ohne weiteres verständlich.

Folgendes Beispiel gibt eine besonders gute Beleuchtung der Beziehungen zwischen cutaner und epithelialer Pigmentierung.

Bestrahlt man dunkel behaarte Meerschweinchenhaut, in welcher Chromatophoren normalerweise fehlen, mit einer großen Röntgendose, so findet ein vollständiger und endgültiger Untergang der stark pigmentierten epithelialen Haarfollikelapparate statt. An ihrer Stelle findet man jetzt als einziges Überbleibsel der Follikel einen Haufen reich mit Pigment beladener Chromatophoren.

Daß die Pigmentgranula in den Chromatophoren sich vom Epidermispigment nicht nur der Farbe (Epidermispigment braun, Chromatophorenpigment gelbbraun), sondern auch der Form nach (Epidermispigment feinkörnig, staubförmig, Chromatophorenpigment grobkörnig, schollig) unterscheiden, schließt den Zusammenhang zwischen beiden keineswegs aus. Ich konnte zeigen, daß phagocytisiertes Melanin immer dann grobkörnig auftritt, wenn es in gelöster Form von den Zellen aufgenommen wird. Die experimentell durch Einspritzung von Melaninlösungen erzeugten Chromatophoren enthalten das Pigment immer in der grobkörnigen Gestalt. Melanine sind aber nicht nur in künstlichen Lösungsmitteln (alkalisiertes Wasser), sondern, wie ich ebenfalls zeigen konnte, in geringer Menge auch im Serum löslich. Man muß annehmen, daß in den Geweben das Melanin darum vorwiegend in gelöster Form auftritt.

Daß eine autochthone Chromatophorenpigmentierung unwahrscheinlich ist, geht auch daraus hervor, daß kein einziger Fall bekannt ist, wo bei *dauernd* pigmentfreier Epidermis Chromatophoren im Corium angetroffen wurde. Wie *Bloch* und ich in zahlreichen Beispielen zeigen konnten, läßt sich auch dort, wo das der Fall zu sein scheint (z. B. in den Randteilen vitiliginöser Haut, in Narben), stets ohne Mühe feststellen, daß der Chromatophorenpigmentierung eine Epidermispigmentierung vorausgegangen ist. Es liegen in solchen Fällen Bilder vor,

welche den erwähnten Chromatophorenhäufen in der röntgenbestrahlten Meerschweinchenhaut nach Untergang der pigmentierten Haarbälge entsprechen. Häufig kann man auch dann noch mit der Silberreaktion in den Epidermiszellen Pigment nachweisen und auch die Dopareaktion fällt oft noch in vereinzelter Zellelementen unerwartet kräftig aus, was beweist, daß in diesen Zellen das Pigmentbildungsvermögen keineswegs erloschen ist.

Ich habe in meiner Chromatophorenarbeit den Begriff der Pigmentinsuffizienz aufgestellt und damit das Unvermögen der Epidermiszellen ausdrücken wollen, ihr Pigment dauernd zu behalten. Bei krankhaften Störungen aller Art, z. B. Röntgen- und Lichtwirkungen, degenerative, präcanceröse Vorgänge (s. die „melanotische Präcancerose“ am Schluß dieser Arbeit) tritt diese Insuffizienz besonders stark hervor.

Auf Pigmentinsuffizienz muß auch die reichliche Chromatophorenbildung bei der Teermelanose beruhen, welche *Meirowsky* ganz zu Unrecht als Beispiel primärer und ausschließlicher Chromatophorenpigmentierung anführt. Daß in solchen Fällen die Epidermispigmentierung besonders im Anfangsstadium, sowohl im klinischen wie auch im histologischen Bild, oft stark hervortritt, läßt sich wohl kaum bestreiten. Wenn sie in spätern Stadien des Hautleidens zurückgeht oder gar verschwindet, erlaubt das noch nicht den Schluß, daß sie früher nicht doch vorhanden war. Dazu würde nur eine langdauernde Kontrolle der Pigmentverhältnisse berechtigen. Das Chromatophorenpigment ist bei der Melanose nur eine Folgeerscheinung, vorausgegangener oder noch bestehender starker Pigmentinsuffizienz der durch den Teer schwer geschädigten Epidermiszellen. Da ich selbst nachweisen konnte, daß die Speicherung phagocytierten Pigmentes in den Chromatophoren Monate, selbst Jahre lang dauern kann, so ist der Befund von Chromatophoren selbst bei völliger Abwesenheit von Epidermispigment im Zeitpunkt der Untersuchung durchaus nichts Ungewöhnliches.

Die Aufdeckung der wahren Natur der Chromatophoren beraubt die Ribbertsche Theorie der Naevi und Melanome ihrer eigentlichen Grundlage. *Ribbert* faßt bekanntlich in seiner Geschwulstlehre, auf rein morphologische Merkmale sich stützend, die Chromatophoren als selbständige, mesodermale Pigmentbildner und als das eigentliche Ausgangselement der Melanome auf. Die Naevuszellen sind mit den Chromatophoren ebenfalls verwandt, und zwar deutet sie *Ribbert* als die unentwickelten Vorstufen der Chromatophoren. In einer späteren Arbeit, in welcher *Ribbert* zu der Blochschen Pigmentlehre Stellung nimmt, hält er an der Selbständigkeit der Chromatophoren als Pigmentbildender Zellart und Ausgangselement der Melanome fest, ungeachtet des negativen Ausfalls der Dopareaktion. Er läßt allein die Fragen offen, ob die zu den Naevuszellen angenommenen Beziehungen tatsächlich

bestehen und ob die Chromatophoren mesodermale Gebilde sind oder aus der Epidermis stammen. Angesichts der oben angeführten Tatsachen, die mit der Auffassung der Chromatophoren als besonderer pigmentbildender Zellart unvereinbar sind, erübrigt es sich, auf die Ribbertsche Theorie nochmals einzutreten. Ich verweise auf meine Stellungnahme in einer früheren im Zentralblatt (30. Band) erschienenen Arbeit.

Dopareaktion.

Schon *Bloch* hat in seiner ersten Pigmentarbeit über den positiven Ausfall der Dopareaktion in den Geschwulststellen bei einem Fall von Melanocarcinom berichtet. Ich selbst konnte zwei weitere Beispiele mitteilen.

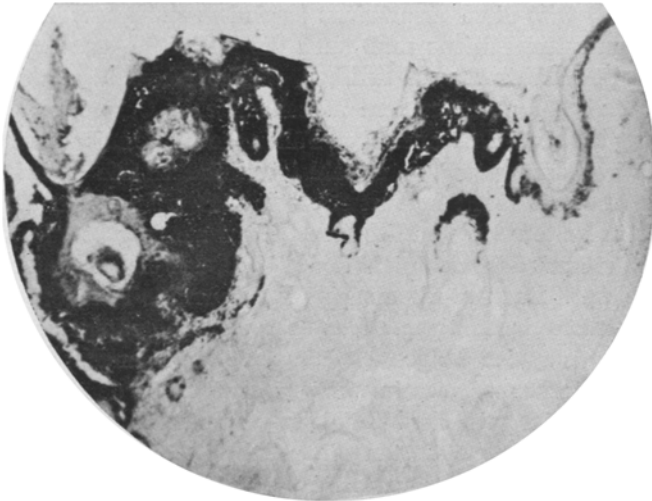


Abb. 15. Randpartie eines Melanocarcinoms. Nesterbildung. Dopareaktion.

Später haben *Lutz*, zuletzt *Walther* und *Albertini* positive Befunde mitgeteilt. Seit meiner ersten Veröffentlichung über Melanome wurden in der Klinik eine sehr große Zahl von Melanomen mit der Dopareaktion untersucht und immer wieder wurde dasselbe positive Ergebnis erhalten. Den früheren Beschreibungen (*Bloch*, *Miescher*, *Walther* und *Albertini*) ist darum nichts wesentlich Neues beizufügen und ich beschränke mich darum auf folgende Angaben:

Positive Dopareaktion wird nur angetroffen in den pigmentbildenden Zellen des Ursprungsgewächses und seiner Metastasen. Die Reaktion ist immer negativ in den Chromatophoren und in allen übrigen Gewebsbestandteilen. Diese letztere Tatsache stand in keinem Falle in Frage. Die Reaktionsbilder waren in dieser Beziehung stets eindeutig. Die Stärke des Reaktionsausfalles ist in verschiedenen Teilen des

Tumors, aber auch unter den einzelnen reagierenden Zellen in der Regel sehr verschieden. Sie schwankt zwischen einem eben gegen die Umgebung sich abhebenden Rauchgrau und einem tiefen, jede Einzelheit im Zellinnern verwischenden Schwarz.

Weitaus am stärksten reagieren die dendritischen Zellformen, ihre Dunkelung ist oft eine maximale, tuscheartige (Abb. 15). Wo diese Zellen locker liegen, z. B. im Randepithel des Melanoms, da treten ihre

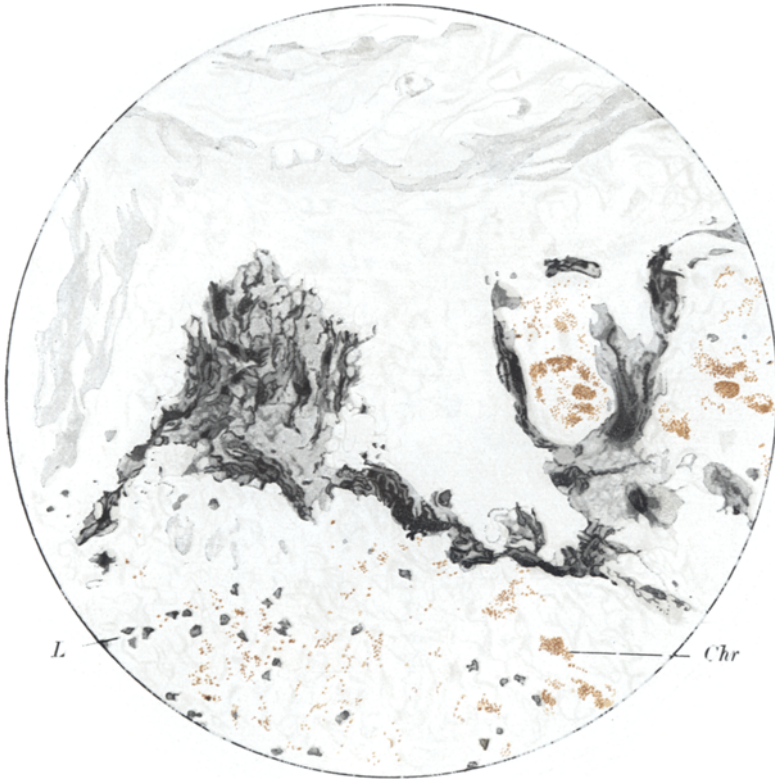


Abb. 16. Melanocarcinom, Randepithel. Dopareaktion. Positiv reagierende Dendritenzellen. In der Cutis positiv reagierende Leukocyten (*L*) und negativ reagierende Chromatophoren (*Chr*).

knorrigen, grotesk verzweigten Figuren in auffallender Weise hervor (Abb. 16, 17). Da, wo sie dichte Verbände bilden, entstehen undefinierbare, durch die meist mangelhafte Fixierung verzerrte, kohlschwarze Massen. Bei starker Vergrößerung verlieren die Bilder häufig an Prägnanz. Die Zellumrisse erscheinen durch eine diffuse Melaninimprägnation der Umgebung häufig etwas verwaschen. Im Innern der Geschwulstmasse ist die Orientierung über die Morphologie der einzelnen Zelltypen stets dadurch erschwert, daß die starke Schrumpfung der lockern

Zellverbände bei der Fixierung und die dadurch hervorgerufenen Lückenbildungen den normalen Bau weitgehend verändern.

Häufig reagieren im Gebiet eines pigmentierten Gewächsabschnittes die Randteile stärker als die zentral gelegenen. Nicht selten ist eine schwach reagierende Fläche von einer dunkleren Reaktionszone wie in einen Rahmen eingeschlossen (Abb. 18).



Abb. 17. Deckepithel eines Melanocarcinoms. Dopareaktion. Positiv reagierende Melanoblasten in einer Epidermissprosse. In der Cutis sowohl stark als auch nur schwach reagierende Gewächsbestandteile und Leukocyten.

Die Unterschiede im Reaktionsausfall sind in den einzelnen, auch in nächster Nachbarschaft gelegenen Teilen oft sehr stark ausgeprägt (Abb. 19). Diese Erscheinung entspricht zum Teil den großen Schwankungen des Pigmentgehaltes; sie braucht sich aber damit keinesfalls zu decken, wie das schon *Bloch* hervorgehoben hat. Denn häufig trifft man gerade an den am stärksten pigmentierten Stellen nur eine schwache oder gar eine negative Reaktion an, und andererseits reagieren Teile,

welche pigmentlos scheinen, und in welchen auch mit der Silberreaktion kein, oder höchstens die erste Spur von Pigment nachweisbar ist, trotzdem positiv. In solchen Reaktionsbildern ist der Augenblick erfaßt, in welchen die Gewächszellen die Pigmentoxydase schon besitzen, ohne daß es (vielleicht wegen Mangel an Vorstufen) zur Pigmentbildung gekommen ist. Es erinnert das an Verhältnisse der Embryonalzeit, wo nach den Befunden *Blochs* als erstes Zeichen der Pigmentfunktion in der Haarmatrix und der Epidermis erst die Oxydase und erst später das

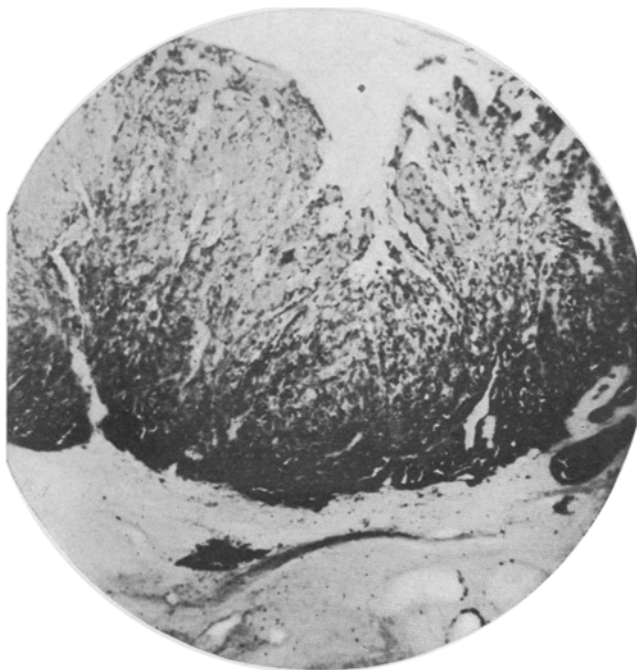


Abb. 18. Melanocarcinom. Dopareaktion. Stärkste Schwärzung an der Peripherie der pigmentbildenden Geschwulstmasse.

Pigment auftritt (positive Dopareaktion in vereinzelten Zellen bei noch völliger Abwesenheit von Pigment).

Besonders lehrreichen Reaktionsbildern begegnet man auch im *Deckepithel* der Melanome. In den Randteilen kommt die erste Unruhe häufig durch das Auftreten prächtiger, oft monströser maximal reagierender Dendritenzellen zum Ausdruck (Abb. 16). Die dazwischens liegenden gewöhnlichen Basalzellen zeigen in der Regel eine vollständig negative Reaktion. Die Dendritenzellen finden sich auch zahlreich im Epithel der Haarbälge, wo sie zuweilen prachtvolle Geflechte bilden. In einzelnen Fällen wurden sie auch in reichlicher Menge im Basalepithel der *Talgdrüsen* angetroffen (Abb. 20), welche im Reaktionsbild, von

schwarzen Ringen eingeschlossen, sich darstellen, ein Befund der bisher noch nicht erhoben worden ist. In den weiter einwärts gelegenen Teilen der Ränder nimmt die Zahl der Melanoblasten häufig zu. Es treten dichte, innig verfilzte Knäuel auf, oft noch von hellen, völlig reaktionslosen Abschnitten unterbrochen. Im Gebiet der Loslösungsvorgänge ist in der Regel eine Orientierung nicht mehr möglich. Die intraepidermalen und auch die nach den Papillarkörper abgewanderten Zellnester bilden schwarze, unentwirrbare Ballen, oft durch breite Schrump-

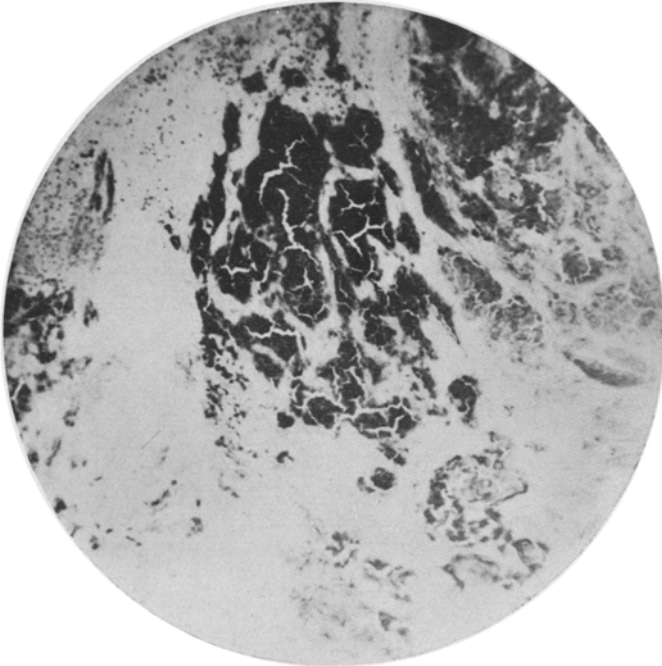


Abb. 19. Melanocarcinom. Dopareaktion. Herdförmig positiv reagierende Partien im Inneren der Tumormasse.

fungslücken von der Umgebung getrennt und wie in einem Hohlraum schwimmend. In der Epidermis ist in der Regel die Reaktion auf die Basalschicht beschränkt, während die höheren Zellagen vollständig hell erscheinen. In anderen Fällen bildet die Epidermis bis zur Hälfte ihrer Breite ein zusammenhängendes schwarzes Band (Abb. 21). Nicht so selten begegnet man aber auch in den höheren Schichten kleineren oder größeren ovalen oder rundlichen kohlschwarzen Flecken. Es handelt sich dabei um positiv reagierende Gewächsbestandteile oder Nester von solchen, welche mit den übrigen Zellen des Stratum Malpighi den normalen Weg nach oben nehmen und wohl erkenntlich bis in die Hornschicht gelangen, ja in dieser sogar noch dopapositiv reagieren (Abb. 22).

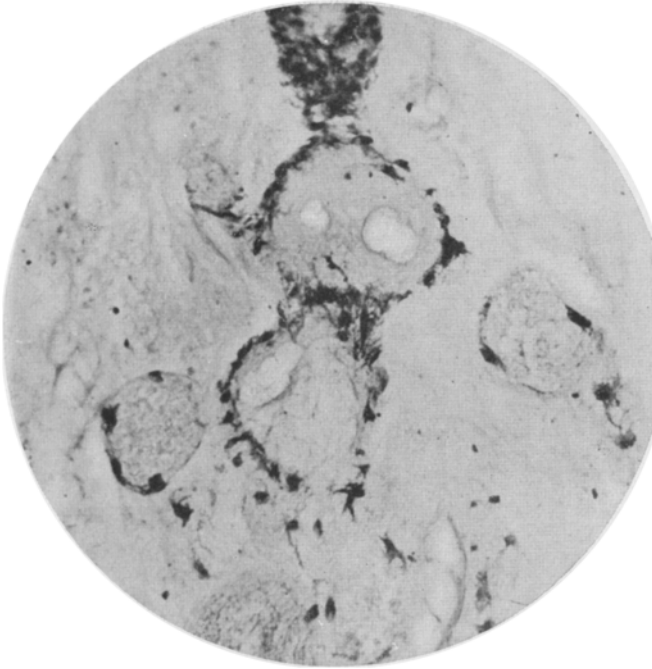


Abb. 20. Randgebiet eines Melanocarcinoms. Dopareaktion. Positiv reagierende Dendritenzellen im Basalepithel von Talgdrüsen.

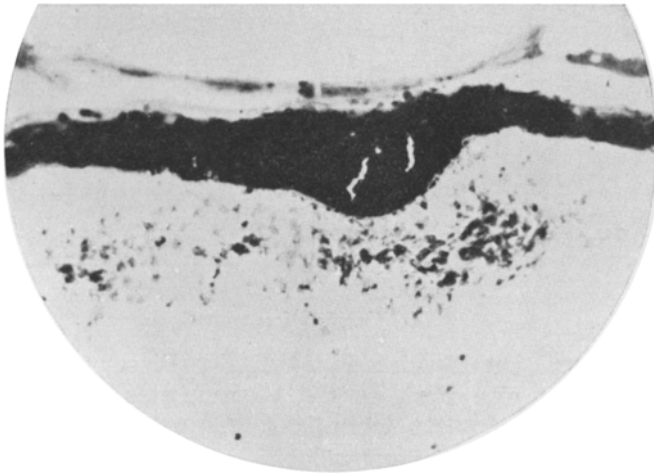


Abb. 21. Randgebiet eines Melanoms. Bandförmige Dopareaktion. In der Cutis maxima pigmentierte Chromatophoren, dopanegativ, in der Photographie schwarz erscheinend.

Außer in den Tumorzellen findet sich eine positive Dopareaktion auch in den Granula der polynucleären Leukocyten, welche oft reichlich in den entzündlichen Infiltraten auftreten. Ihre Reaktion beruht bekanntlich auf der Anwesenheit einer Polyphenoloxydase, die mit der Dopaoxydase sich nicht deckt.

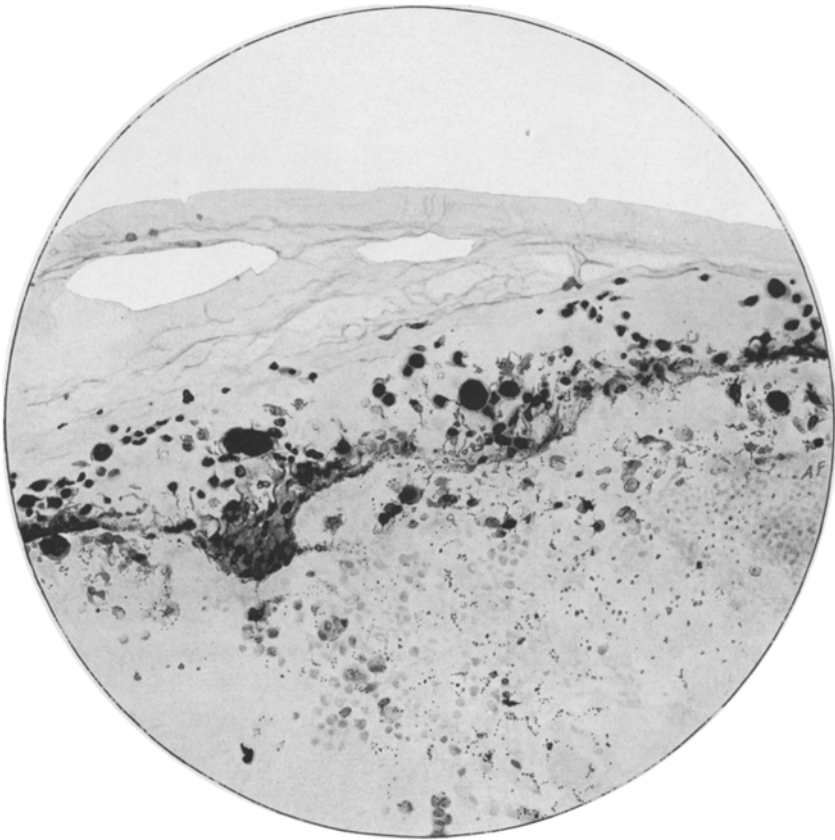


Abb. 22. Melanocarcinom. Dopareaktion. Im Deckepithel kugelige Nester stark reagierender Tumorzellen. In der Cutis schwach reagierende Tumorzellen und Leukocyten.

Silberreaktion.

Die Dopareaktion ist eine Reaktion der Pigmentoxydase. Die Silberreaktion ist eine Reaktion des Pigmentkornes. Im Gegensatz zur Dopareaktion entspricht daher ihr Ausfall vollkommen dem Grad der vorhandenen Pigmentierung, während die großen Unterschiede im Reaktionsausfall, welche die Dopareaktion kennzeichnen, naturgemäß fehlen. Die Reaktionsbilder bei Dopa- und Silberreaktion sind darum

meist stark verschieden, denn wo die Silberreaktion positiv ausfällt (großer Pigmentreichtum), ist häufig die Dopareaktion nur noch schwach oder sogar vollständig negativ, z. B. in den verhornten pigmenthaltigen Haarschäften oder in der pigmenthaltigen Hornschicht, und andererseits können wir stärkste Dopareaktion antreffen, wo die Silberreaktion nur eine kaum erkennbare, unscheinbare Granulierung ergibt, ja wie wir sahen, kann positive Dopareaktion auftreten, wo die Silberreaktion noch vollständig negativ ist. Da die Silberreaktion eine Pigmentreaktion ist, so reagieren folgemäßig auch die Chromatophoren positiv.

Unter den wenigen Forschern, welche sich mit den Verhältnissen der Dopareaktion und der Silberreaktion bei Melanomen beschäftigt haben, kommen *Takuma Matsunaga* und *Lemmel* zu einem abweichenden Ergebnis. Diese Autoren finden nämlich eine nach ihrer Meinung positive Dopareaktion nicht nur in den Gewächszellen, sondern auch in den Chromatophoren und außerdem ergab sich nach ihren Befunden ein vollkommener Parallelismus zwischen Dopar- und Silberreaktion. Aus ihren Angaben geht nun aber hervor (worauf *Bloch* und ich schon hingewiesen haben und was auch *Walther* und *Albertini* betonen), daß beiden vermutlich wegen fehlerhafter Reaktionsverhältnisse überhaupt nie ein einwandfreies Reaktionsbild vorgelegen hat. Denn, was sie als positive Reaktion beschreiben, nämlich eine Dunkelung der vorhandenen Pigmentgranula, ist nichts anderes als eine unspezifische und zufällige Nebenerscheinung bei manchen Reaktionen, die auf einer Adsorption von spontan durch Autooxydation des Reaktionskörpers in der Reaktionsflüssigkeit entstandenen Melanins an sämtliche Pigmentgranula, epitheliale und cutane beruht. Die Schlüsse, zu welchen die Autoren gelangen, können darum nicht richtig sein.

Teilungsvorgänge.

Die Teilungsvorgänge im Melanom bieten gewisse Eigentümlichkeiten dar, welche noch der Aufklärung bedürfen. Gerade am Ursprungsort der Melanome im Gebiete der epidermalen Auflösung ist ein außerordentlicher Mangel an Mitosen geradezu auffällig. Man kann oft große Strecken durchmustern, ohne einer einzigen Mitose zu begegnen. Ganz besonders spärlich sind Mitosen in den intraepithelialen Zellnestern zu finden; sie fehlen dort häufig ganz. Diese Eigentümlichkeit erinnert an die Verhältnisse beim Naevus, wo Mitosen auch während des Abtropfungsvorganges vollständig vermißt werden. Wir stehen hier noch vor einem Rätsel, denn für die Annahme, daß die Teilungen vorwiegend auf amitotischem Wege vor sich gehen, was zwar wahrscheinlich ist, finden sich keine genügenden Anhaltspunkte.

In den Gewächsabschnitten ist die Zahl der mitotischen Teilungsbilder wechselnd. Manchmal trifft man sie in großer Zahl an, manchmal sind

sie nur spärlich, oder sie fehlen gänzlich. Dabei bestehen im selben Schnitt, auch an verschiedenen Stellen des Gewächses oft große Unterschiede. Das deutet auf große Schwankungen der Wachstumsstärke der einzelnen Geschwulstteile hin. Am reichlichsten trifft man Mitosen in der Regel in den wenig oder gar nicht pigmentierten Tumorabschnitten und zwar am häufigsten unter den verhältnismäßig kleinen polymorphen oder spindeligen Zellen, etwas weniger häufig finden sich Mitosen in den großen globoiden Zellen und zwar sowohl in nicht-pigmentierten als auch bedeutend seltener in pigmentierten. *Niemals findet man Mitosen in ausgesprochen dendritisch gebauten Zellen.* Diese merkwürdige Tatsache ergab sich aus der Durchmusterung einer sehr großen Zahl von Schnitten der verschiedensten Fälle. Sie steht mit der allgemeinen Erfahrung im Einklang, daß auch unter den Dendritenzellen der Epidermis unter normalen und pathologischen Verhältnissen niemals Mitosen angetroffen werden. Durch das Fehlen von Mitosen gerade bei den durch eine besondere Pigmentbildungsfähigkeit ausgezeichneten Zellen darf man schließen, daß gesteigerte Pigmentfunktion und Teilungsaktivität nicht in einem direkten Verhältnis zueinander stehen können, wie das vielfach angenommen worden ist. Der Zusammenhang ist vielmehr noch unabgeklärt. Seine Erklärung setzt die Kenntnis der Natur der Dendritenzellen voraus und der Bedingungen, welche ihr gehäuftes Auftreten zur Folge haben.

Neben normalen Mitosen findet man auch pathologische: pyknotische, multipolare oder Bröckelmitosen. Dies ist wohl zum Teil der Grund, warum häufig mehrkernige Zellen angetroffen werden, ob diese mehrkernigen Zellen auch auf dem Wege der Amitose entstehen, ist schwer zu entscheiden. Überzeugende Bilder für eine solche Annahme konnte ich nicht finden, doch muß zugegeben werden, daß gerade die Deutung der Bilder in dieser Frage besonders heikel ist. Da im Naevus einerseits Mitosen vollkommen fehlen, andererseits mehrkernige Zellen oft in großer Zahl auftreten, so haben einige Untersucher (*Unna, Dalla Favera, Kyrle*) amitotische Vorgänge angenommen. Diese Annahme wäre bei den Melanomen, besonders dort zu erwägen, wo man mehrkernigen Dendritenzellen begegnet, was ziemlich häufig vorkommt.

Bindegewebe.

Das Verhalten des Bindegewebes ist besonders in den Anfangsstadien des Melanoms interessant. Zur Untersuchung eignen sich am besten die Randteile eines Gewächses. Während hier in der meist hyperpigmentierten und oft etwas verbreiterten Epidermis häufig noch keine deutlichen zelligen Veränderungen sichtbar sind, zeigt sich in den papillären und subpapillären Schichten der Cutis bereits eine auffallend dichte Einlagerung von Rund- und Plasmazellen und außerdem eine

sehr bemerkenswerte Vermehrung der Chromatophoren. Die entzündlichen Infiltrate nehmen an Mächtigkeit noch bedeutend zu, wenn in der Epidermis die ersten Abtropfungserscheinungen auftreten. An solchen Stellen finden sich oft kompakte Massen von Rundzellen, gegen welche die epitheliale Neubildung oft völlig zurücktritt. Die Chromatophorenpigmentierung erreicht hier ebenfalls einen meist ungewöhnlichen Grad der Ausbildung, so daß man oft von eigentlichen Chromatophoromen sprechen kann.

Im Gebiet der Tumormasse und an ihren Grenzen sind die entzündlichen Erscheinungen sehr verschieden stark ausgesprochen, in der Regel aber nie mehr von der Mächtigkeit wie im Beginn der Wucherung. Oft, besonders in stationären Metastasen, fehlen sie ganz.

Die Beziehungen der Bindegewebszellen zu den Gewächszellen sind in der Regel sehr innig und die Deutung der Bilder stößt oft auf Schwierigkeiten. Dies rührt hauptsächlich davon her, daß die Gewächszellen keinen festen Zusammenhang untereinander besitzen, selbst dort, wo sie in alveolärer Anordnung auftreten. Darin besteht gegenüber allen übrigen Formen epithelialer Wucherungsprozesse ein bemerkenswerter Unterschied. Durch die freie Lagerung der Geschwulstzellen kommt es zu einer innigen Vermengung mit dem Bindegewebe, seinen Zellen und auch seinen Zwischensubstanzen, so daß man zum Beispiel mit Bindegewebsfärbung (*Mallory, van Gieson*) zwischen den Tumorzellen oft reichlich Fasersubstanz antreffen kann. Für die Annahme, daß die Geschwulstzellen selbst die Fasersubstanz liefern, bestehen trotzdem keine genügenden Anhaltspunkte. Jedenfalls gelang es mir, trotz sorgfältiger Untersuchung, nicht, überzeugende Bilder aufzufinden, denn es konnten stets ohne Mühe die Fasern auf vorhandene Bindegewebszellen zurückgeführt werden, eine Auffassung, die auch andere Forscher (*Dalla Favera*) vertreten. Besserer Aufschluß wäre von funktionellen Untersuchungen (z. B. künstliche Gewebszüchtung von Melanomzellen) zu erwarten. Die bisherigen in dieser Richtung angestellten Beobachtungen englischer Untersucher sprechen nicht für ein faserbildendes Vermögen der Melanomzellen.

Metastasen.

Die Metastasen der Melanome zeigen im wesentlichen dieselben morphologischen Eigentümlichkeiten wie das Erstgewächs: einerseits die charakteristische Mannigfaltigkeit der Zellformen und andererseits die große Mannigfaltigkeit der Pigmentbildung. Von besonderem Interesse sind die Hautmetastasen, weil sie zur Frage Stellung zu nehmen erlauben, ob Melanomzellen sekundär in die Epidermis einzudringen vermögen. Diese Frage gewinnt dadurch eine erhöhte Bedeutung, daß manche Untersucher die oben beschriebenen Veränderungen im Deckepithel

der Melanome nicht als Abtropfungsvorgänge, sondern vielmehr als eine Einwanderung von Geschwulstzellen in die Epidermis deuten (dieselbe Streitfrage besteht auch bei der Deutung des Pagetcarcinoms).

Bei ausgedehnter Melanomatose, besonders bei Lymphknotenmetastasen, findet häufig rückläufig auf dem Lymphwege eine große Aussaat von kleinen, schrotkornartigen, pigmentreichen Metastasen im

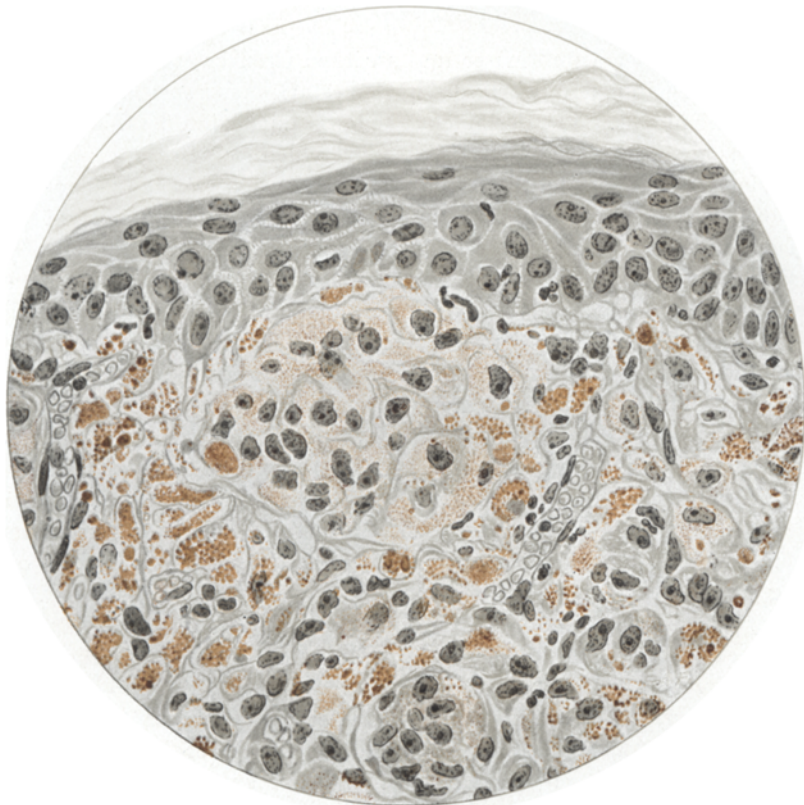


Abb. 23. Melanocarcinom. Subepidermale Metastase. In der Umgebung der Tumorzellen massenhaft Chromatophoren. Epidermis frei von Tumorelementen.

zugehörigen Hautbezirk statt. Diese Metastasen zeichnen sich klinisch häufig dadurch aus, daß sie nach einer meist beschränkten Wachstumsdauer in ihrer Entwicklung stehen bleiben und sich weiterhin fast wie Naevi verhalten.

Diese Neigung zu Wachstumsstillständen scheint in der Pathologie der Melanome eine besondere Rolle zu spielen und erklärt vielleicht, wie ich an anderer Stelle (Schweiz. med. Wochenschr. 1926) ausgeführt habe, das häufig refraktäre Verhalten der Melanome gegenüber der Strahlentherapie.

Histologisch findet man in der Cutis kleinere und größere knötchenförmige Ansammlungen von Gewächszellen, gewöhnlich in der Umgebung von Lymphgefäßen. Nicht selten findet man auch mit Geschwulstmaterial erfüllte Lymphbahnen. Häufig liegen diese Knoten in den höheren Schichten der Cutis bis hinauf in den Papillärkörper. Ich fand wiederholt kleine, ganz oberflächlich intrapapillär gelegene Knötchen, welche den Raum einer stark ausgeweiteten Papille vollständig ausfüllten und in unmittelbarer Nachbarschaft der Epidermis lagen. *Nie sah ich in diesen Metastasen eine einzige Tumorzelle in die Epidermis eindringen, obwohl Gewächszellen und Epidermiszellen oft Seite an Seite lagen* (Abb. 23). Von einem Epidermotropismus der Melanomzellen kann demnach nicht gesprochen werden, und ebenso ist die Auffassung, wonach die intraepithelialen Zellnester beim Erstgewächs eingewanderte Tumorbestandteile darstellen sollen, nicht aufrecht zu erhalten, denn dann müßte diese Erscheinung auch bei den Metastasen anzutreffen sein.

Was den Pigmentgehalt der Metastasen anbetrifft, so findet man häufig in den subepidermalen Knötchen wie bei den Naevi eine Pigmentierung nur in den obersten Zellen, während die tiefer gelegenen Gebilde pigmentlos sind, als ob hier wie bei der Pigmentbildung Oberflächeneinflüsse (Licht- und andere Faktoren) maßgebend wären. In den meisten Knötchen fehlt jegliche Reaktionserscheinung von seiten des Bindegewebes, so daß sich dadurch die Ähnlichkeit mit gewöhnlichem Naevi noch erhöht. Was nicht ganz damit übereinstimmt, ist einzig das Aussehen der Zellen, welche in der Regel im Gegensatz zu den verhältnismäßig kleinen Naevuszellen von beträchtlicher Größe sind.

Wesen des melanomatösen Wucherungsprozesses.

Die Morphologie der Melanome zeigt besonders beim Vergleich der Anfangsstadien eine derartige Ähnlichkeit mit den Naevi, daß jede Theorie der Melanombildung gleichzeitig auch eine Theorie der Naevusbildung sein muß. Übereinstimmend bei beiden Prozessen ist der Vorgang der Loslösung von Epidermiszellen durch Verlust der Faserung und ihre Abwanderung in die Cutis. Übereinstimmend ist ferner die Vielgestaltigkeit der auswandernden Zelle und übereinstimmend ist endlich die hervorragende Pigmentbildungsfähigkeit, mit welcher Melanom und Naevus im Gegensatz zu jeder andern von der Epidermis ausgehenden Neubildung begabt sind.

Der wichtigste Unterschied zwischen beiden Bildungen besteht darin, daß sich beim Naevus der Wucherungsvorgang im Abtropfungsprozeß erschöpft, während er beim Melanom nur den Beginn, den ersten Auftakt eines schrankenlosen Weiterwachstums auch in der Cutis darstellt.

Die losgelösten Naevuszellen zeigen keine weiteren Zeichen normaler Vermehrung. Als träge Zellhaufen kommen sie in die lockeren

Maschen der oberflächlichen Cutislagen zu liegen, und da ihnen ein fester Zusammenhang untereinander fehlt, weichen sie auseinander und gleiten in die Tiefe, bald in säulenförmigen Strängen angeordnet, bald regellos das Maschenwerk des Bindegewebes durchsetzend. Ihre Gestalt, die anfangs globoid oder dendritisch war, wird mit wachsender Entfernung von der Oberfläche kleiner und uncharakteristischer, erscheint bald mehr spindelig, bald mehr polyedrisch und ist von derjenigen der umliegenden Bindegewebszellen oft kaum mehr zu unterscheiden.

Ob normale Teilungsvorgänge an Naevuszellen vorkommen, kann heute noch nicht als bewiesen angesehen werden. Alle Untersucher, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, betonen die vollständige Abwesenheit von mitotischen Teilungsbildern. Das oft gehäufte Auftreten von zwei- und mehrkernigen Zellen in Naevi deutet allerdings darauf hin, daß Kernteilungsvorgänge doch stattfinden, was wahrscheinlicher erscheint als die Annahme, daß benachbarte Zellen zusammenschmelzen. Einige Forscher (*Dalla Favera*, *Kyrle*) deuten die vorkommenden Teilungen als Amitose. Eine hervorragende Rolle kann dieser Form der Vermehrung jedoch kaum zukommen, es erscheint sogar wahrscheinlich, daß die Mehrkernigkeit, wie das schon *Kreibich* annimmt, auf regressiven Vorgängen beruht.

Bei dieser Trägheit des Zellmaterials erscheint es begreiflich, daß der Infiltrationsprozeß von der Cutis widerspruchslos hingenommen und jedenfalls durch entzündliche Reaktionen in keiner Weise gestört wird. Entzündliche Infiltrate fehlen darum beim Naevus auch im Stadium der Abtropfung vollkommen. Diese Verhältnisse erinnern in gewissem Sinne an den Vorgang einer Organanlage z. B. an die Entwicklung einer Haaranlage im Embryonalleben oder, auf das pathologische Gebiet übertragen, an das Wachstum eines Adenoms.

Ganz im Gegensatz dazu schreitet die Wucherung beim Melanom nicht nur in der Cutis schrankenlos weiter, wobei Mitosen oft in Mengen auftreten, sie hat auch gleich von Anfang an einen heftigen Widerstand von seiten der Cutis zu überwinden, welche schon bei den ersten Zeichen der Bösartigkeit in der Epidermis einen mächtigen Wall von Rundzellen gegen das in Umwandlung begriffene Epithel errichtet. Diese nie fehlenden entzündlichen Reaktionsvorgänge, welche in den Randteilen eines Melanoms besonders stark entwickelt sind, stellen das einzige Merkmal dar, welches das Anfangsstadium des Melanoms von demjenigen des Naevus unterscheidet. Die Annahme *Kreibichs*, daß es zwei Formen des Epithelabtropfens gibt, eine gutartige beim Naevus und eine bösartige beim Melanom, hat darum ihre volle Berechtigung. Der Naevus stellt die adenomatöse, das Melanom die carcinomatöse Wucherung eines in seiner Wesensart spezifischen Wachstumsvorganges dar.

Wenn man nach dem Wesen dieses Vorganges forscht, dann stößt man zunächst auf die eigentümliche Umwandlungserscheinung, welche den Prozeß morphologisch einleitet, das ist der *Schwund der Epithelfaserung und der Stacheln*. Dieses allmähliche Verschwinden wichtiger Strukturmerkmale der Epidermiszellen, das in allen Übergängen sich verfolgen läßt, ist so charakteristisch, daß zahlreiche Forscher diese Erscheinung in übereinstimmender Weise beschrieben haben. Nach *Unna*, *Hodara*, *Judalewitsch*, *Dalla Favera* und vielen anderen Untersuchern, beruht der Vorgang auf einer Verflüssigung (Akantholyse) der Fasern und Stacheln. Es ist dies allerdings zunächst nur ein Erklärungsversuch. Bei genauer Verfolgung der Verhältnisse kann man nur feststellen, wie die Epithelfasern seltener, die Stacheln spärlicher und feiner werden und allmählich gänzlich verschwinden. Hand in Hand damit geht eine Aufhellung des Protoplasmaleibes, dessen Struktur nach *Unna* wabigen Charakter annimmt.

Manche Forscher deuten diesen Vorgang als echte Metaplasie, das ist Umgestaltung des morphologischen und funktionellen Charakters der Zellen. *Kromayer*, *Judalewitsch* gehen so weit, daß sie eine unmittelbare Umwandlung von Epithelzellen zu Bindegewebszellen annehmen (Desmoplasie). Auch *Krompecher* redet einer vollständigen Umwandlung von Epithelien zu Bindegewebe das Wort.

Die Ansicht einer spezifischen Umgestaltung der Epidermiszellen bei der Naevusbildung ist in neuerer Zeit von *Masson* vertreten worden. *Masson* sieht in den einzelnen morphologischen Entwicklungsstufen, welche die Naevuszellen bei ihrem Wege durch die Cutis durchlaufen, einen Vorgang schrittweiser und planmäßiger Umwandlung der ursprünglichen Epidermiszellen. Die erste Staffel ist die Umgestaltung der Epidermiszellen im Abtropfungsprozeß zu eigentlichen Naevuszellen: kubischen, vieleckigen, verzweigten, oft pigmenthaltigen Gebilden, unter welchen dendritische Formen oft in größerer Menge auftreten (plan pigmenté). Die zweite Staffel ist gekennzeichnet durch die Anordnung der Zellen nach dem Schema der endokrinen Drüsen, wobei die Zellen in direkte Nachbarschaft mit den Endothelien der Gefäße treten (plan endocrinien). Die Pigmentbildungsfähigkeit ist in diesem Stadium erloschen. Die dritte Staffel endlich führt zu einer weiteren Umgestaltung der Zellen, welche das Aussehen Schwannscher Zellen oder glatter Muskelfasern oder gewöhnlicher Bindegewebszellen annehmen, wobei sie nicht nur das morphologische Aussehen, sondern auch die physiologischen Funktionen dieser Zellen übernehmen (plan rofond mésenchymateux).

Masson unterscheidet in folgerichtiger Übertragung seiner Naevushypothese auf das Melanom je nach dem Grad der Differenzierung der Melanomzellen verschiedene Typen.

1. *Naevôépithéliome langerhansien*: Aus pigmentierten Dendritenzellen bestehend.

2. *Naevôépithéliome endocrinien achromique*: Zellen rundlich in Strängen gelagert und den Gefäßendothelien peritheliomartig anliegend, Dendritenzellen und Pigment fehlen.

2a. *Naevôépithéliome dimorphe* aus Bestandteilen von 1 und 2 in Kombinationen aufgebaut.

3. *Naevosarcome*: Zellen vom Charakter der Bindegewebszellen, kollagene Substanzen oder Muskelsubstanz (Naevomyosarkom) bildend.

Masson betont, daß seine Einteilung nach morphologischen Gesichtspunkten aufgestellt worden ist, und über die Herkunft der einzelnen Gewächse keine Urteile enthält, und daß ferner die Tumoren selten in morphologisch einheitlicher Gestalt, sondern in der Regel in Mischform auftreten.

Die *Massonsche* Einteilung bemüht sich, in dem rätselhaften Polymorphismus der Melanome eine bestimmte morphologische und funktionelle Planmäßigkeit zu erkennen. Allein es fragt sich, ob damit viel gewonnen ist. Denn einmal ist die Deutung der einzelnen Naevusgegenden als melanoblastische, endokrine oder bindegewebliche Entwicklungsstufe (*plan pigmenté*, *plan endocrinien*, *plan mésenchymateux*), auf welcher die Einteilung Bezug hat, durch gar kein überzeugendes Argument gestützt (eine bloße morphologische Ähnlichkeit kann doch nicht als solches gelten), und dann gelingt es wohl kaum, eine Geschwulst zu finden, deren Bestandteile in einheitlicher Weise der einen oder anderen Form entsprechen. *Masson* gibt das ja selbst zu. Außerdem ist es auch im einzelnen schwierig, das Zellmaterial in diesem oder jenem Sinn restlos zu klassifizieren, denn man findet zu viele Übergänge und zu viel Abweichungen von der aufgestellten Norm, um an eine bestimmte Entwicklungsrichtung, sei es nach der mesenchymatösen, sei es nach der endokrinen Seite hin, glauben zu können. Man müßte schon annehmen, daß unter den Tumorelementen ein beständiges Hin- und Herpendeln zwischen den verschiedenen Differenzierungsmöglichkeiten stattfindet nach Art eines labilen, in jeder Richtung reversiblen Reaktionszustandes. Das ist doch wohl kaum anzunehmen¹⁾.

Ein besonders heikles Kapitel ist die Frage, ob Melanomzellen wie Bindegewebszellen selbständig Fasersubstanz bilden können. Wäre das der Fall, dann hätten wir damit den tatsächlichen Beweis für die tiefgehende selbst die Keimblattspezifität durchbrechende Metaplasie der Naevuszellen vor uns, eine Erscheinung, welche unter den Vorgängen des postembryonalen Lebens jedenfalls in der Pathologie einzig dastünde. Eine ganze Reihe von Forschern (*Kromayer*, *Judalewitsch*, *Masson* u. a.) glaubt sich, gestützt auf die histologischen Bilder, zu dieser Annahme berechtigt. Andere (*Dalla Favera*, *Kreibich*, *Kyrle*, *Dawson* u. a.) kommen bei ihren Untersuchungen zu entgegengesetzten Ergebnissen. Wenn ich das eigene Naevus- und Melanommaterial ins Auge fasse, dann muß ich feststellen, daß ich nirgends ein überzeugendes Bild für die Annahme der Faserbildung durch Naevus- oder Melanomzellen angetroffen habe. Allein ich gestehe, daß gerade beim Zellmaterial dieser Geschwülste die Deutung der Bilder eine ganz besonders heikle ist und daß subjektive Einflüsse dabei leicht sich einzuschleichen vermögen. Da die Geschwulstzellen eigentlich nirgends (angefangen bei den intraepithelialen Zellnestern) zusammenhängende Verbände bilden, wie sie sonst bei Epithelien üblich sind, sondern völlig lose in Bindegewebsmaschen liegen und oft allseits von Bindegewebe, Zellen und Fasersubstanzen, eingeschlossen sind, so ist ihre Beziehung zur Umgebung

¹⁾ *Masson* hat in seiner neuesten Arbeit eine Theorie der neurogenen Abstammung der Naevi aufgestellt. Siehe meine Bemerkungen am Schluß dieses Abschnittes.

häufig nicht genau zu präzisieren. Es ist darum begreiflich, daß gerade namhafte Histologen wie *Darier* die Frage in vorsichtiger Weise offenlassen. Da wir seit *Dariers* neuester Arbeit wissen, daß es *echte* mesodermale Melanome (*mélanome mésenchymateux*, *mélanosarcome*) gibt, die wirklich von Bestandteilen des Bindegewebes ausgehen und deren Bau von derjenigen der epidermogenen Melanome wesentlich abweicht, müssen wir mit der Deutung: Melanosarkom epithelialer Entstehung durch bindegewebliche Metaplasie ektodermaler Zellen doppelt vorsichtig sein.

Erscheint die Annahme einer Metaplasie der Naevus- und Melanomzellen bei ihrer Entstehung und Weiterentwicklung nicht ohne weiteres überzeugend, so läßt sich doch nicht bestreiten, daß gerade der Vorgang der „*Desmolyse*“ für diese Annahme eine Stütze liefert. Der Verlust der Epithelfaserung und der intercellularen Brücken, beides markante Eigentümlichkeiten der Epidermiszellen, ist zweifellos eine sehr auffällige Erscheinung. Man begegnet ihr aber nicht nur bei den Naevi und Melanomen, sondern auch bei andern pathologischen Vorgängen, beim Paget-Carcinom und beim Basalzellenkrebs. Bei diesem fehlt das Symptom der Zellockerung und auch die große Vielgestaltigkeit der Zellen, welche vielleicht die Folge dieser Lockerung ist.

Nun gibt es aber in der Epidermis eine Zellgattung, welche schon unter normalen Verhältnissen frei von Epithelfasern und Stachelfortsätzen ist, das sind die *dendritisch gebauten Pigmentzellen*, und es stellt sich die Frage, ob nicht diese Zellart den Ausgangspunkt bildet für alle von der Epidermis ausgehenden Wucherungsprozesse, bei welchen epithelfaserfreie Zellen auftreten.

Über die Morphologie der Dendritenzellen finden sich in der Literatur ausführliche Beschreibungen so bei *Meirowsky*, *Bloch*, *Kreibich*, *Masson*; zuletzt hat *Mariani* sich noch einmal in einer ausführlichen Arbeit mit ihnen beschäftigt. Es handelt sich um in ihrer Gestalt außerordentlich mannigfaltige Zellformen, welche nach Lage und Aussehen sich von übrigen Epidermiszellen sehr wesentlich unterscheiden. Die Zellen besitzen einen Zellkörper von wechselnder Größe, einen meist großen Kern und mehrere Fortsätze. Der Zellkörper liegt zwischen den Epidermiszellen häufig an der unteren Epidermisgrenze und ist mit seiner Achse bald senkrecht, bald horizontal zur Epidermis eingestellt, bald verläuft sie in irgendeiner beliebigen Richtung. Die Form des Zellkörpers ist bald länglich spindelig, bald birnförmig oder dreieckig, bald kugelig oder ganz unregelmäßig. Die Fortsätze sind in der Regel zart und sehr häufig außerordentlich lang, zuweilen sind sie auch eigentümlich knorrig oder stummelförmig-pseudopodienartig, sie enden zuweilen mit einer kleinen knopfförmigen Anschwellung (*Mariani*). Die Fortsätze können nach jeder beliebigen Richtung hin verlaufen und sich dabei noch weiter verzweigen, häufig ist ihr Verlauf nach zwei Richtungen orientiert, einmal senkrecht nach oben, wobei ihr Verlauf bis fast an die Hornschicht hinauf verfolgt werden kann, bald horizontal. In letzterem Falle ziehen die Fortsätze mit Vorliebe der Epidermiscutisgrenze entlang, die Basalmembran dabei aber stets achtend (*Mariani*), nach kürzerem oder längerem Verlauf biegen sie ebenfalls nach

aufwärts und verzweigen sich zwischen den Epidermiszellen. Die Basalfortsätze bilden häufig in ihrer Gesamtheit ein zierliches Flechtwerk (auf Schrägschnitten deutlich erkennbar), welches die untere Epidermisgrenze korbartig umflieht (Abb. 24, 25).

Die dendritischen Pigmentzellen der Epidermis haben von jeher die Aufmerksamkeit der Forscher erweckt, allein es ist auch heute noch

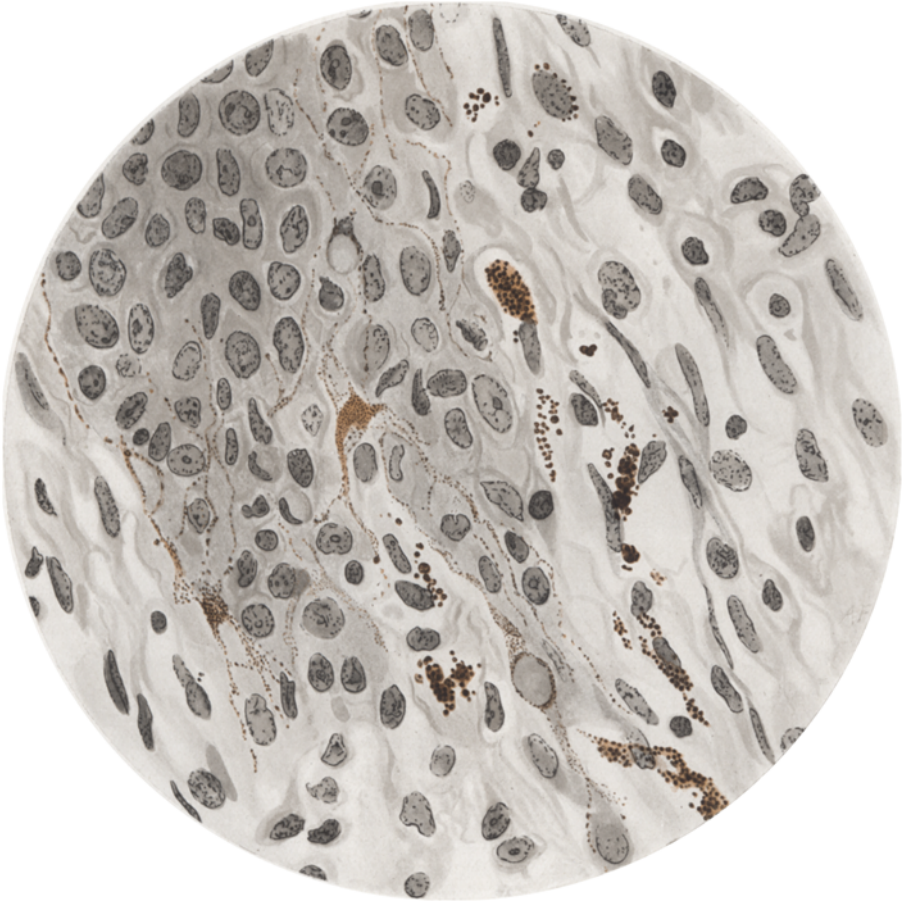


Abb. 24. Dendritische Melanoblasten in der Epidermis. In der Cutis Chromatophoren mit grobscholligem Pigment.

nicht gelungen, über ihre Herkunft, ihr Wesen und ihre Beziehungen zu den übrigen Epidermiszellen Klarheit zu gewinnen. Dendritische Pigmentzellen finden sich nicht nur bei Menschen, sondern auch in der Epidermis von Tieren, und es besteht kein Zweifel, daß sie bei diesen, besonders bei niederen Wirbeltieren (Amphibien) oft eine große Rolle bei den verschiedensten Pigmentvorgängen der Haut spielen.

Bei den Amphibien finden auffallende Formveränderungen statt, vermutlich bedingt durch Pigmentströmungen im Protoplasma der Zellen, wodurch die Hautfarbe der Tiere in weiten Grenzen sich verändern kann (Hell- und Dunkelanpassung), und es ist in neuester Zeit nachgewiesen worden, daß alle möglichen optischen und chemischen Reize

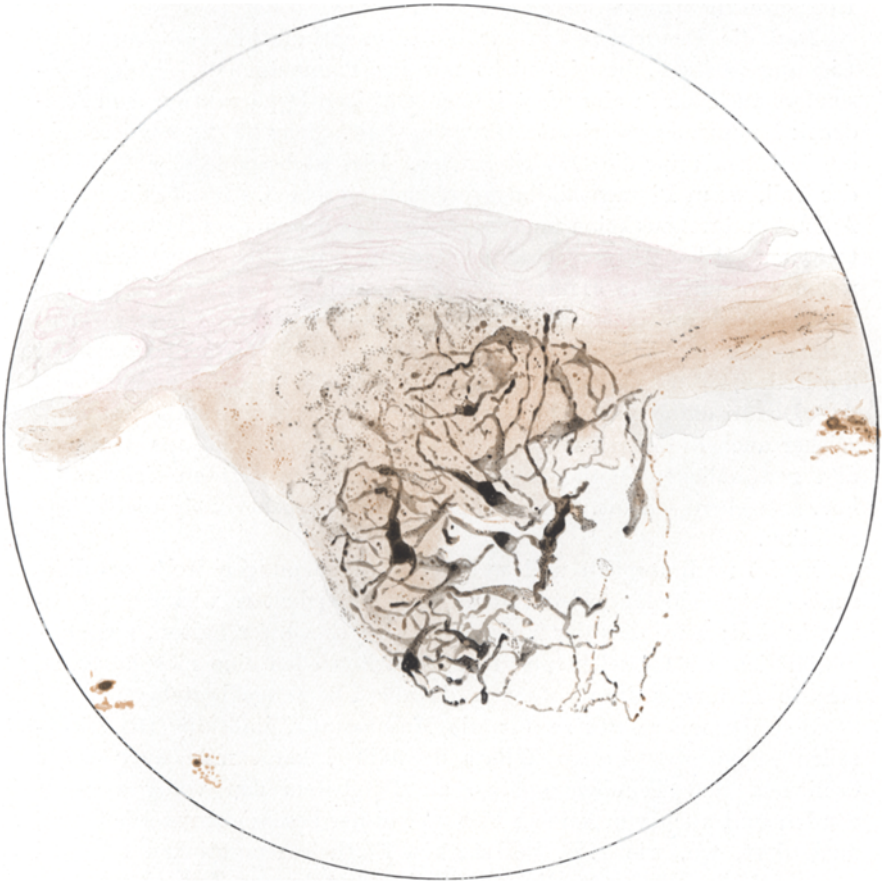


Abb. 25. Anhäufung dendritischer Melanoblasten im Gebiet einer Follikelöffnung. Röntgenpigmentierte Bauchhaut.

auch Hormone (Sekrete des Hypophysenhinterlappens) diese Bewegungen beeinflussen und regeln.

Wurden diese Zellen früher als in die Epidermis ausgewanderte Gebilde der Cutis angesehen (*Kölliker*, *Aebi*, *Riehl* u. a. Ausführlicheres darüber bei *Meirowsky* und *Bloch*), so führten spätere Arbeiten (*Jarisch*, *Schwalbe*, *Wieting* und *Hamdi* u. v. a.) und besonders auch die Pigmentarbeiten *Blochs* zur Anerkennung ihrer epidermalen Natur.

Die meisten Untersucher stimmen heute in der Ansicht überein, welche besonders durch *Kreibich* und *Bloch* eine präzise Formulierung erhalten hat, „daß diese Zellen aus gewöhnlichen Epidermiszellen entstehen und nichts anderes darstellen, als in Beziehung auf die Pigmentbildung funktionell spezialisierte, durch eine Art Arbeitsteilung differenzierter Epithelzellen“ (*Bloch*).

Daß die Dendritenzellen für die Pigmentfunktion eine besondere Eignung besitzen, beweist nicht nur ihr Pigmentgehalt, sondern besonders auch der in einer fast immer kräftigen Dopareaktion zum Ausdruck kommende gesteigerte Oxydasegehalt. Sehr häufig reagieren in der Epidermis nur die Dendritenzellen. Dies ist besonders häufig dann der Fall, wenn Pigmentbildungsvorgänge einsetzen. Immerhin ist ihr Auftreten durchaus keine unentbehrliche Erscheinung bei Hyperpigmentationen. Schon *Bloch* erwähnt stark positive Reaktionsbilder, bei welchen dendritische Figuren vollkommen fehlen. Andererseits findet man sie auch an solchen Stellen in schönster Ausbildung (spitzes Kondylom, Basalzellencarcinom), wo von einer Hyperpigmentation nicht die Rede ist. Aber gerade die Dopareaktion scheint dafür zu sprechen, daß Dendritenformen, wenn schon in rudimentärer Gestalt viel zahlreicher auch in der normalen Haut vorkommen, als daß aus den nach den gewöhnlichen Methoden gefärbten oder ungefärbten Präparaten hervorzugehen scheint. In ähnlichem Sinn spricht auch die Silberreaktion.

Es ist noch fraglich und weiterer Untersuchungen wert, ob diese rudimentären Melanoblasten dem voll entwickelten wirklich gleichwertig sind; wäre dies der Fall, dann wird es schwer halten, zwischen gewöhnlichen Basalzellen und den Dendritenzellen eine morphologisch scharfe Trennung durchzuführen, da alle Übergänge bestehen.

Eine besondere Stütze für die Anschauung, daß die Dendritenzellen keine selbständige Zellart darstellen, kann man auch darin erblicken, daß Teilungsvorgänge an Dendritenzellen völlig vermißt werden und auch von keinem Forscher bisher beschrieben worden sind, auch dort, wo, wie z. B. bei starken Epithelregenerationen oder bei acanthotischen Prozessen, in verhältnismäßig kurzer Zeit eine starke Zellvermehrung vor sich geht.

Die Rolle der Dendritenzellen hat durch *Masson* eine interessante Deutung erfahren. Unter Erweiterung einer schon von *Borrel* aufgestellten Theorie (über die vermittelnde Rolle des Pigmentzellsystems niederer Tiere bei den Wechselbeziehungen zwischen Epidermis und Cutis) betrachtet *Masson* die Dendritenzellen als eine Zellform, welche nicht nur Pigmentbildnerin ist, sondern noch die allgemeine und wichtige Aufgabe hat, als direkter Zwischenträger (*cellule amboceptrice*) den Stoffaustausch zwischen den Epidermiszellen und der Cutis zu besorgen. In der Cutis selbst besteht ein an die Dendritenzellen direkt anschließendes anastomosierendes Zellsystem, welches den stofflichen Austausch bis in die Gefäß-

endothelien weiterleitet (*réseau trophomélanique*) und somit eine direkte Brücke zwischen Epidermiszellen und Gefäßzellen resp. Blut darstellt. Der Pigmentstoffwechsel geht nach der Auffassung *Massons* in der Weise vor sich, daß Pigmentvorstufen aus dem Blut durch Vermittlung der Gefäßendothelien und des bindegeweblichen Zellsystems den Dendritenzellen zugeführt werden. Diese geben es an die Epidermiszellen weiter oder sie bilden es in Pigment um und liefern den Epidermiszellen das schon fertige Pigment. Bei einer Überproduktion von Pigment wird das Pigment auf dem umgekehrten Wege abgeschoben, d. h. es gelangt über die Dendritenzellen in die Bindegewebszellen, die es zum Teil aufspeichern und zu Chromatophoren werden, zum Teil an die Gefäße weitergeben. Die Dendritenzellen, die auch *Masson* nicht als eine selbständige Zellart, sondern als speziell differenzierte Epidermiszellen ansieht (neuerdings faßt er sie als Nervenzellen auf), stellen nach seiner Theorie einen integralen Bestandteil im normalen Metabolismus der Epidermis dar und *Masson* schreibt ihnen auch im Naevus und Melanom dieselbe Vermittlerrolle zu.

Die Deutung *Massons* wird noch von einer Reihe anderer französischer Untersucher geteilt (*Pautrier*, *Caudière*, *Audry*), allein sie stellt vorläufig noch nicht viel mehr dar als einen geistreichen Erklärungsversuch. Die größte Schwierigkeit, welcher sie begegnet, ist die Erfahrung, daß Dendritenzellen in der Epidermis keine regelmäßigen Bestandteile darstellen. Es ist ja allerdings denkbar, daß eine verfeinerte Untersuchungsmethode ein besseres Bild vom Vorkommen und der Verteilung der Dendritenzellen geben wird. Vorläufig sieht man die von *Masson* geschilderten Lagebeziehungen, die zwischen Dendritenzellen und Epidermiszellen bestehen, nur in besonders günstigen Fällen verwirklicht, während in anderen Fällen von solchen Beziehungen kaum etwas zu erkennen ist. Es ist zweifellos, daß eine Theorie von solcher Tragweite weniger durch anatomische als durch funktionelle Beweise gestützt werden muß. Aber auch darin fehlt der *Massonschen* Theorie noch die zwingende Beweiskraft, denn einerseits ist der Nachweis von Pigmentvorstufen bisher noch nicht mit Sicherheit gelungen und andererseits braucht die Chromatophorenpigmentierung, wie das experimentelle Untersuchungen erwiesen haben, durchaus nicht die Intervention von Zwischenzellen. Der direkte Stoffumsatz von Zelle zu Zelle bildet vollends eine Annahme von besonderer Kühnheit, da nach den Anschauungen der Physiologie der gesamte Stoffaustausch einer Zelle den Weg über die Gewebssäfte nimmt. Der von *Masson* und *Pautrier* als Hauptstütze ihrer Theorie angeführte Fall von Fett- und Lipoidinfiltration des gesamten *réseau trophomélanique* bei *Xanthom*, bei welchem die Einlagerung der lipoiden Substanzen streng intracellulär angetroffen wurde, erlaubt meines Erachtens nicht ohne weiteres den Schluß, daß die Wanderung des Lipoides nur von Zelle zu Zelle erfolgt ist. Eine Imprägnation durch Aufnahme des Lipoides aus den Gewebssäften ist doch ebensowohl denkbar, auch wenn man bei der Untersuchung in den Gewebsspalten kein Lipoid nachweisen kann. Spritzt man Tusche oder Pigment in die Haut ein, dann werden diese Substanzen in kürzester Zeit von den Zellen aufgenommen, und es läßt sich in den Gewebsspalten nachher auch nichts mehr davon nachweisen.

Auch die Annahme, daß die Dendritenzellen ihr Pigment an die übrigen Epidermiszellen abgeben (sie tätowieren), läßt sich nur durch Lagebeziehungen der Fortsätze zu den anderen Epidermiszellen in gewissen Fällen stützen, die durchaus nicht restlos überzeugen. Die Tatsache, daß die Basalzellen selbst zur Pigmentbildung befähigt sind (positive Dopareaktion) und die wiederholte Beobachtung, daß die Dendritenzellen trotz starker Pigmentierung fehlen können (*Bloch* hat am Schweizer Dermatologen-Kongreß in Bern April 1926 einen solchen Fall demonstriert), spricht gegen ein derartiges Abhängigkeitsverhältnis beider Zellarten.

Daß die Dendritenzelle unter den Bestandteilen des Melanoms eine wichtige Stellung einnimmt, geht sowohl aus den Bildern der Anfangsstadien wie auch aus denjenigen der vollentwickelten Tumoren hervor. Das gehäufte Auftreten von Dendritenzellen im Beginn des Abtropfungsprozesses (Abb. 11, 12), der oft ungeheure Reichtum an Dendritenzellen in den intraepithelialen Zellnestern (Abb. 10) ist eine von vielen Untersuchern beschriebene und auch abgebildete Erscheinung. Auch im Innern der Tumormasse stellen dendritisch gebaute Zellen häufig den führenden Gewebsbestandteil dar (Abb. 7 und 7a). Allein trotz aller dieser Tatsachen ist das Zurückführen der Wucherung beim Melanom einzig und allein auf die Dendritenzelle als Grundform und Mutterzelle schwer durchführbar. Ich habe diese Auffassung, welche mir eine Zeitlang die beste Erklärung für die einheitliche Genese der Naevi und Melanome zu sein schien, wieder fallen lassen müssen. Denn es sprechen jene gar nicht seltenen Befunde dagegen, wo flächenförmig ganze Verbände normaler Basalzellen zu Melanomzellen sich umwandeln, ohne daß eine einzige Dendritenzelle nachweisbar vorhanden wäre (Abb. 4, 8, 9). Diese Tatsache ist unbestreitbar.

Je weniger wahrscheinlich die genetische Selbständigkeit der Dendritenzelle erscheint, je mehr wir der Anschauung zuneigen müssen, daß sie ein Umwandlungsstadium der Epidermiszellen darstellt, nicht im embryonalen Leben entstanden, sondern jederzeit unter gewissen Bedingungen realisierbar, desto mehr fällt der Schwerpunkt des Problems auf den Umwandlungsprozeß selber und die ihn auslösenden Faktoren. Wenn wir eine Differenzierungsmöglichkeit der Epidermiszellen zu Dendritenzellen annehmen, so geben wir damit zu, daß die morphologischen und funktionellen Eigenschaften der Epidermiszellen nicht fixiert sind, sondern innerhalb bestimmter Grenzen wechseln können. Die beiden Richtungen der Variation sind einerseits durch die Stachelzellen und andererseits durch die faserlose, mit besonderer Pigmentfunktion (möglicherweise auch mit anderen Funktionen) begabten Dendritenzellen gegeben. Solange wir weder die Natur des Umwandlungsvorganges noch die genaue Zweckbestimmung der umgewandelten Zellen kennen, dürfen wir auch ihre morphologischen Merkmale: Faserlosigkeit, Dendritenform und vermehrter Pigmentgehalt nicht ohne weiteres als notwendige Eigenschaften dieser Umwandlung ansehen. Die markanteste Veränderung dürfte wohl am ehesten der Faserschwund und die dadurch bedingte Loslösung von den Nachbarlementen sein.

Unter diesem Gesichtspunkt betrachtet erhält die von *Kreibich* vertretene Auffassung Bedeutung, wonach Naevuszellen und Melanomzellen die Folge einer pathologischen Steigerung und pathologischen Entartung dieses morphologisch und funktionell im Variabilitätsbereich

auch der normalen Epidermiszellen gelegenen Umwandlungsprozesses darstellen. Von einer Metaplasie im strengen Sinne des Wortes braucht wenigstens in bezug auf diesen Umwandlungsprozeß noch keine Rede zu sein. Wenn *Kreibich* alle Naevuszellen und alle Melanomzellen einfach Melanoblasten nennt, so ist das nur in dem erweiterten Sinne zulässig, daß man das potentielle Vermögen der Naevuszellen zur Pigmentbildung im Auge hat. Denn gerade diese Funktion ist unter den Zellen äußerst wechselnd. Außerdem kommt die Bezeichnung „Melanoblasten“ ebenso sehr auch den gewöhnlichen Basalzellen zu, die ja auch ihr Pigment selbständig bilden. Wenn wir als Merkmale des Umwandlungsprozesses *Schwund der Epithelfaserung, große Labilität der Zellform und Zellgröße und potentielle Pigmentbildungsfähigkeit* annehmen, dann lassen sich alle morphologischen und funktionellen Eigenschaften der Naevi und Melanome bzw. ihrer Bausteine ohne Zwang auf diese Formel zurückbringen.

Bezeichnen wir diese Modifikation der Epidermiszelle als ihren *Pigmenttypus*, um damit die besondere Eignung zur Pigmentfunktion anzudeuten, dann ist das Wesen der Naevi und Melanome in einer *abnormen Vermehrung in einer Selbständigwerdung und beim Melanom in einer schrankenlosen Wucherung dieses Pigmenttypus zu erblicken*.

Die Naevusbildung mit ihrem fast gesetzmäßigen Entwicklungsgang läßt an eine Organanlage denken. Wir wissen darüber noch nichts, es wäre an die Bildung eines cutanen Pigmentorgans durch Auswanderung von epithelialen Pigmentzellen zu denken. Ohne die früher sehr viel erörterte Frage der Ein- und Auswanderung von Pigmentzellen aus einem Gewebe in das andere hier anscheiden zu wollen, möchte ich nur darauf hinweisen, daß solche Wanderungen wenigstens bei niederen Wirbeltieren, z. B. bei der Larve des Laubfrosches (*Kornfeld, Fischer*), mit Sicherheit beobachtet worden sind.

Während der Drucklegung der vorliegenden Mitteilungen ist eine neue ausführliche Arbeit von *Masson* erschienen (Ann. d'anat. pathol. méd.-chir. 1926, Nr. 5 u. 7), in welcher dieser Forscher seine bisherige Stellungnahme von Grund auf ändert und nun mit aller Bestimmtheit für die neurogene Genese der Naevi und damit auch der Melanome eintritt. *Massons* Untersuchungen beziehen sich im ersten Teil seiner Arbeit auf die Naevi der behaarten Kopfhaut, die durch ihren besonderen Bau, ihre Pigmentarmut von den pigmentierten Naevi der unbehaarten Haut abweichen. Aus der Analyse dieser Naevusform gewinnt *Masson* den Schlüssel zum Verständnis für das Wesen und die Entstehung auch der übrigen Naevi, welche im zweiten Teil der Arbeit behandelt werden. *Masson* kommt in seinen bemerkenswerten Untersuchungen zu folgenden Schlüssen:

Die Naevi — sowohl diejenigen der behaarten Kopfhaut, wie auch die gewöhnlichen weichen pigmentierten Warzen — setzen sich aus 2 Teilen zusammen: 1. einer oberflächlichen subepithelialen Zone, deren Bestandteile aus der Epidermis stammen und abgetropfte Langerhanssche Zellen darstellen und 2. aus einer tiefer gelegenen cutanen Zone, deren Bestandteile nicht epidermaler Herkunft sind, sondern aus myelinhaltigen Nervenfasern hervorgehen und als Abkömmlinge der Schwann-

schen Zellen zu betrachten sind. In den verwickelten Strukturen dieser unteren Naevuszone (syncytiumartige, häufig lamellär angeordnete Geflechte: „symplaste plexiforme“, „corpuscule naevique“) sieht *Masson* Analogien zu gewissen taktilen Nervenendigungsapparaten, den *Meissner-Wagnerschen Tastkörperchen*. Zwischen den Elementen beider Naevuszonen bestehen nicht nur innige Lagebeziehungen, sondern es sind auch die morphologischen Merkmale der Zellen (Kernstruktur, Cytoplasma) übereinstimmend. *Masson* nimmt daher an, daß auch die Naevuszellen der epidermogenen Zone und weiter ihre intraepidermalen Ausgangselemente, die Langerhansschen Zellen als nervöse Gebilde aufgefaßt werden müssen. Diese Annahme erscheint ihm um so annehmbarer, als zwischen Langerhansschen Zellen und gewissen intraepithelialen, mit dem Nervenendigungsapparat in Beziehung stehenden Elementen, den Tastzellen von *Merkel-Ranvier* morphologische und funktionelle Beziehungen bestehen. Der Naevus wäre demnach pathologisch-anatomisch zu definieren als eine Kombination aus einem epidermalen Gliom und einem cutanen Neurogliom. Da sämtliche Bestandteile der Naevi aber auch der taktilen Nervenendigungsapparate eine untrennbare verwandtschaftliche Einheit bilden und folglich demselben Mutterboden entstammen müssen, so erscheinen *Masson* nur 2 Auffassungen möglich: Entweder handelt es sich bei allen tatsächlich um nervöse Gebilde, dann stellen die Langerhansschen Zellen während der Embryonalzeit in die Epidermie eingewanderte gliomatöse Nervenzellen dar, oder aber alle Elemente stammen aus der Epidermis, dann muß auch der gesamte taktile Nervenendigungsapparat der normalen Haut (*Meissner-Wagnersche Körperchen* und *Merkel-Ranviersche Zellen* samt zugehörigen Neuriten) als Abkömmlinge der Epidermis aufgefaßt werden. *Masson* läßt diese Frage offen.

Die Beweisführung *Massons* stützt sich auf die Deutungen seiner mit besonderen Färbemethoden erhaltenen Bilder. Es ist nicht möglich, auf die sehr bemerkenswerten Befunde *Massons* näher einzugehen, da das gründliche histologische Untersuchungen mit der *Massonschen* Technik erfordern würde. Ich möchte hier nur einige Bemerkungen anführen:

1. *Langerhanssche Zellen*. Wie *Bloch* neuerdings festgestellt hat, ist die Identifizierung der pigmentbildenden dendritischen Zellen der Epidermis mit den von *Langerhans* beschriebenen Körperchen nicht ohne weiteres zulässig. *Langerhans* hat seine Gebilde durch ein Vergoldungsverfahren dargestellt. Nach seinen Beschreibungen liegen sie regellos im Rete Malpighi zerstreut, zum größten Teil in den mittleren Teilen, also an ganz anderer Stelle wie die dendritischen Pigmentzellen. Sie enthalten, wie *Langerhans* ausdrücklich erklärt, *kein Pigment*. *Bloch* hat die alten Langerhansschen Untersuchungen mit der von *Langerhans* angegebenen sehr heikeln Technik wiederholt und dabei genau dieselben Bilder erhalten, wie sie *Langerhans* beschrieben hat. *Masson* hat bei seinen Untersuchungen ein Silberreduktionsverfahren angewandt. Dabei kommen sämtliche pigmentführenden Zellen, unter ihnen auch die pigmentierten Dendritenzellen infolge der Silberschwärzung des Melanins zur Darstellung. Daß die Langerhansschen Körperchen durch die *Massonsche* Methode sichtbar gemacht werden, ist wenig wahrscheinlich. Einmal enthalten sie kein Pigment, dann ist ihre Schwärzung (bzw. Bläuung) bei der Langerhansschen Methode keine granuläre, wie sie *Masson* beschreibt, sondern eine diffuse protoplasmatische wie bei der Darstellung der Achsenzylinder. Für die Annahme, daß Propigmente in nicht pigmentierten Zellen auftreten, haben wir noch keine Beweise. Wäre dies bei den Langerhansschen Zellen der Fall, dann müßten diese wegen der reduzierenden Eigenschaften auch der Propigmente (Oxyphenole) durch die gewöhnliche Versilberung mit neutralem oder ammoniakalischem Silbernitrat gleichfalls zur Darstellung gelangen, was nicht zutrifft. Die Natur der Langerhansschen Körperchen ist noch nicht geklärt.

Sie stehen jedenfalls den eigentlichen neurösen Gebilden weit näher als die pigmentierten Dendritenzellen.

2. *Bedeutung der Pigmentfunktion für die Abstammung der Naevus- und Dendritenzellen.* Masson erblickt in der Tatsache, daß pigmentierte Dendritenzellen, Naevuszellen und Merkel-Ranviersche Zellen selbständige Pigmentbildner sind, eine besondere verwandtschaftliche Beziehung zwischen diesen verschiedenen Zellarten. Die Dopareaktion lehrt aber, daß auch die gewöhnlichen Basalzellen nicht, wie Masson annimmt, von den Dendritenzellen mit Pigment versorgt werden, sondern ihr Pigment selbständig bilden. Die Pigmentbildungsfähigkeit ist darum eine Eigenschaft, welche Dendritenzellen und Naevuszellen den gewöhnlichen Basalzellen nähert und nicht von ihnen entfernt. Auf das Vorkommen starker Pigmentierung ohne Dendritenzellen habe ich schon früher hingewiesen.

3. *Beziehung zwischen Basalzellen und Naevuszellen.* Die Frage, ob eine desmolytische Umwandlung von gewöhnlichen Basalzellen zu Naevuszellen stattfindet, oder ob die Naevuszellen ausschließlich aus Dendritenzellen (bzw. aus den von Masson beschriebenen entsprechenden „cellules claires“ der Basalschicht) hervorgehen, mag beim Naevus schwierig zu beantworten sein (obwohl man gelegentlich beobachten kann, daß der Abtropfungsvorgang nicht durch isolierte Lockerung und Nesterbildung vereinzelter Elemente eingeleitet wird, sondern daß auch ganze, meist stark pigmentierte Epithelfortsätze aus wenig oder gar nicht veränderten Zellen sich abschnüren und erst in der Cutis zu Naevuszellen werden). Beim Melanocarcinom kann man jedoch häufig in den ersten Stadien seiner Entwicklung Epithelabschnitte antreffen, wo eine diffuse Lockerung und Umwandlung sämtlicher Elemente der Epidermis stattfindet, so daß die Epidermis sich nach unten vollständig aufzulösen scheint (Zellregen), ohne daß eine einzige Dendritenzelle nachweisbar ist. Man kann dabei sehr schön mit der Heidenhainschen Epithelfaserfärbung den allmählichen Verlust der Faserbildung verfolgen. Andererseits gelingt es nicht so selten, im Deckepithel von jungen Melanomen gewöhnliche Basalzellen in allen Übergangsstadien zu Dendritenzellen anzutreffen (siehe Abb. 9 u. 13).

Durch diese wenigen Bemerkungen soll der Wert der außerordentlich schönen Untersuchungen und die Bedeutung der geistreichen Deutungen des hervorragenden französischen Forschers in keiner Weise angefochten werden. Daß auf einem so schwierigen Gebiet wie das Problem der Naevusentstehung jeder einheitliche, sämtliche Erscheinungen umfassende und vorwiegend auf morphologische Kriterien sich stützende Erklärungsversuch Schwierigkeiten begegnen wird, versteht sich von selbst. Die Massonsche Arbeit wird jedenfalls für die weitere Naevusforschung von bestimmendem Einfluß sein.

Über das präcanceröse Vorstadium der Melanome.

In der Pathologie bösartiger Neubildungen gibt es klinisch zwei verschiedene Entwicklungsmöglichkeiten. Ein Teil der Neubildungen entsteht spontan auf scheinbar gesundem Boden, der andere Teil nach einem mehr oder weniger lange dauernden präcancerösen Vorstadium. Histopathologisch dürften die Unterschiede zwischen beiden Entwicklungsformen keine so scharfen sein. Die präcancerösen Vorstadien sind besonders bei den Hautcarcinomen eine häufige Erscheinung, während sie andernorts vielleicht nur wegen mangelnder Beobachtungsmöglichkeit wenig bekannt sind.

Die klassische Form der Präcancerose wird durch die *senile Hyperkeratose der Haut* dargestellt, welche den häufigen Vorgänger des Basalzellcarcinoms bildet. Das Wesen dieser senilen Hyperkeratose besteht in einer degenerativen Atrophie der Epidermis. Die Degeneration äußert sich nicht nur in der Verdünnung der Epidermis und in abweichenden Verhornungsvorgängen, sondern schon frühzeitig in mehr oder weniger ausgesprochen dystrophischen Zellveränderungen (Blähung, Vakuolisierung einzelner Zellen, pathologische Mitosen, evtl. Amitosen, mehrkernige Zellen mit Makro- und Mikronuclei). Aus dieser pathologischen Epidermis kann sich in einem Teil der Fälle schon frühzeitig, bei andern sehr viel später das Carcinom entwickeln. Viele Fälle bleiben stationär oder können sogar wieder zurückgehen und ausheilen. Dabei nimmt das Wachstum nur in seltenen Fällen von einem einzigen Punkt aus seinen Ausgang. In der Regel beginnt die Epidermis an mehreren Stellen zu wuchern und auch bei der Ausbreitung des Carcinoms nach der Seite greift der carcinomatöse Prozeß meist kontinuierlich auf das angrenzende Epithel über. Diese multizentrische Entwicklungsweise bildet im Zusammenhang mit dem degenerativen Charakter des Bodens eine starke Stütze für die Virchowsche Reiztheorie der Gewächsentstehung und entspricht auch den Erfahrungen der experimentellen Carcinomforschung: erst chronischer Reizzustand, dann Carcinom. Wenn die Reiztheorie allgemeine Gültigkeit hat (darüber sind die Akten heute wohl noch nicht geschlossen), dann muß man annehmen, daß jedem krebsigen Gewächs ein präcanceröses Stadium vorgeht. Es ist aber auch ohne weiteres verständlich, daß entsprechend der Art des auslösenden Reizes und der Beschaffenheit des Bodens die zeitliche Dauer dieser Vorstadien außerordentlich schwanken kann. Beim experimentellen Teerkrebs gelingt es bei geeigneter Methode schon in wenigen Wochen bei Mäusen und selbst Kaninchen Krebse zu erzeugen.

Eine der am meisten charakteristischen Erscheinungen der Präcancerose ist das Auftreten von chronisch entzündlichen Erscheinungen in der Cutis, lange bevor in der Epidermis Wucherungsvorgänge einsetzen. Unter der verdünnten und degenerativ veränderten Epidermis bilden sich mehr oder weniger dichte Wälle von Lymphocyten und Plasmazellen, die mit dem Epithelprozeß in bezug auf Stärke und Ausdehnung Schritt halten. Im Zeitpunkt der ersten Krebs sprossungen übertrifft das Infiltrat an Masse die epitheliale Neubildung oft um ein Vielfaches.

Die Frage der Präcancerose stellt sich naturgemäß auch beim Melanom und ist in der Literatur schon wiederholt erörtert worden. Da viele Melanome aus Naevi hervorgehen, so liegt es nahe, die Naevi als das präcanceröse Vorstadium der Melanome anzusehen. Es spricht dafür die Gleichartigkeit der Entwicklungsvorgänge beider Bildungen,

es spricht dafür auch die Tatsache, daß oft im Naevus nicht vollständige Ruhe herrscht, sondern an einzelnen Punkten des Deckepithels auch im späteren Leben der Abtropfungsprozeß weiterschreitet.

Unter den Autoren ist es vor allem *Darier*, welcher die präcancerösen Natur der Naevi vertritt. Er vergleicht die Naevi mit der Bowenschen und Pagetschen Dermatoze, welche wie der Naevus durch einen Umwandlungs- und Lockerungsprozeß (Segregation) einzelner Epithelzellen gekennzeichnet sind. Bei allen drei Leiden kann ein Übergang in Bösartigkeit stattfinden.

Die Auffassung *Dariers* besteht durchaus zu Recht, wenn man unter Präcancerose nicht allein den präcancerösen Entartungsvorgang, sondern auch ganz allgemein die erhöhte Veranlagung des Bodens zur Krebsbildung versteht. Versucht man dagegen den Naevus auf dieselbe Stufe zu stellen, wie die senile Hyperkeratose, dann ergeben sich dabei doch ernstliche Schwierigkeiten.

Schon die klinische Erfahrung spricht nicht dafür, daß die Entwicklung des Naevus zum Melanom eine häufige und darum eine gesetzmäßige Erscheinung ist, während der Ausgang der senilen Präcancerose in Carcinom nach kürzerer oder längerer Dauer fast die Regel darstellt. Wenn man bedenkt, wie ungeheuer groß die Zahl der Naevi ist und daß fast jeder Mensch auf seiner Haut Naevi besitzt, dann erscheint die Zahl der Naevocarcinome im Gegensatz dazu doch ganz verschwindend klein; auch *Bloch* hat das betont.

Zu den klinischen gesellen sich aber auch histologische Bedenken. Es liegt zunächst kein Grund vor, im Abtropfungsprozeß einen pathologischen Vorgang zu erblicken, welchem die Züge der Degeneration oder der Bösartigkeit anhaften, wie letzteres *Marie Kaufmann-Wolf* angenommen hat. Es ist durchaus denkbar, daß in der Naevusanlage der Versuch einer Organanlage zum Ausdruck kommt, der an sich noch nichts Bösartiges bedeutet. Ich habe schon weiter oben auf die Analogie mit Adenomen und anderen gutartigen Neubildungen hingewiesen. Die maligne Umwandlung äußert sich beim Naevus erst darin, daß die Bedingungen, welche die Größenausdehnung des naevogenen Prozesses augenscheinlich beherrschen, plötzlich sich ändern und daß dann an Stelle des Geregelteten das Schrankenlose tritt.

Es spricht aber noch ein weiterer wesentlicher Umstand gegen die präcanceröse Natur des Naevus, das ist das Verhalten des Bindegewebes. Dieses zeigt bei einem gewöhnlichen Naevus auch in der Periode seiner Entstehung und seines Weiterwachstums eine vollkommene Gültigkeit und bezeugt dadurch in sehr eindrucklicher Weise die Gutartigkeit, um nicht zu sagen Zweckmäßigkeit und Gesetzmäßigkeit der Naevusbildung. Erst wenn die Zeichen bösartiger Entartung hinzutreten, die gewöhnlich nicht vom Naevus selber, sondern

von seinem Deckepithel ausgehen, ändert sich das Verhalten des Bindegewebes und an Stelle der Indifferenz tritt jetzt eine energische Abwehrreaktion.

Ganz im Gegensatz zum Naevus sehen wir bei echten Präcancerosen schon im Beginn der Veränderung, also bevor noch von bösartigem Wachstum gesprochen werden kann, die charakteristische, entzündliche Bindegewebsreaktion. Darin erweisen sich die Bowensche und die Pagetsche Krankheit der echten Präkanzerose viel näherstehend als die Naevi. Wenn wir darum unter Präcancerose das degenerative dystrophische und entzündliche Vorstadium der Krebsbildung verstehen, dann können wir den Naevus nicht als die präcanceröse Form des Melanoms auffassen. Daß dagegen der Naevus und vor allem sein Deckepithel, dessen abnorme Eigenschaften schon in der Naevusbildung zum Ausdruck kommen, eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber äußeren oder inneren Reizen besitzen und dadurch zur Krebsbildung veranlagt sind, läßt sich sehr wohl denken.

Die klinische und histologische Beobachtung lehrt nun aber, daß auch beim Melanom ein oft sehr lange dauerndes präcanceröses Vorstadium vorkommt, das in seinen klinischen und histologischen Eigentümlichkeiten der oben aufgestellten Definition der Präcancerose vollkommen entspricht. Das ist eine erstmals von *Hutchinson* und später von *Dubreuilh* eingehend beschriebene Erkrankung, die *Hutchinson* „infective melanotic freckles“, *Dubreuilh* „lentigo malin des vieillards“ oder „*mélanose circonscripte précancéreuse*“ nennt. Diese Affektion ist trotz der klassischen Beschreibung, die *Dubreuilh* gegeben hat, sehr wenig beachtet geblieben; nur vereinzelte Forscher haben in der Folge ausführlicher über einschlägige Fälle berichtet (*Bayet, Johnston, Kob*), die meisten halten sie für ein außerordentlich seltenes Leiden. Wir haben an der Zürcher Klinik eine ganze Reihe von typischen Fällen beobachten können. Ich gebe als Beispiel die Krankengeschichte eines Falles und beschränke mich im übrigen auf eine allgemeine Skizzierung des Krankheitsbildes.

E. Z. 81jährig, Ausläufer (Abb. 26). Vor 30 Jahren erscheint auf der Stirn ein kleiner brauner Fleck, der sich in der Folge langsam vergrößert. Einige Jahre später gesellen sich in der Nachbarschaft weitere Flecke hinzu, die zum Teil ebenfalls größer werden, zum Teil wieder zurückgehen. Seit einem Jahr besteht am Rand eines Flecks eine Geschwulst, die allmählich bis auf Kirschgröße gewachsen ist.

Status: Auf der Stirne findet sich in regelloser Anordnung eine Anzahl münzen-großer, ganz unregelmäßig begrenzter, zum Teil etwas verwaschener Flecke von ungleichmäßig schmutzigbrauner, stellenweise mehr schiefergrauer Farbe. Ein Fleck ist auf einer Seite von einer pigmentfreien hellen Zone begrenzt. Die Haut im Bereich der Flecke ist glatt, nicht infiltriert, stellenweise etwas schuppig. Am Rand des größten Fleckes findet sich eine haselnußgroße, steil aufragende, an ihrer Basis pilzförmig eingezogene, fleischige, etwas höckerige, rote, stellen-

weise blauschwarze Geschwulst. Die hieran anstoßenden Teile des Pigmentfleckes sind dunkelbraun-schwarz und deutlich infiltriert. Die übrige Gesichtshaut ist ausgesprochen senil atrophisch und zeigt mehrere Flecke seniler Hyperkeratose. Lymphknoten frei. Nach Röntgentherapie (2 HED., Feldgröße 4×4 cm) verschwindet die Neubildung.

Histologischer Befund: 1. *Pigmentfleck*, Epidermis von normaler Breite, kräftig bis in die Hornschicht hinauf pigmentiert. Unter den Basalzellen finden sich vereinzelte hypertrophische wie in einem Hohlraum liegende rundliche Gebilde. Mit der Silber- und Dopareaktion reichliche Dendritenformen nachweisbar. Stellenweise ist die Epidermis etwas verbreitert und treibt nach der Cutis kurze

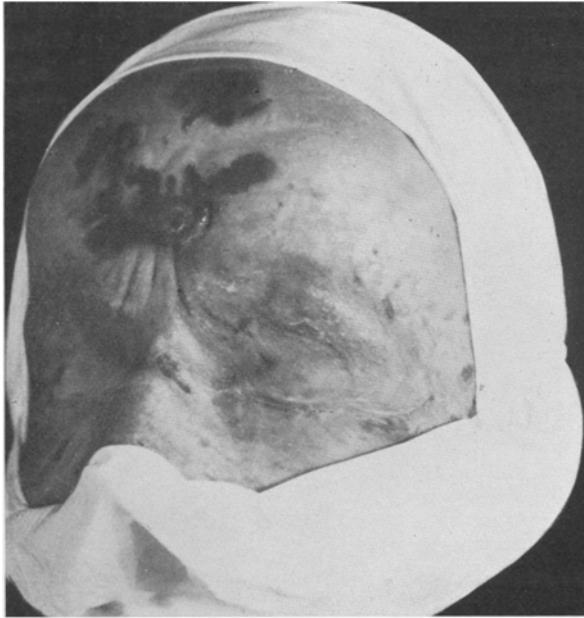


Abb. 26. Präcanceröses Vorstadium des Melanoms (Lentigo maligna) mit Tumorbildung. Fall E. Z.

unregelmäßige, stark pigmentierte Sprossen. In der Cutis herdförmige Rund- und Plasmazellinfiltration, stellenweise zahlreiche Chromatophoren. Senile Degeneration der elastischen Fasern.

2. *Gewächs*, Gewächsmasse, aus einem außerordentlich polymorphen Zellmaterial sich zusammensetzend, Zellen bald rundlich, bald polyedrisch, bald ausgesprochen spindelig und dendritisch gebaut, oft Geflechte gigantischer Zellen bildend. Überall dort, wo das Deckepithel vorhanden ist, geht die Geschwulstmasse ununterbrochen in dasselbe über. Man findet in ausgesprochenem Maße die Erscheinung der Zellockerung und Auflösung, an den Rändern nesterförmig, mit starker Pigmentierung einhergehend, im Zentrum diffus, zellregenartig und pigmentlos. Im Bindegewebe reichlich Chromatophoren und entzündliche Infiltrate, besonders in den Randteilen des Gewächses. In dem an den Tumor angrenzenden Abschnitte des Pigmentfleckes findet sich in der fleckförmig verbreiterten Epidermis eine lebhaft e Nesterbildung unter Auftreten reichlicher Dendritenfiguren. In der

darunterliegenden Cutis massige Infiltrate von Rund- und Plasmazellen und außerordentliche Mengen von Chromatophoren.

Die Erkrankung besteht im spontanen Auftreten eines oder mehrerer meist ganz unregelmäßig geformter und gefärbter Pigmentflecke in irgendeinem Zeitpunkt des Lebens, sehr viel häufiger bei älteren Individuen als in der Jugend. Sie sind an irgendeiner Stelle des Körpers lokalisiert, weitaus am häufigsten im Gesicht, nicht selten vergesellschaftet mit Flecken der senilen Hyperkeratose. *Dubreuilh* beschreibt auch Lokalisation auf der Conjunctiva und auf der Mundschleimhaut. Die Flecke nehmen mit der Zeit an Ausdehnung zu. Sie können sich, was nicht selten vorkommt, wieder ganz oder auch nur teilweise zurückbilden. Häufig hinterbleibt dann eine pigmentierte Stelle. Nach kürzerer oder längerer Zeit, die nach Angabe *Dubreuilhs* zwischen 1 und

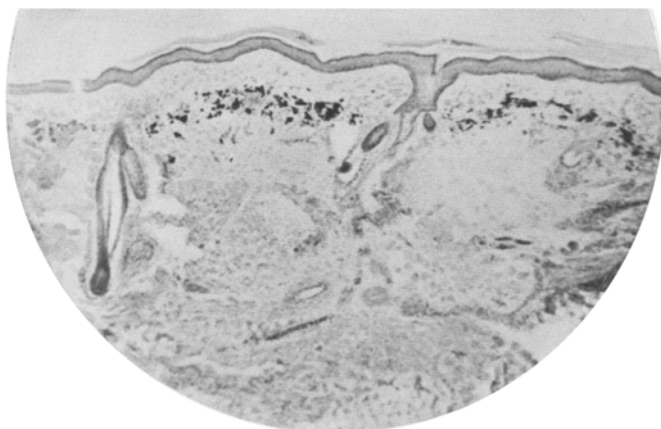


Abb. 27. Melanotische Präcancerose. Epidermis pigmentfrei. In der Cutis massenhaft Chromatophoren. (Färbung mit Hämalaun-Eosin.)

34 Jahren schwankt, kann an irgendeiner Stelle der Flecke, häufig an ihrem Rand, ein Gewächs hervorgehen. Dieses ist bald nur wenig, bald stark pigmentiert, es kann auch klinisch völlig pigmentlos sein. Bald stellt es nur eine flache Infiltration dar, die oft geschwürig wird, bald hebt es sich als eine pilzförmige, fleischige Masse über das Niveau der Umgebung. Das Wachstum der Neubildung kann bald ein langsames, bald ein rasches sein. In der Regel treten nach kürzerer oder längerer Zeit Drüsenmetastasen auf, und der Prozeß kann sich in der Folge generalisieren. Histologisch entsprechen die Gewächse in allen Punkten dem charakteristischen Bilde der Melanome.

Von besonderer Bedeutung ist das histologische Bild der Pigmentflecke und ihrer Übergänge zum Melanom. Die Flecke zeigen gewöhnlich eine mehr oder weniger verschmälerte Epidermis und einen meist erheblichen Pigmentgehalt in den Basalzellen. Unter den letzteren stößt

man häufig auf große verunstaltete oder geblähte Elemente. Die Dendritenformen sind nicht auffallend vermehrt. In der Cutis findet sich in der Regel schon in diesem Stadium eine deutlich ausgesprochene subpapilläre Rund- und Plasmazellansammlung und häufig eine auffallend starke Chromatophorenpigmentierung. In den entfärbten Stellen

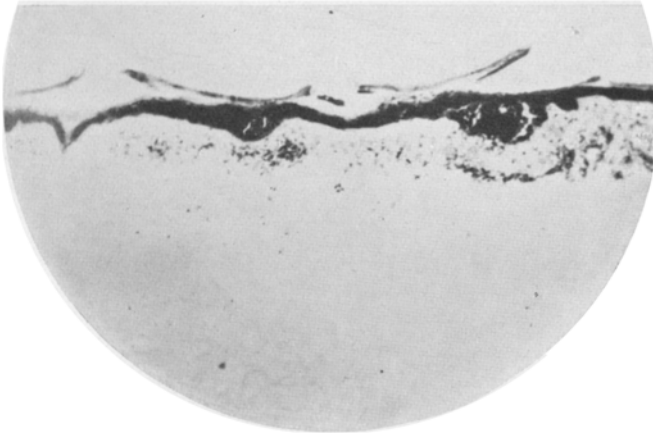


Abb. 28. Melanotische Präcancerose. Übergang in Melanocarcinom. Epidermisverbreiterung, Nesterbildung. In der Cutis reichlich Chromatophoren (Pigmentinsuffizienz). Dopareaktion.

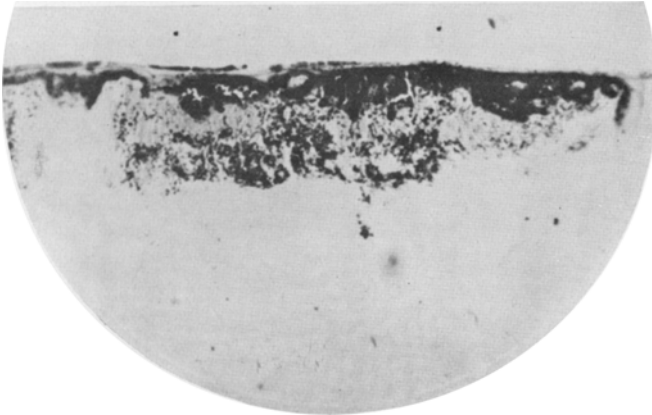


Abb. 29. Melanotische Präcancerose. Übergang in Melanocarcinom. Nesterbildung, Abtropfung. In der Cutis massenhaft Chromatophoren. Pigmentinsuffizienz. Dopareaktion.

fehlt das epidermale Pigment häufig vollkommen, dagegen findet man zuweilen in den Chromatophoren Pigment in wechselnder, manchmal außerordentlicher Menge (Abb. 27).

Beim Übergang zur Gewächsbildung erscheinen wieder alle jene Stadien der Epithelzellablösung (flächenförmig und in Nestern), die wir schon bei den Naevomelanomen beschrieben haben (Abb. 28, 29).

Es besteht kein Zweifel, daß vollkommen gleichartige Bildungen vorliegen. Gleichartig ist auch das Verhalten des Bindegewebes, das wiederum mit einer massigen Infiltration den Wucherungsvorgang beantwortet.

Die *Lentigo maligna* wird von manchen Untersuchern als eine Spätform des Naevus aufgefaßt. Nach der oben gegebenen Darstellung der Naevi ist dieser Vergleich nicht befriedigend. Was die *Lentigo maligna* vom Naevus unterscheidet, sind einmal ihr uncharakteristisches Aussehen, ihre unregelmäßigen, oft verwaschenen Umrisse, ihr fortschreitendes und regressives Wachstum, ihre nicht seltene Verbindung mit anderen senildystrophischen Veränderungen (senile Hyperkeratose), und histologisch die entzündliche Bindegewebsreaktion, welche den Vorgang begleitet. Das sind alles Merkmale, welche dem Naevus nicht zukommen, welche aber andererseits charakteristisch sind für präcanceröse Vorgänge, im besondern für die senile Hyperkeratose. Wir müssen nach alledem die *Lentigo maligna* als die echte Form der melanotischen Präcancerose auffassen.

Die Ursachen des präcancerösen Prozesses liegen allerdings noch vollständig im Dunkeln. Vielleicht kommen ähnliche physikalische und chemische Schädigungen in Betracht, wie wir sie bei der Altershyperkeratose annehmen müssen. Das würde die Häufigkeit der Melanose im Gesicht erklären. Bei der bösartigen Entartung von Pigmentnaevi scheinen, wie aus zahlreichen Angaben in der Literatur hervorgeht, Traumen aller Art eine auslösende Rolle spielen zu können. Auch bei der Präcancerose stößt man gelegentlich auf die Angabe, daß der Prozeß an ein Trauma sich angeschlossen hat (bei einem eigenen Fall Verbrennung mit der Bettflasche). Vielleicht spielt auch eine besondere Veranlagung des Bodens zur melanotischen Form der Entartung eine Rolle. Experimentelle Untersuchungen versprechen am ehesten eine Antwort auf diese noch ungelösten Fragen zu geben.

Die Rolle der Pigmentierung bei der bösartigen Entartung ist ebenfalls noch ungeklärt. *Kyrle* betrachtet die Pigmentbildung als eine *conditio sine qua non* für den Umwandlungsvorgang der Epidermis zur Naevuszelle. Auch andere Untersucher, wie *Marchand*, *Larass*, vermuten, daß starke Pigmentspeicherung, evtl. auch eine pathologische Beschaffenheit des Pigmentes einen reizenden Einfluß auf die Zellen ausüben könnten. Es ist fraglich, ob dem Pigment wirklich eine so große Bedeutung zukommt. Nicht nur gibt es nach der Beobachtung zahlreicher Untersucher (*Hutchinson*, *Unna*, *Dubreuilh*, *Darier*, *Deelmann*, *Bloch*) sowohl pigmentlose Naevi als auch pigmentlose Melanocarcinome, fast in jedem Melanom kann man im Deckepithel starke Loslösungsvorgänge beobachten, welche ohne eine Spur von Pigmentbildung einhergehen, ja, man hat geradezu den Eindruck, daß die Wucherungsvorgänge an diesen Stellen am stärksten sind.

Es erscheint demnach viel wahrscheinlicher, daß die Pigmentbildung eine häufige und charakteristische, aber nicht obligatorische Begleiterscheinung des melanomatösen Umwandlungsprozesses darstellt.

Zur Systematik der Melanome.

Die vorliegende Abhandlung beschäftigt sich nur mit den epithelialen Melanomen der Haut. Damit ist das Gebiet der Melanome nicht erschöpft und ich möchte darum zum Schluß nur kurz die Stellung präzisieren, welche den Hautmelanomen in der Systematik der Melanome zukommt. Das Kardinalsymptom der Melanome ist ihre Pigmentbildungsfähigkeit, und seltene Ausnahmen (Amelanome, *Deelmann*) bestätigen eigentlich nur die Regel. Melanome können darum nur von pigmentbildenden Geweben ihren Ausgang nehmen, und andererseits darf man verlangen, daß alle autochthonen Pigmentstätten Ausgangspunkte für Melanome bilden können.

Beim Menschen sind die normalen Pigmentstätten: die Epidermis mit ihren Anhangsorganen (Haare), das Pigmentepithel der Netzhaut und das Pigmentlager der Uvea (Chorioidea, Corpus ciliare, Iris). Epidermis und Pigmentblatt der Retina stellen ektodermale, die Uvea mesodermale Pigmentstätten dar. An allen drei Orten findet gemäß dem positiven Ausfall der Dopareaktion in den Pigmentzellen eine selbständige Pigmentbildung statt. (Über die Verhältnisse der Dopareaktion im Auge verweise ich auf meine ausführliche Arbeit im Arch. f. mikroskop. Anat. 97, H. 3.) Diese Tatsache führt wenigstens zur theoretischen Schlußfolgerung, daß es *Melanome ektodermaler und Melanome mesodermaler Entstehung* geben muß. Wie weit diese Forderung verwirklicht ist, möchte ich hier nicht untersuchen. Es fehlt zunächst noch vollkommen eine systematische Bearbeitung der Melanome des Auges unter Zuhilfenahme der Dopareaktion und unter besonderer Berücksichtigung der Anfangszustände. Die vom Netzhautepithel ausgehenden Melanome sind in der ausführlichen und mit zahlreichen Illustrationen versehenen Arbeit von *Dawson* eingehend behandelt. Aus den Beschreibungen und Bildern geht hervor, daß die Entstehung dieser Melanome mit der der Naevocarcinome der Haut enge Verwandtschaft besitzt. Die Struktur der primär von der Uvea ausgehenden Melanome scheint dagegen noch wenig geklärt.

Außer den erwähnten klassischen Pigmentorten gibt es auch beim Menschen noch weitere Stellen, wo eine selbständige Pigmentierung gelegentlich vorkommt. Es sind das einmal die Mongolenflecke und die ihnen entsprechenden blauen Naevi (*Jadassohn-Tièche*), bei welchen die Pigmentstellen in der Cutis liegen, und dann manche Pigmentgegenden in Schleimhäuten (Mundschleimhaut, Nasenschleimhaut) und im zentralen Nervensystem (*pia mater*). Die vergleichende Anatomie lehrt, daß alle

diese Pigmentstätten Überreste von in phylogenetisch früheren Zeiten hoch entwickelten Pigmenthüllen darstellen, welche bei manchen Tieren noch in schönster Ausbildung angetroffen werden (cutane, perineurale, pericölomatische, perivasculäre Pigmenthülle nach *Weidenreich*). Es besteht kein Zweifel, daß an allen diesen Orten die Pigmentbildung selbständig erfolgt, aber es wird noch mancher mühsamen Untersuchungen bedürfen, um dies zu beweisen.

In der Literatur sind noch andere Stellen als Ursprungsstätte von Melanomen beschrieben worden (Speiseröhre, Mastdarm, Leber, Gallenblase, Ductus choledochus, Pars prostatica urethrae, Nebennieren, Eierstock, Schilddrüse, Knochenmark). Doch sehen namhafte Forscher (*Ribbert*, *Lubarsch*) diese Befunde nicht für beweisend an, da der Primärsitz einer Geschwulst (z. B. ein entarteter Naevus), wie manche Fälle gezeigt haben, völlig unbeachtet bleiben kann und Metastasen zuweilen erst nach vielen Jahren auftreten (*Lubarsch*).

Aufgeklärt sind bisher die Pigmentverhältnisse in Mongolenflecken (*Bahrawy*) und in den blauen Naevi (*Sato*), sowie in den epithelialen Pigmentzellen der Mundschleimhaut und der Conjunctiva (*Ramel*, *Miescher*). An allen diesen Orten läßt sich mit der Dopareaktion die Dopaoxydase in den Pigmentzellen nachweisen. In bezug auf Mongolenfleck und blauen Naevus beweist diese Tatsache, daß auch in der Cutis selbständige Pigmentzellen vorkommen können, die aber, und das sei hier besonders betont, mit den pigmentphagocytierenden Chromatophoren nichts zu tun haben. Sie entsprechen einem bei niederen Wirbeltieren (Amphibien, Reptilien) regelmäßig vorhandenen, aber auch bei Säugetieren (Affen, Mäusen usw.) erhaltenen ausgedehnten cutanen Pigmentlager.

Es ist das Verdienst *Adachis*, die selbständige Rolle dieser cutanen Pigmentbildner zuerst erkannt zu haben. *Adachi* konnte feststellen, daß in der Cutis vieler Affen zweierlei Formen von Pigmentzellen auftreten, einmal kleine, unscheinbare Gebilde in den subepidermalen Schichten, die er als pigmentierte Bindegewebszellen ansieht (entsprechend den menschlichen Chromatophoren), und daneben große stern-, spindel- und bandförmige Pigmentzellen, welche nur in den unteren $\frac{2}{3}$ der Cutis anzutreffen sind, und deren Vorkommen von der Ausbreitung der epidermalen Pigmentierung vollständig unabhängig ist.

Schon *Adachi* hat auf die Analogie hingewiesen, welche diese Pigmentzellen mit den Zellen der Mongolenflecke und der blauen Naevi des Menschen besitzen. Auch hier handelt es sich um große, spindelige und bandförmige Zellen, welche nur in den mittleren und unteren Abschnitten der Cutis auftreten. *Bloch* und seine Schüler (*Bahrawy*, *Sato*) haben durch den Nachweis positiver Dopareaktion in diesen Zellen bewiesen, daß sie im Gegensatz zu den Chromatophoren selbständige Pigmentbildner sind. Neuerdings ist *Bloch* auch der Nachweis der Dopaoxydase in den cutanen Pigmentzellen des Affen (*Macacus resus*) gelungen.

Auch bei anderen Tieren mit cutaner Pigmentierung sind Untersuchungen mit der Dopareaktion angestellt worden, so bei der grauen Hausmaus (*Miescher*, *Steiner*), beim japanischen Seidenhuhn (*Bloch*). Die Untersuchungen haben alle die Selbständigkeit dieser cutanen Pigmentstätten erwiesen (positive Dopareaktion). In besonders anschaulicher Weise werden die Pigmentverhältnisse bei der grauen Hausmaus durch die schönen Untersuchungen von *Steiner* behandelt,

deren Kenntnis für weitere Pigmentuntersuchungen von Wert ist. *Steiner* konnte nämlich feststellen, daß in den cutanen Zellen eine starke Pigmentbildung nur in den ersten Tagen nach der Geburt stattfindet und daß der Verlauf der Pigmentierung in dieser Zeit nicht ununterbrochen, sondern rhythmisch in einzelnen Schüben erfolgt. Im späteren Leben ist der Pigmentbildungsprozeß nur noch gering, sein Nachweis mit der Dopareaktion darum bedeutend schwieriger. Ähnliche Verhältnisse treten auch in den Pigmentvorgängen des Säugetierauges hervor (*Miescher*).

Die von diesen cutanen Pigmentorten beim Menschen ausgehenden Melanome stellen ihrer Abstammung nach echte *Melanosarkome* dar, in gleicher Weise wie die Melanome der Uvea. Über ihre Pathologie wissen wir noch verhältnismäßig wenig; eine erste ausführliche Bearbeitung ist erst in allerletzter Zeit aus *Dariers* Feder erschienen. Es geht daraus hervor, daß diese Melanome (*mélanome malin mésoenchymateux*) klinisch und histologisch ein charakteristisches und von den übrigen Melanomen der Haut wesentlich verschiedenes Bild darbieten (Überwiegen der diffusen Pigmentzellinfiltration über das eigentliche Tumorwachstum, geringe Neigung zu Lymphknoten- und Organmetastasen). *Darier* weist auf Analogien hin, welche diese Formen mit den Hippomelanomen besitzen.

Beim Versuch einer Klassifikation der Melanome bieten sich 3 Wege dar:

1. Wir können die Einteilung nach rein morphologischen Gesichtspunkten durchführen und je nach der Struktur der Gewächse von Carcinomen, Sarkomen, Endotheliomen usw. sprechen. Die Entstehungsweise bleibt dabei unberücksichtigt. Auf diesem Grundsatz beruht die Aufstellung von *Masson*, auf welche ich schon weiter oben eingegangen bin. Auch *Dawson* kommt in seiner großen Monographie zu einer fast gleichen Lösung. Er unterscheidet:

a) Melano- oder Naevocarcinom: epithelähnliche Zellen in alveolärer Anordnung;

b) Melanosarkom: Spindel- und Rundzellen, sarkomatöse Strukturen;

c) Melanoendotheliom, Melanoperitheliom: protoplasmareiche Zellen oft nach Art der Drüsen innerer Sekretion gelagert.

d) Melanofibrosarkom: fibromatöse und fibrosarkomatöse Strukturen.

2. Wir können mit *Darier* und *Bloch* ausschließlich die Entstehungsweise der Tumoren berücksichtigen und die Melanome ektodermaler Entstehung als *Melanocarcinome*, diejenigen mesodermaler Entstehung als *Melanosarkome* bezeichnen.

3. Wir können endlich unter dem Eindruck des einheitlichen Charakters aller Melanome nach dem Vorschlage von *Lubarsch* alle in einer einzigen Gruppe: Pigmentzellengewächse, *Melanocytoblastome* zusammenfassen. Auch *Walthard* und *Albertini* haben sich in einer jüngst erschienenen Arbeit zu diesem Standpunkt bekannt.

Unter den drei Einteilungsgrundsätzen scheint mir das morphologische am wenigsten zu befriedigen. Denn man wird wohl kaum ein melanotisches Gewächs finden, das in allen seinen Teilen einen morphologisch einheitlichen Bau aufweist. Der Formen- und Strukturenreichtum gehört ja gerade zu den auffallendsten Eigentümlichkeiten der Melanome. Sowohl *Masson* als auch *Dawson* geben das zu. Man wäre darum in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle genötigt, Misch- oder Übergangsformen anzunehmen. Dadurch aber wird der Wert des Einteilungsprinzips völlig illusorisch gemacht.

Sehr viel einleuchtender ist das Einteilungsprinzip, welches sämtliche pigmentbildenden Tumoren einheitlich als Melanocytoblastome zusammenfaßt. Allein es fragt sich, ob diese Zusammenfassung, wenigstens bei unseren heutigen Kenntnissen, schon berechtigt ist und ob sie nicht das Verständnis für Wesen und Eigentümlichkeiten der einzelnen Gewächse eher erschwert als fördert. Daß es sich bei den einzelnen Formen um „Geschwülste völlig einheitlicher Entstehungsweise“ handelt, wie dies noch 1920 *Lubarsch* angenommen hat, können wir heute nach der Veröffentlichung *Dariers* nicht mehr behaupten. Das „*Mélanome mésenchymateux*“ hat eine von den andern völlig verschiedene Entstehungsweise, gleicht in seinem Bau in allen Punkten den blauen Naevi, die selber mit den gewöhnlichen Naevi besonders nach den Forschungen der letzten Jahre weder morphologisch noch genetisch verwandt sind. Ähnliches ließe sich auf vergleichend pathologischem Gebiet auch für die Hippomelanome sagen, die eine Erkrankung eigner Art darstellen und viel eher mit dem *Darierschen* Melanosarkom, als mit den Melanocarcinomen Verwandtschaft besitzen.

Daß alle epithelialen und mesodermalen Melanome ganz allgemein die Bezeichnung Melanocytoblastome verdienen, ist selbstverständlich, allein mit der Zusammenfassung ist nicht viel gewonnen, eine wichtige, heute nicht mehr zu bestreitende Tatsache, nämlich die völlig verschiedene Entstehung, dagegen in den Hintergrund gestellt. Es ist denkbar, daß die weitere Erforschung der ektodermalen und mesodermalen Pigmentverhältnisse, besonders der embryonalen Entwicklungsvorgänge, Beziehungen zwischen den ektodermalen und den mesodermalen Melanoblasten ans Licht fördern und dadurch wieder zu einer einheitlichen Auffassung aller Pigmentzellen führen wird, wie sie schon wiederholt so von *Weidenreich* vertreten worden ist. Heute muß eine solche Annahme als Vorurteil erscheinen, da sie abgesehen von vereinzelten Beobachtungen bei Amphibien, deren Verwertung für die Pigmentverhältnisse des Menschen nicht ohne weiteres zulässig ist, durch nichts gestützt werden kann.

Wir halten darum vorerst am besten an jenem Einteilungsgrundsatz fest, welcher die Keimblattabstammung der Gewächse zur Grundlage

nimmt und welcher, je nach dem ektodermalen oder mesodermalen Ursprung, Carcinome von Sarkomen unterscheidet. Die dabei auftauchenden morphologischen Bedenken lassen sich jedenfalls leichter überwinden, da die Grenze zwischen Carcinom und Sarkom in morphologischer Beziehung durchaus nicht so scharf gezogen werden kann, als das z. B. nach der schematischen Darstellung eines Lehrbuches erscheinen möchte. Die Einteilung hat aber auch didaktischen und heuristischen Wert, da sie zwei Gruppen von Melanomen auseinanderhält, welche nicht nur entstehungsgeschichtlich, sondern auch morphologisch verschieden sind, und deren Entwicklungsgang vermutlich ganz verschiedenen Gesetzen unterworfen ist.

Es ergibt sich demnach für die melanotischen Gewächse folgende Aufstellung:

- | | |
|----------------------------|---|
| | <i>Ausgangspunkt:</i> |
| 1. <i>Melanocarcinome.</i> | <i>Haut:</i> Epidermis, Haarfollikel, Naevus.
<i>Auge:</i> Pigmentblatt der Retina
<i>Schleimhäute:</i> Epithel der Mundschleimhaut, Epithel der Nasenschleimhaut.
Conjunctiva. Evtl. noch andere ektodermale Pigmentorte (Nervensystem?). |
| 2. <i>Melanosarkome:</i> | <i>Haut:</i> Cutis (Mongolenfleck, blauer Naevus).
<i>Auge:</i> Chorioidea, Corpus ciliare, Iris.
Evtl. noch andere mesodermale Pigmentorte (Neuralhüllen). |

Literaturverzeichnis.

(Ein ausführliches Literaturverzeichnis der gesamten Weltliteratur bis 1925 findet sich bei Dawson.)

Adachi, B., Zeitschr. f. Morphol. u. Anthropol. **6**. 1903. — *Audry*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1925, S. 244. — *Ajello*, Giorn. ital. di dermatol. e sifilol. **66**. 1925. — *Bahravi, Ali, Ahmed el*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **141**. 1922. — *Bauer*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **142**. 1895. — *Bayet*, Journ. des maladies cut. et syphil. 1895, S. 160. — *Bloch, Br.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **124**. 1917; **136**. 1921; Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **8**. 1925; Abschnitt Hautpigment im Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten von Jadassohn; Französ. Dermatol.-Kongreß, Straßburg 1923; Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **8**. 1923; Paris méd. 1925, S. 161. — *Borrel*, Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer 1914. — *Borst*, in Aschoffs Lehrbuch. 4. Aufl. — *Caudière, M.*, Ann. d'anat. pathol. méd.-chir. **3**, 119. 1926. — *Dalla Favera*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **43**. 1908. — *Darier*, Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer **21**. 1913; Bull. de dermatol. et de syphiligr. 1925, Nr. 3; Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer 1922, S. 169. — *Darier*, Le mélanome malin mésoenchymateux, Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer 1925, S. 221. — *Dawson, J. W.*, Edinburgh med. journ. **32**. 1925. — *Deelmann*, Acta dermato-venereol. **3**, H. 2. 1922. — *Delbanco*, Monatsschr. f. prakt. Dermatol. **22**. 1896. — *Dubreuilh*, Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1912, S. 130. — *Fischer, H.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**. 1922. — *Hodara*, Montasschr. f. prakt. Dermatol. **25**. 1897. — *Hutchinson*, Arch. of surg. **3**, 318. 1890. — *Jarisch*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **23**.

- 1891 u. **23**. 1892. — *Johnston*, Journ. of cut. dis. 1905. — *Judalewitsch*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **58**. 1901. — *Kaufmann-Wolf, Marie*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **144**. 1923. — *Kissmeyer, A.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**. 1922. — *Kob*, Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **127**. 1922. — *Köl liker*, Anat. Anz. 1887. — *Kornfeld*, Anat. Anz. **53**. 1920. — *Kreibich*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **118**. 1914 u. **130**. 1921. — *Kromeyer*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **62**. 1902. — *Krompecher*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **44**. 1908 u. **72**. 1923. — *Kyrle*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **118**. 1913. — *Langerhans*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **44**. 1868. — *Larass*, zit. nach *M. Kaufmann-Wolf*. — *Lemmel*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **32**. 1921. — *Löwenbach*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **157**. 1899. — *Lubarsch*, Med. Klinik 1920, S. 197. — *Lutz*, Schweiz. med. Wochenschr. 1921, Nr. 5. — *Mariani*, Giorn. ital. di dermatol. e sifilol. **66**. 1925. — *Masson*, Bull. de la soc. franç. de dermatol. 1921; Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer 1921; Französ. Dermatol.-Kongreß Straßburg 1923; Bull. de dermatol. et de syphiligr. 1925, S. 8. — *Matsunaga, Takuma*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **22**. 1919. — *Meirowsky*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **8**. 1923 u. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **255**. 1925. — *Meyer, H.*, Dermatol. Zeitschr. **32**. 1921. — *Miescher, G.*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **139**. 1922; Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **30**. 1919; Arch. f. mikrosk. Anat. **97**. 1922; Schweiz. med. Wochenschr. 1926, Sahli-Festschr.; Dtsch. Dermatol.-Kongreß Dresden 1925. — *Pautrier et Levy*: Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1924, S. 700. — *Ramel, E.*, II. französ. Dermatol.-Kongr. Straßburg 1923. — *Ribbert*, Geschwulstlehre. 2. Aufl. Bonn 1914; Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **29**. 1918. — *Riecke*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **65**. 1903. — *Sato*, Dermatol. Wochenschr. **73**. 1921. — *Schwalbe, Spencer*, Brit. med. journ. **2**, 907. 1923. — *Steden*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **27**. 1923. — *Steiner, Aida*, Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikroskop. Anat. **2**. 1925. — *Tièche*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **186**. 1906. — *Unna*, Histopathologie der Hautkrankheiten im Handbuch v. Orth. — *Waelsch*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **49**. 1899. — *Wal thard*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **33**. 1922. — *Wal thard und Albertini*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 1926. — *Weidenreich*, Zeitschr. f. Morphol. u. Anthropol. 1912, II. Sonderh. — *Wieting und Hamdi*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **42**. 1907.