

Aus dem Laboratorium der Dr. A. Blaschko'schen Poliklinik
für Hautkrankheiten zu Berlin.

Zur Histogenese der weichen Naevi.

Von

Dr. med. G. Judalewitsch,

Specialarzt für Haut- und Harnkrankheiten in Irkutsk (Sibirien).

(Hiezu Taf. I—III.)

In seinem Meisterwerke über „die multiplen Fibrome der Haut“ hat Recklinghausen (1) auch die Naevi einer Betrachtung unterzogen. Gestützt auf Anordnung der Naevuszellen in Stränge und Klumpen, welche eine scharfe Begrenzung haben und nicht auseinanderfallen, auf den Verlauf derselben und auf die Aehnlichkeit der Naevuszellen mit ihren bläschenförmigen Kernen den wuchernden Endothelien der Serosa im Beginn der Entzündung, hat er die Zellstränge in präformirte Bahnen und zwar in die Lymphbahnen verlegt, da die übrigen Bestandtheile der Haut, die Nerven, Drüsen, Gefäße und Bindegewebe keine Veränderungen zeigten. Da Bindegewebsfasern in den älteren Geschwulsttheilen zwischen den Zellen auftreten, so hat er die Naevi als Lymphangiofibrome erklärt. Er hat dabei angenommen, dass die Geschwulst in den unteren Schichten der Haut beginnt und gegen die oberen Schichten emporwächst. Recklinghausen musste aber zugeben, dass die scharfe Contur der Stränge nicht etwa durch eine besondere Wandung bedingt, sondern direct durch Bindegewebe begrenzt ist, welchem die Zellmassen anliegen, dass die Stränge und Klumpen kein Lumen besitzen und dass die Anordnung der Zellen auf der Wandung nicht die eines geschichteten Endothels ist.

Nichtsdestoweniger war diese Anschauung jahrelang die massgebende; eine besondere Beachtung haben diese harmlosen Geschwülste nicht gefunden, und wer gelegentlich einmal eine solche untersuchte, fand auch die von Recklinghausen angegebenen pathologisch - anatomischen Veränderungen. Erst Unna (2) trat dieser Anschauung entgegen und indem er darauf verwies, dass der Verlauf der Stränge demjenigen der Lymphgefäße nicht entspricht, dass die Zellen keine für die Lymphgefäße charakteristische concentrisch geschichtete Anordnung zeigen und dass kein Lumen im Innern der Stränge vorhanden ist, stellte er auf Grund seiner Untersuchungen die Behauptung auf, dass die Naevi Abkömmlinge des Epithels, also nicht Endotheliome, sondern Epitheliome sind. In seiner Histopathologie formulirt Unna seine Anschauung folgender Weise: „Alle pigmentirten und nichtpigmentirten, flachen, beetförmig erhabenen Naevi, welche man Neugeborenen und Kindern entnimmt, offenbaren nämlich einen directen Zusammenhang des Deckepithels und an follikelreichen Hautstellen auch der Stachelschicht des Haarbalges, ja sogar der Knäueldrüsengänge mit den Zellsträngen des Naevus. Stets geht mit diesem continuirlichen Uebergang einer Bildung in die andere eine Metaplasie der Stachelzellen zu weichen, plastischen, amoebenartigen Klümpchen ohne Stachelpanzer und ohne Epithelfaserung einher, die aber als Wahrzeichen ihrer epithelialen Natur und Abstammung stets ihre ovalen, bläschenförmigen hellen Kerne und die weitere Eigenschaft behalten, mit ihren Nachbarepithelien ohne Dazwischenkunft von Inter-cellularsubstanz in unmittelbarem Zusammenhang zu bleiben. Und stets zeigen diese metaplastischen Epithelcomplexe die Neigung sich von dem fasertragenden Epithel als rundliche Ballen und Stränge abzuschneiden, worauf sie sofort vom Bindegewebe der Cutis umwachsen und isolirt werden.“

Daher hat Unna auch die malignen, von den Naevi abstammenden Geschwülste als Carcinome erklärt. Er hat auch darauf hingewiesen, dass gewisse Beziehungen zwischen der Pigmentation und Epithelveränderung in den pigmentirten Naevi bestehen und dass die Pigmentirung für die Epithelwucherung und Metaplasie geradezu nothwendig sei, dass die

Processe überall zusammenfallen. Und wenn auch diese Processe manchmal scheinbar ohne Pigmentation einhergehen können, wie es bei den nichtpigmentirten Naevi der Fall ist, so sind doch diese Veränderungen besser ausgeprägt und hochgradiger ausgebreitet, wenn das Pigment vorhanden ist.

Diese Anschauung Unna's hat nicht verfehlt ihre Wirkung auszuüben und hat die Frage über die Entstehung der weichen Muttermäler aus ihrem Schlummer geweckt und seitdem ist dieselbe nicht mehr zur Ruhe gekommen. So wenig man früher den Naevi Achtung schenkte, so hat man sich jetzt veranlasst gesehen, dieser Frage näher zu treten und in die aus der Collision der Theorien Recklinghausen's und Unna's entstandenen Differenzen Klärung zu bringen. Anfangs schien dabei die Unna'sche Anschauung den Kürzeren gezogen zu haben und die alte Recklinghausen'sche Lehre aufrecht geblieben zu sein. In einer Arbeit über die Naevi hat Ledham Green (3) versucht, die Unna'sche Lehre zu bekämpfen, und als Gründe gegen den epithelialen Ursprung der Naevi hat er angeführt, dass 1. die Anordnung und Vertheilung des Pigmentes im Epithel nicht denen des Naevus entspricht und dass 2. die Naevi in ihrem Aufbau vollkommen den von ihnen ausgehenden Sarkomen gleichen, welche sicher bindegewebiger Natur sind.

Darauf hat Unna versucht seine Anschauung durch Demonstrationen von Naevuspräparaten auf der Lübecker Naturforscherversammlung 1895 (4) zu begründen, hat aber damit wenig Erfolg erzielt, und Pathologen, wie Ribbert und Israel, haben sich gegen seine Erklärung der Bilder ausgesprochen und vor Täuschungen bezüglich der Deutung derselben gewarnt.

Auch Lubarsch (5), Jadassohn (6) und Kromayer (7) haben ihre Meinung gegen die Unna'sche Theorie abgegeben. Als Antwort auf die Bemühungen Unna's liess Ribbert durch seinen Schüler Bauer (8) die Naevi einer eingehenderen Untersuchung unterziehen. Bauer hat keine neuen Beweise für die Recklinghausen'sche Lehre geliefert; er hat sich aber gegen die epitheliale Herkunft der Naevi ausgesprochen, da er nie einen directen Uebergang der Epithelzellen in die Naevuszellen hat finden und zwischen denselben immer Bindegewebe nachweisen können, welches er als Randbindegewebe bezeichnete und welches er auch in den von Unna zur Ansicht übersandten Präparaten immer constatirte. Ebensowenig hat er einen Zusammenhang zwischen der Pigmentirung und Epithelumwandlung auffinden können, da er immer gesehen hat, dass nichtpigmentirte Naevuszellen an stark pigmentirtes Epithel angrenzen können und umgekehrt, was er auch als Beweisgrund gegen die Unna'sche Theorie betrachtete.

Dann hat Delbanco (9) einen Versuch gemacht, die beiden Lehren zu vereinigen, indem er bestätigte, dass er die von Unna angegebenen Abschnürungen des Epithels beobachtete und daher die Naevuszellen als Epithelabkömmlinge bezeichnete; da er aber um diese Herde

herum immer eine aus spindelförmigen Zellen bestehende Kapsel zu finden glaubte, die er als Lymphgefässmembran bezeichnete, hat er die Meinung ausgesprochen, dass die metaplasirten Epithelien in die Lymphgefässe und Lymphspalten hineinwachsen. Die Verlagerung der metaplasirten Epithelien entsteht seiner Ansicht nach durch Umwachsen von Bindegewebe, welches so weit gehen kann, dass jede Zelle schliesslich vom Bindegewebe eingehüllt wird. Diese vermittelnde Anschauung steht aber ganz vereinzelt da und hat in den nachfolgenden Untersuchungen nie eine Bestätigung gefunden; die Bilder, die der Autor hat zeichnen lassen, lassen bezüglich der Lymphgefässmembran eine Täuschung zu, wie wir später sehen werden.

Viel wichtiger ist die Arbeit von Kromayer (10), der anfangs gegen Unna Stellung genommen hat und sich erst nachher auf Grund eingehender Untersuchungen zur Anschauung der epithelialen Herkunft der Naevi bekannte. Er hat im Grossen und Ganzen die Angaben Unna's bestätigt, dass die Epithelzellen haufenweise allmählig ihre Faserung verlieren, wobei sie stark anschwellen und sich von der Umgebung lösen. Sie bilden auf diese Weise isolirt im Epithel liegende Nester, die allmählig aus dem Epithel in die Cutis wandern.

Er hat dabei auch eine andere wichtige Frage berührt, nämlich die Frage von der Bindegewebsneubildung zwischen den Naevuszellen. Während Unna ausdrücklich betonte, dass die Naevuszellen immer direct mit ihren Wandungen ohne Zwischensubstanz an einander liegen, was er als Beweis für die epitheliale Herkunft der Naevi angesehen hat, konnte Kromayer nach seiner eigenen Methode beweisen, dass in den Zellnestern nach und nach feine Bindegewebsfasern und elastische Fasern auftreten, die anfangs nur spärlich vorkommen, sich aber allmählig vermehren, so dass jede Zelle endlich vom Bindegewebe umgeben wird. Er konnte dabei auch nachweisen, dass das Protoplasma der Naevuszellen nach und nach schwindet und sich in feine Bindegewebsfasern verwandelt, bis schliesslich nur atrophische Kerne im Bindegewebe liegen. Er glaubte daher annehmen zu müssen, dass diese Bindegewebsfasern von den Naevuszellen gebildet werden, dass also eine vollständige Metaplasie von Epithelzellen zu Bindegewebszellen in den Naevis stattfindet.

Diese Befunde von Kromayer wurden bald darauf auch von Scheuber (11) bestätigt, welcher ebenfalls die Entwicklung von Naevuszellherden mitten im Epithel und nachheriges Auftreten von Bindegewebs- und elastischen Fasern in denselben beobachtete.

Die Befunde von Kromayer und Scheuber blieben nicht unangefochten, und es war wieder Ribbert, der in einer schönen Arbeit „Ueber das Melanosarcom“ (12) die Gelegenheit ergriff, nochmals die Unna'sche Lehre und die Kromayer'sche Arbeit einer scharfen Kritik zu unterziehen. Den ersten Cardinalpunkt der Unna'schen Theorie, nämlich, dass die Naevi nicht den Lymphgefässen entspringen können, weil sie in ihrem Bau nicht dem Verlauf derselben entsprechen, sucht

Ribbert dadurch zu entkräften, dass die Naevi nicht nur von den Lymphgefäßen, sondern auch von den Lymphspalten ihren Ursprung nehmen können und daher auch in der Anordnung ihrer Zellen nicht nothwendigerweise dem Verlauf der Lymphgefäße zu entsprechen brauchen. Den zweiten wichtigen Punkt der Anschauung Unna's, dass die Epithelzellen direct ohne jegliche Greuze in die Naevusmassen übergehen, erklärt Ribbert rundweg als eine Täuschung in der Deutung der Präparate. Als Beweisgründe führt Ribbert an, dass er nie solche allmälige Uebergangstadien von Epithel- zu Naevuszellen gesehen hat, sondern dass er immer eine scharfe Bindegewebsgrenze zwischen denselben bei genauer Untersuchung finden konnte; dass vielmehr dieser innige Zusammenhang zwischen Epithel und Naevuszellen seiner Meinung nach dadurch zu Stande kommt, dass die Naevuszellen von unten her das Epithel unterwachsen, stellenweise in dasselbe hineinwuchern und dasselbe ausdehnen, wodurch das Epithel an der unteren Grenze wie ausgenagt erscheint. Weiterhin können nach Ribbert die Naevuszellen so stark die Papillen ausfüllen und die Epithelzellen zusammendrücken, dass keine Bindegewebsgrenze zwischen ihnen zu sehen ist. Wenn man solche von Geschwulstzellen ausgefüllten Papillen quer durchschneidet, so entstehen die von Kromayer geschilderten Naevusherde, die vom plattgedrückten Epithel umgeben sind. Und um seine Darstellung zu illustriren zeichnet Ribbert ein Bild eines Melanosarcoms, welches auch den von Kromayer gegebenen Abbildungen überraschend ähnlich ist und in welchem die Sarcomzellen das Epithel unterminirt haben. Weiterhin bemängelt Ribbert in den Ausführungen von Kromayer die genauere Schilderung dessen, wie die Epithelzellen bei ihrem Uebergang zu den Naevuszellen allmähig die Protoplasmafasern verlieren, da doch solch' eine durchgreifende Umwandlung der Epithelzellen, wie sie Unna und Kromayer annehmen, seiner Meinung nach, nicht plötzlich, wie ein deus ex machina, entstehen kann, sondern verschiedene Uebergangstadien zeigen muss.

Die Epithelinseln, die in den Naevusmassen oft von verschiedenen Autoren gefunden wurden (Delbanco u. A.), entstehen nach Ribbert dadurch, dass Epithelfortsätze, die ringsherum dicht von Naevuszellen umwachsen werden, quer durchschnitten werden. Ebenfalls können auch die ganz isolirt im Bindegewebe vorkommenden Epithelherde als flach abgeschnittene Epithelleisten betrachtet werden, was bei der starken Wucherung des Epithels leicht der Fall sein kann.

Endlich wendet sich Ribbert gegen die Anschauung von Kromayer, dass die zwischen den Naevuszellen vorkommenden Bindegewebsfasern, die auch er selbst mit der Mallory'schen Färbung dargestellt hat, von den Naevuszellen selbst gebildet werden. Er hat sich entschieden gegen die Metaplasie der Epithelzellen zu Bindegewebszellen ausgesprochen. Erstens kann man seiner Ansicht nach diese Bindegewebsneubildung ganz gut von den dunklen, spindelförmigen Zellen ableiten, die er und Bauer in den Naevis gesehen haben und zweitens gerade

diese Bindegewebsneubildung kann als Beweis für die Entstehung der Naevuszellen im Bindegewebe dienen. Ausserdem findet er die Beweise Kromayer's für zu mangelhaft, um solch' eine Metaplasie annehmen zu können, eine Anschauung, die seiner Meinung nach allen bis jetzt massgebend und im Laufe von Jahrzehnten für die Pathologie sehr erfolgreich gewesenem Lehren widerspricht und umstürzt.

Auf Grund seiner eigenen Untersuchungen kommt Ribbert zum Schluss, dass die Naevi Pigmentzellengeschwülste sind, oder Chromatoforome, wie er sie nennen möchte, worauf wir später zurückkommen und noch näher besprechen werden.

In seiner Erwiderung auf diese Kritik Ribbert's hat Kromayer (13) alle seine Vorwürfe zugegeben und nach nochmaliger Durchmusterung seiner Präparate auch die von Ribbert hingewiesenen Mängel eingestanden und aufgefunden. Er hat thatsächlich alle Uebergangsstadien bei der Umwandlung der Epithelzellen zu den Naevuszellen, nach seiner eigenen Angabe, aufgefunden, leider aber hat er keine entsprechenden Bilder davon wiedergegeben.

Indem wir von der Besprechung der Arbeit Tailhefer's (14) absehen, dessen histologische Ergebnisse über ein Naevocarcinom sehr kurz gefasst sind und nichts neues bringen, gehen wir zur Publication von Menahem Hodara (15) über. Hodara studirte hauptsächlich das Schicksal der Epithelfasern bei der Metaplasie der Epithelzellen und er kommt auf Grund umfassender Untersuchungen zum Schluss, dass die Loslösung des Epithels und die Umwandlung desselben zu Naevuszellen in Folge von Degeneration und Zerfall der Epithelfasern zu Stande kommen. Diese Degeneration der Epithelfasern geht ganz allmähig vor sich, indem manche Zellen noch Protoplasmafasern zeigen, während dieselben in den anderen vollkommen zu Grunde gegangen sind und keine Spur von ihnen zu finden ist. Besonders rasch und vollkommen vollzieht sich dieser Verlust der Protoplasmafasern dort, wo viel Pigment vorhanden ist.

Gleichzeitig hat Unna wieder mehrere Präparate von den weichen Naevus in den Sitzungen der anatomischen Gesellschaft zu Gent 1897 (16) demonstrirt, und seine Erklärungen der Präparate wurden dann auch von einigen namhaften Anatomen (Koelliker, van Beneden, Klaatsch) als richtig und den gesehenen Bildern entsprechend anerkannt.

Endlich trat Kromayer in seiner bemerkenswerthen Arbeit über „die Entwicklungsmechanik und Histopathogenese des Carcinoms und des Naevus“ (17) wieder für die epitheliale Herkunft der Naevi ein, indem er bei seinen fortgesetzten Untersuchungen nicht nur die Loslösung und Ausstossung ganzer Epithelcomplexe, sondern auch einzelner Epithelzellen beobachtete, aber nur in ganz schematischen Abbildungen illustrierte. Was die Metaplasie der Epithelzellen zu Bindegewebszellen anbelangt, so haben ihm seine umfassenden Untersuchungen sowohl der normalen, als auch der pathologisch veränderten Haut gezeigt, dass

dieser Vorgang sehr verbreitet ist und auch bei verschiedenen Processen in der normalen Haut, wenn auch in beschränktem Masse, vorkommt, wie dies auch Maurer (18) gezeigt hat. Er kommt daher zum Schluss, dass die Metaplasie der Epithelzellen zu Bindegewebszellen in den Naevus nichts anderes, als derselbe, nur in's Pathologische gesteigerte Vorgang ist, und erklärt dieselbe durch die Eigenschaft der Epithelzellen ihre Differenzirungsfähigkeit, welche in der Embryonalperiode scharf zum Ausdruck kommt, auch im postembryonalen Leben zu bewahren.

Dennoch scheint die Frage von der Entstehung der Naevi aus dem Epithel nicht ganz sicher entschieden (1) gewesen zu sein, besonders aber die Anschauung Kromayer's von der Metaplasie der Epithelzellen zu Bindegewebszellen. Herxheimer und Loetsch (18) haben sich neuerdings entschieden gegen die Anschauung Unna's und Kromayer's ausgesprochen, wobei sie die Neubildung von Bindegewebsfasern zwischen den Naevuszellen gerade als einen Beweis gegen Kromayer's Ansicht und für den endothelialen Ursprung der Naevuszellen betrachten.

Wie wir sehen, ist die Frage von der Entstehung der Naevi noch nicht vollkommen geklärt und die Meinungen sind in dieser Frage noch immer getheilt. Deshalb habe ich gerne dem Vorschlag des Herrn Blaschko entsprochen, die Entwicklung der Naevi näher zu studiren und die zwei wichtigen Fragen zu beantworten: 1. Ob die Naevuszellen aus den Epithel- oder den Bindegewebszellen entstehen? und 2. ob die in den Naevi entstehenden Bindegewebsfasern aus dem Bindegewebe der Cutis stammen oder von den Naevuszellen selbst gebildet werden?

Nachdem ich mehrere Naevi aus der reichhaltigen Sammlung von Blaschko untersucht und dabei keine anderen Befunde als die bekannten „directen Uebergänge“ gemacht hatte, Befunde, die mir alle nicht einwandfrei zu sein schienen, fand ich endlich in der Sammlung einen Naevus, dessen histologische Untersuchung für das Verständniss der Naevusfrage nicht uninteressante Resultate lieferte. Ich werde daher in Folgendem mich an die Beschreibung und Deutung derjenigen Präparate halten, die nur von diesem Naevus stammen, und wir werden sehen, wie lehrreich manchmal ein einziges Object sein kann.

Dieser Naevus stammt von einem 26 Jahre alten Patienten, befand sich am Mons Veneris, bestand angeblich seit der Kindheit des Patienten, indem derselbe immer im langsamen Wachsthum begriffen war. Er war kirschkerngross, flach aufsitzend,

wenig über die Hautoberfläche erhaben, weich, dunkel pigmentirt, während die benachbarte Haut viel heller pigmentirt war.

Das Präparat, welches aus dem Jahre 1897 stammt, wurde in Formalin gehärtet; ich habe beim Schneiden mich hauptsächlich des Gefrierapparates bedient, wobei ich für die Untersuchung der einzelnen Zellen sehr feine Präparate von 0·05 bis 0·03 μ Dicke bereitet, im übrigen aber Präparate von 0·1 μ Dicke geschnitten habe. Für die Färbung habe ich hauptsächlich Grübler's Alauncarmin und Hämatoxylin gebraucht; für das Studium des Zellprotoplasmas hat mir das Picrocarmin von Grübler manchmal sehr gute Resultate geliefert. Für das Studium der Epithelfasern habe ich mich der Alauncarminfärbung bedient, bei welcher die Präparate sich nie überfärben und nie zerstört werden, während bei der Kromayer'schen Färbung der Epithelfasern nur die letzteren zu sehen sind, während das übrige Präparat sehr schrumpft und undeutlich wird. Was die Färbung des Bindegewebes anbelangt, so wird darüber weiter unten die Rede sein.

Wenn wir ein Präparat von diesem Naevus bei schwacher Vergrößerung durchmustern und uns zuerst an die Randpartien der Geschwulst halten, so sehen wir, dass das Epithel daselbst keine Veränderungen mit Ausnahme von Wucherung und einer mehr weniger stärkeren Pigmentation zeigt. Das Epithel verbreitet sich nach verschiedenen Richtungen hin, sendet bald Längs-, bald Querfortsätze und bildet dadurch ein Netzwerk, in dessen Maschen Bindegewebe eingelagert erscheint. Die Epithelleisten nehmen nach unten an Breite zu, enden nicht spitz, sondern nehmen eine länglich ovale Form an. Manchmal sind die Leistenspitzen eckig und zeigen kleinere oder grössere Vorsprünge. Die Cylinderzellenschicht ist stark pigmentirt, so dass man manchmal die Zellconturen nicht gut unterscheiden kann. An manchen Stellen verbreitet sich die Pigmentation auch auf die übrigen Epithelschichten und nicht selten ist auch die Körnerschicht stellenweise stark pigmentirt.

Wenn wir uns zu dem über der Geschwulst selbst liegenden Epithel wenden, so finden wir, dass das Epithel an manchen Stellen nur aus einigen Lagen plattgedrückter, langgestreckter Zellen besteht, anscheinend durch die andrängenden Tumormassen

gedehnt. An anderen Stellen sind aber am Epithel ebenfalls starke Wucherungsvorgänge zu sehen. Das Epithel ist aus mehreren Zellschichten zusammengesetzt, sendet sehr zahlreiche, bald spitz endigende, bald aber sich nach unten verbreiternde und ovale oder eckige Leisten, die sich tief in die Geschwulstmassen hineinsenken. Man trifft manchmal sehr lange Epithelfortsätze, die die ganze Geschwulst bis in das subcutane Gewebe durchziehen. Die Epithelleisten sind manchmal durch quere Epithelbrücken untereinander verbunden und bilden ein weitmaschiges Netzwerk, dessen Maschen mit Naevuszellen vollgepfropft sind, die nur durch einen kaum merkbaren Bindegewebsstreifen vom Epithel getrennt sind. In Folge der fächerförmigen Gestalt des Tumors senkt sich das Epithel in Form von langen Schlingen in die Buchten zwischen die einzelnen Tumorlappen.

Man trifft sehr oft auch Hornperlen in den Geschwulstmassen eingelagert, die man sich durch quere Durchtrennung solcher Epithelschlingen gebildet denken kann. Hie und da sieht man entweder ganz isolirt im normalen Bindegewebe liegende oder vollkommen von Naevuszellen umwachsene Epithelinseln, die offenbar ebenfalls in Folge einer queren Durchtrennung der Epithelleisten entstehen können.

Das Epithel ist gewöhnlich von den an dasselbe von unten her andrängenden Geschwulstmassen durch einen schmalen Streifen von Bindegewebe getrennt, welches Bauer Randbindegewebe nannte und welches manchmal so schwächlich sein kann, dass man es nur bei starker Vergrößerung und sehr genauer Untersuchung mit Differentialfärbungen entdecken kann. An manchen Stellen sieht man aber auch dieses Bindegewebe zwischen Epithel und Geschwulst nicht mehr, so dass das Epithel direct in die Geschwulst überzugehen scheint. Besonders oft ist dies der Fall bei den Epithelleisten, die sich dann ununterbrochen in die Naevusmassen fortsetzen. Das sind die sog. „directen Uebergänge“, die zuerst von Unna, dann aber auch von anderen Autoren (Kromayer, Scheuber) als ein Beweis der directen Entwicklung der Naevi aus dem Epithel angesehen worden, worauf wir später noch eingehen werden.

Nicht nur das Deckepithel, sondern das Epithel der Haarbälge ist in Wucherung gerathen: die letzteren bestehen manchmal aus mehreren Lagen von cubischem Epithel, senden nach allen Richtungen hin Fortsätze, durch die sie sowohl mit dem oberflächlichen Epithel, als auch mit den von diesem abgehenden Epithelleisten in Verbindung stehen. Auch die verbreiterten Haarbälge sind sehr oft durch einen schmalen Streifen von Bindegewebe getrennt; manchmal aber umwuchern die Naevuszellen dieselben so dicht, dass man keine Grenze zwischen Epithel und Geschwulst finden kann.

Eine zweite Veränderung besteht in einer starken Pigmentation, welche nicht nur die Cylinderzellenschicht des Epithels betrifft, sondern sich auf mehrere Lagen desselben, manchmal bis auf die Körnerschicht ausbreitet. Die Pigmentirung kann so stark sein, dass man die Zellgrenzen nicht mehr deutlich sieht: die Zellen sehen diffus dunkelgelb bis schwarz aus; manche enthalten auch ziemlich grosse dunkle Pigmenttropfen. Man findet auch echte Pigmentzellen. Dieselben scheinen aus dem Bindegewebe in's Epithel eingewandert zu sein, da man nicht selten beobachtet, dass die in der Cylinderzellenschicht befindlichen Pigmentzellen mit ihrem breiten basalen Theil dem Bindegewebe anliegen und lange Fortsätze zwischen die Epithelzellen senden. Nicht selten verbinden sich solche Fortsätze untereinander und man bekommt dann den Eindruck, als ob die Pigmentzellen die zwischen ihnen liegende Epithelzelle von den benachbarten Epithelien abtrennen.

Drittens sieht man eine Aufsplitterung der untersten Epithelgrenze und Loslösung der Epithelzellen. Man findet nämlich, dass die Cylinderzellenschicht entweder verändert erscheint oder auf grössere oder kleinere Strecken vollkommen fehlt. Die Veränderung besteht darin, dass die Cylinderzellenschicht nicht bloss aus normalen Cylinderzellen zusammengesetzt ist, sondern grosse, runde oder ovale Zellen zwischen denselben enthält. An anderen Stellen ist die Cylinderzellenschicht durch grössere oder kleinere Hohlräume unterbrochen, welche einzelne oder mehrere abgelöste Epithelzellen enthalten oder durch Herausfallen derselben ganz leer sind. Die losgelösten und in einem grösseren oder kleineren

Hohlraum liegenden Epithelzellen oder -Zellgruppen buchten das angrenzende Bindegewebe mehr weniger aus und liegen mit ihrer kleineren oder grösseren Peripherie im Bindegewebe, während dieselben vom übrigen Epithel durch Spalten oder grössere Hohlräume geschieden sind. Man bekommt dann den Eindruck, als ob die Zellen und Zellgruppen aus dem Epithel in das Bindegewebe herausfallen oder abtropfen, wie Unna dies treffend bezeichnete. An dünnen Schnitten, an welchen die losgelösten Zellen und Zellgruppen beim Schneiden manchmal herausfallen, stellt die Cylinderzellenschicht mit dem an dasselbe angrenzenden Bindegewebe ein wahres Sieb dar, dessen Löcher nur durch feine, plattgedrückte Ausläufer der Cylinderzellen und des Bindegewebes von einander getrennt sind. Manchmal sind aber solche Epithelstellen in Loslösung begriffen, welche direct den Tumormassen anliegen, ohne dass eine Bindegewebsgrenze zwischen ihnen vorhanden ist. Das Epithel bekommt dann an seiner untersten Grenze ein unregelmässiges, ausgefranztes Aussehen und es besteht nur aus 2—3 Lagen zusammenhängender Epithelien. Besonders stark ist diese Aufsplitterung und Loslösung der Zellen an den unteren Enden der Epithelleisten ausgebildet. Man sieht manchmal an jeder Epithelleiste die Cylinderzellenschicht in vollkommener Desorganisation begriffen und fast jede Zelle derselben aus dem Verbande mit den Epithelien ausgetreten und in's Bindegewebe ausgewandert. Zuweilen geht die Wucherung und Loslösung der Zellen der Epithelleisten offenbar so schnell vor sich, dass man eine Menge kleiner cubischer oder polygonaler Zellen ohne Interellularbrücken sieht, die dicht an einander gedrängt sind, ohne dass man Intercellularsubstanz oder Bindegewebe zwischen ihnen wahrnehmen kann, und die sich dann direct in die alveolär angeordneten Naevuszellen fortsetzen. An anderen Stellen lösen sich nicht einzelne Zellen, sondern ganze Theile der Epithelleisten ab, und die Leiste ist dann in ihrem grösseren oder kleineren Umfang oder auch in toto in eine Höhle umgewandelt, in welcher ein Complex losgelöster Epithelien liegt.

Wenn wir jetzt das aufgesplitterte Epithel mit stärkerer Vergrösserung betrachten, so sehen wir, dass die Cylinder-

zellenschicht eigenthümliche Veränderungen zeigt. Man findet hier grosse, aufgeblasene Zellen, die stark pigmentirt sind und durch einen schmalen, hellen Streifen vom übrigen Epithel geschieden sind (Fig. 1, 2, 3 und 4). Bei ihrer Vergrösserung üben die Zellen offenbar einen starken Druck auf die benachbarten Epithelien, die stark abgeplattet und in die Länge ausgezogen erscheinen und manchmal spindelförmig werden (Fig. 1, 3, 4b). Das Protoplasma dieser Zellen bietet nicht mehr das für die Epithelien charakteristische, regelmässige, körnig-gestreifte Aussehen, sondern besteht aus einem unregelmässigen Flechtwerk von Protoplasmafasern, welches um den Kern herum dichter und stärker pigmentirt ist, als in der Peripherie, so dass das Protoplasma aus 2 Zonen zusammengesetzt zu sein scheint. Aus diesem Netzwerk treten Fasern heraus, die durch die die Zellen vom Epithel scheidenden Lücken zu den Nachbarzellen hinziehen (Fig. 2, 4b und c) und manchmal sehr deutlich in die Nachbarzellen verfolgt werden können. Leider kann man dies nicht an den Zeichnungen sehen, da die normalen Epithelien ohne Protoplasmafaserung gezeichnet sind. Am meisten sieht man aber solche Protoplasmafasern frei in die Lücken hineinragen und nicht zu den Nachbarzellen gelangen. Solche frei endigende Protoplasmafäden stellen abgebrochene Interellularbrücken dar, welchen an der gegenüberliegenden Seite der normalen Epithelzellen ebenfalls frei endigende Interellularbrücken entsprechen (Fig. 1c, 4d, f, g, 5a). Es ist also nur ein Theil des Stachelpanzers erhalten geblieben, während der übrige schon abgebrochen ist. Dadurch erklärt sich auch der helle Streifen, den man um diese Zellen herum sieht und der dieselben vom übrigen Epithel trennt.

Was den Kern anbelangt, so behält er seine Grösse, ist bläschenförmig, aber undurchsichtiger und intensiver gefärbt und zeigt manchmal an der Peripherie Einkerbungen.

Wie oben angedeutet wurde, sind die Zellen stark pigmentirt, so dass sie dunkelgelb bis schwarz aussehen. Das Pigment ist in manchen Zellen gleichmässig über die ganze Zelle vertheilt, in anderen sammelt es sich um den Kern herum und kann hier in so grosser Menge vorhanden sein,

dass die Kerncontouren nicht scharf zu Tage treten. Nicht selten bedeckt das Pigment die noch erhaltenen Verbindungsbrücken und liegt auch frei im Hohlraum. Das Pigment besteht meistentheils aus feinen Körnern und verleiht den Zellen ein körniges Aussehen. Doch beobachtet man sehr oft, dass dasselbe sich in Form von grösseren, gelben, scharf contourirten runden Klumpen ansammelt, die bald in den Zellen, bald in den die Zellen umgebenden Hohlräumen liegen. Dass die oben beschriebenen Zellen dennoch keine Pigmentzellen sind, erklärt sich dadurch, dass man erstens in den Zellen noch deutliche Protoplasmafasern beobachtet, und dass zweitens die Zellen noch durch Interellularbrücken mit dem übrigen Epithel in Verbindung stehen, wie die Abbildungen zeigen.

Neben diesen nur durch einen schmalen hellen Streifen vom übrigen Epithel getrennten und noch alle Charaktere der Epithelien bewahrenden Zellen findet man Zellen, die durch grössere Lücken vom Epithel getrennt sind (Fig. 3 und 4a und 5). Manche derselben liegen noch vollkommen im Epithel und hängen durch mehr weniger lange Protoplasmafasern mit demselben zusammen, so dass die ganze Zelle ein spinnwebähnliches Aussehen hat (Fig. 5). Bei anderen Zellen ist die Höhle sehr gross, die Zelle selbst liegt nicht mehr vollkommen im Epithel, sondern bald mit ihrer kleineren, bald mit ihrer grösseren Peripherie im Bindegewebe und ist nur durch wenige lange Fäden mit dem Epithel verbunden, während alle anderen Verbindungsbrücken abgerissen sind und als kleinere oder grössere Stümpfe frei in die Höhle hineinragen (Fig. 3 u. 4a). Daneben sieht man Zellen, die aus dem Epithel ausgetreten sind und vollkommen im Bindegewebe liegen (Fig. 3 u. 4a). An Stelle solcher vollkommen aus dem Epithel in die Cutis eingewanderten Zellen bleibt eine kleinere oder grössere Höhle; an manchen Stellen sieht man aber anstatt der Hohlräume Cylinderzellen, die sich offenbar aus dem cutibischen Epithel entwickelt, mit dem Bindegewebe verbunden und die Lücken ausgefüllt haben. Bei all' diesen Zellen zeigt das Protoplasma, sowie der Kern die oben schon beschriebenen eigenthümlichen Veränderungen.

Wenn wir alle beschriebenen Veränderungen an der unteren Schicht des Epithels untereinander vergleichen, so müssen wir zum Schluss kommen, dass es sich hier um einen einheitlichen Vorgang handelt, der sich allmählig entwickelt. Offenbar entsteht an der Grenze zwischen Epithel und Cutis irgend eine Störung in der Entwicklung derselben, wodurch das Gleichgewicht im Wachsthum aufgehoben wird und das Epithel in stärkere Wucherung geräth, worauf wir noch zurückkommen werden. In Folge dieser Wucherung sendet das Epithel Sprossen nach unten, die sich stark ausdehnen, mit einander verbinden und auf diese Weise ein Netz bilden. Wenn diese abnorme Wucherung einen gewissen Höhepunkt erreicht, entsteht offenbar eine Ernährungsstörung, welche sich zuerst in einer starken Pigmentirung äussert und dann auch zu anderen pathologischen Veränderungen der Zellen führt. Diese pathologischen Veränderungen scheinen immer an der unteren Epithelgrenze zu beginnen und sich von hier aus auf die übrigen Epithelschichten fortzusetzen. Man sieht nämlich, dass die Cylinderzellenschicht an den in Loslösung begriffenen Stellen des Epithels immer fehlt, dass Naevusherde sich nie mitten im Epithel direct aus den cubischen Zellen entwickeln und dass die stärksten Veränderungen an den unteren Enden der Epithelleisten stattfinden, welche nicht selten als Ausgangspunkte der Geschwulstneubildung dienen. Die pathologischen Veränderungen äussern sich in einer ziemlich starken Vergrösserung einzelner Zellen der unteren Epithelschicht und Austreten derselben in die Cutis unter allmähligem Verlust der Protoplasmafasern. Offenbar handelt es sich hier um eine Art von Colliquation des Protoplasmas, in Folge deren die Fasern desselben brüchig werden, aufquellen und allmählig zu Grunde gehen. Dieses Zugrundegehen der Protoplasmafasern beginnt augenscheinlich zuerst an den Intercellularbrücken, wodurch die Zellen ihren Zusammenhang mit dem übrigen Epithel verlieren, von dem sie durch einen hellen Streifen getrennt erscheinen. Dann verschwinden nach und nach auch die im Innern des Zellprotoplasmas liegenden Fasern; sie werden immer mehr undeutlich und bilden nur ein unregelmässiges Flechtwerk. Nun bekommt

man den Eindruck, als ob das Protoplasma einer Schrumpfung anheimfällt, wodurch die die Zellen vom Epithel trennenden Lücken immer grösser werden und die Zellen nur durch einzelne lange Fäden mit dem Epithel in Verbindung bleiben. Nachdem alle Intercellularbrücken allmählig zu Grunde gehen, liegt die Zelle am Boden einer grossen Höhle und wird nach und nach von unten her vom Bindegewebe eingeschlossen, welches die Zelle von den Seiten umzugreifen beginnt, bis die Zelle schliesslich vollkommen vom Bindegewebe umgeben wird. Ebenfalls wie Kromayer, habe auch ich den Eindruck bekommen, dass die Epithelzellen an der Auswanderung nicht activ betheiligt sind, sondern aus dem Epithel allmählig durch neugebildete Cylinderzellen ausgestossen werden. Ich beobachtete nämlich nicht selten, dass an Stelle der ausgetretenen Epithelzellen neue Cylinderzellen die gebildete Höhle allmählig ausfüllen, Cylinderzellen, die die Verbindung mit der Cutis von neuem herstellen. Es scheint sich hier derselbe physiologische Vorgang abgespielt zu haben, welchen wir bei der normalen Ueberhäutung der Wunden beobachten: durch die aus dem Verbands mit dem Epithel losgelöste Zelle entsteht eine Lücke zwischen dem Epithel und Bindegewebe; durch gegenseitige Attraction, die immer zwischen Epithel und Bindegewebe besteht, bilden sich aus den cubischen Epithelzellen Cylinderzellen aus, die sich mit den Fortsätzen verbinden, welche das Bindegewebe gegen die Cylinderzellen sendet.

Es drängt sich hierbei unwillkürlich die Frage auf, ob nicht die beschriebenen Veränderungen der Epithelzellen Kunstproducte sind, die durch das Schneiden, durch die Härtung und Färbung entstanden sind. Anfang dachte ich auch daran, dass die von mir gefundenen Zellformen vielleicht solche Kunstproducte sind, aber nachdem ich mehrere mit verschiedenen Färbungen behandelten Präparate untersucht hatte, so traf ich regelmässig dieselben Zellformen, die aus dem Epithel entstanden sind, und nachdem ich alle diese Zellen untereinander verglichen hatte, so fand ich, dass diese auf den ersten Blick verschiedenen Zellen bei genauerer Betrachtung nur aus einigen Grundformen bestehen, die sich stets wiederholen und die ich auch in den Zeichnungen habe abbilden lassen. Diese Zell-

formen stellen nur verschiedene Stadien einer und derselben Veränderung dar, die aber so charakteristisch sind, dass man gar nicht an Kunstproducte denken kann. Ausserdem findet man bei genauer Untersuchung der Geschwulst, dass diese Zellen in ihrer Structur mit den in den älteren, vom Epithel vollkommen getrennten Theilen der Geschwulst liegenden Zellen, wie wir gleich sehen werden, im höchsten Grade übereinstimmen, die aber nicht im mindesten an Kunstproducte erinnern.

Nun entsteht aber eine zweite Frage, ob nicht der ganze oben beschriebene Process umgekehrt vor sich geht und ob nicht die im Bindegewebe liegenden Zellen in das Epithel einwandern. Nach der obigen Darstellung besteht kein Grund daran zu denken. Man kann, wie wir oben gesehen haben, mit Sicherheit verfolgen, wie die Epithelzellen ihren Stachelpänzer verlieren und sich vom Epithel loszulösen beginnen, wie sie allmählig das körnig gestreifte Aussehen einbüßen und nur Reste der Protoplasmafasern bewahren; wie die Zellen durch vereinzelte lange Protoplasmafasern mit dem Epithel zusammenhängen, nachdem sie schon zum grössten Theil im Bindegewebe liegen und endlich wie die Zellen allmählig das Bindegewebe ausbuchen, nicht aber umgekehrt das Bindegewebe die Zellen empordrängt. Der bläschenförmige, durchsichtige Kern bleibt aber bis zum letzten Stadium als unsterbliches Wahrzeichen der epithelialen Abstammung dieser im Bindegewebe liegenden Zellen.

Bis jetzt haben wir den Auswanderungsprocess nur an einzelnen Epithelzellen betrachtet. Derselbe Vorgang kann aber auch mehrere Zellen gleichzeitig betreffen und so bilden sich Zellgruppen von verschiedener Grösse, die aus dem Epithel in die Cutis übergehen. Die Zellgruppen können nur aus 2—3 Zellen bestehen (Fig. 5, 6 und 7) oder mehrere Zellen enthalten (Fig. 8, 9, 10 und 11). Solche Zellherde kann man überall, sowohl am Deckepithel, als auch am Epithel der Haarbälge beobachten; besonders schön und häufig sind die Gruppen an den Epithelleisten zu finden, die sich bald nur an den Enden, bald in toto zu solchen Herden umwandeln können (Fig. 10 und 11). An manchen Stellen zeigt fast jede Epithelleiste diese Veränderung und trägt an ihrem Ende

eine kleinere oder grössere Zellgruppe, die vom übrigen Theil der Epithelleiste durch eine Lücke getrennt ist. Bei genauerer Betrachtung dieser Zellherde sieht man, dass die einzelnen Zellen noch durch Intercellularbrücken untereinander in Verbindung stehen (Fig. 5—11 *a* u. *b*), und dass man nicht selten die Protoplasmafasern aus der einen Zelle in die andere verfolgen kann; die Zellen hängen noch durch mehrere Protoplasmafäden mit dem übrigen Epithel zusammen (dieselben Fig. *a*) oder besitzen abgerissene Stacheln an ihrer Peripherie, denen ebenfalls Theile abgerissener Intercellularbrücken an der den Zellen zugekehrten Seite der Epithelzellen entsprechen (dieselben Fig. *c*). Nicht selten beobachtet man an diesen Stellen Zellen, die sich eben vom Epithel lösen, die im Begriffe stehen in den Hohlraum, in welchem die losgelösten Zellen liegen, herauszufallen und nur noch durch einige Fäden mit dem Epithel zusammenhängen (Fig. 10, *d*). Die Zellen sind vergrößert, haben einen dunklen, weniger durchsichtigen ovalen, stärker tingirten Kern, sind polygonal oder rund, stark pigmentirt; das Protoplasma bildet ein unregelmässiges Netzwerk, aus welchem Fasern heraustreten, die die Zellen untereinander verbinden. Durch ihre Vergrößerung üben die Zellen offenbar einen Druck auf die benachbarten Epithelien, wodurch die letzteren abgeplattet werden und den Herd sichelartig umgreifen. Die Herde liegen in einer grösseren oder kleineren Ausbuchtung des Bindegewebes, welches immer lange spindelförmige Pigmentzellen führt. Die Zellen selbst sind ebenfalls stark pigmentirt, so dass man manchmal keine Zellcontouren unterscheiden kann (Fig. 9*a* u. 10*c*). Nicht selten sammelt sich das Pigment in Form eines schmalen Saumes am Rande des Bindegewebes entlang der ganzen Peripherie des Hohlraumes (Fig. 9, 10, 11). Wenn die Pigmentzellen des Bindegewebes hart am Rande des Hohlraumes liegen, wie Fig. 10*d* zeigt, oder losgelöste und stark pigmentirte Epithelzellen sich am Boden des Hohlraumes dicht dem Bindegewebe anschmiegen, wie in Fig. 11*e* zu sehen ist, so kann eine optische Täuschung bei oberflächlicher Betrachtung entstehen, und man kann solche Pigment- oder Epithelzellen zusammen mit dem oben erwähnten Pigmentsaum als eine wirkliche Kapsel oder Membran deuten.

Bei genauerer Untersuchung stellt sich sofort die wahre Sachlage heraus. Einer solchen optischen Täuschung war wahrscheinlich Delbancó ausgesetzt, welcher eine vollkommene Kapsel aus spindelförmigen Zellen um die Naevuszellen vor sich gehabt zu haben glaubte und diese Kapsel als eine Endothelmembran deutete, ein Befund, welcher von keinem Autor mehr gemacht wurde.

Wie bei der Auswanderung der einzelnen Zellen, beginnt offenbar auch hier das Protoplasma allmählig zusammenschrumpfen: die Zellen ziehen sich von den Wänden der Hohlräume ab, d. h. einerseits vom Epithel, andererseits vom Bindegewebe, und einige an der Peripherie des Zellherdes liegende hängen noch mit wenigen langen Protoplasmafäden mit den Epithelzellen und dem Bindegewebe zrsammen. Während die Zellherde in den Fig. 5, 6, 7, 8 u. 11 A noch vollkommen durch Interellularbrücken mit den Epithelzellen zusammenhängen, sehen wir in den Fig. 9, 10 u. 11 B, dass die Zellherde sich von den Wandungen der Hohlräume abgezogen und sich im Centrum derselben zusammengeballt haben. Dann können wir ebenfalls, wie bei den einzelnen Zellen, den allmählichen Uebergang der Zellherde aus dem Epithel ins Bindegewebe beobachten: in den Fig. 5 und 6 liegen die Herde noch vollkommen im Epithel, in der Fig. 9 beginnt der Herd eben in das Bindegewebe überzugehen, in den Fig. 7 und 8 liegen die Herde zur Hälfte im Bindegewebe, in der Fig. 10 — mit seinem grösseren Umfang und endlich in Fig. 11 A und B befinden sich beide Zellherde vollkommen unter dem Epithel, wobei die Fig. 11, B, d noch dadurch interessant ist, dass man daran sehen kann, wie einzelne Zellen sich vom Epithel ablösen und in den Hohlraum herausfallen.

Auch die sog. „directen Uebergänge“ des Epithels in die Naevusmassen, welche von verschiedenen Autoren angegeben waren, habe ich in meinen Präparaten beobachtet. Während man an manchen Stellen, wo das Epithel anscheinend direct in die Naevuszellen übergeht, bei genauerer Untersuchung zwischen dem Epithel und den Naevuszellen immer noch eine feine, nur bei Differentialfärbungen zum Vorschein kommende Cutisschicht auffinden kann, habe ich auch solche

Stellen des Präparates gesehen, wo thatsächlich keine Binde-
gewebsgrenze zwischen Epithel und Bindegewebe vorhanden
war und das Epithel sich direct in die Naevusmassen fortsetzt.
Offenbar geht die Ablösung, Umwandlung und Ausstossung der
Epithelzellen hier so schnell vor sich, dass die einzelnen
Uebergangsstadien nicht scharf zu Tage treten. Man sieht
hier, wie wir oben geschildert haben, eine Menge kleiner
cubischer oder polygonaler Zellen, die ihren Stachelpanzer fast
vollkommen verloren haben und einander nur mit ihren Flächen
berühren. Die Zellen stossen direct an cubische Epithelzellen,
da die Cylinderzellen sich abgelöst und neue sich noch nicht
ausgebildet haben, offenbar in Folge der sehr raschen Umwand-
lung der Epithelzellen. Das Protoplasma dieser Zellen hat
seine Faserung verloren und nur hie und da findet man Reste
der Protoplasmafasern in den Zellen und verkümmerte Inter-
cellularbrücken zwischen denselben. Die Zellen gehen dann
ohne jegliche Grenze in alveolär angeordnete Naevuszellen über.
Da die Loslösung der Epithelzellen hier ausserdem nicht ein-
zelne Stellen der Cylinderzellenschicht befällt, sondern grössere
Strecken derselben, so sieht das Epithel, wie wir oben gesehen
haben, zerrissen und ausgefranst aus, in dessen Nischen und
Löchern abgelöste und zu Naevuszellen umgewandelte Epithel-
zellen liegen. Wenn man solch eine Stelle im Präparat findet,
ohne dass man Gelegenheit hat, die von uns beschriebenen
Umwandlungsprocesse einzelner Epithelzellen zu beobachten
so kann man thatsächlich daran denken, dass die Geschwulst-
zellen von unten her an das Epithel heranwachsen, in dasselbe
hineinwuchern und unterminiren, wie Ribbert dies ange-
nommen und durch eine Abbildung eines Melanosarcoms zu
beweisen versucht hat (s. oben S. 19). Aber bei genauerer
Untersuchung solcher Stellen kann man auch hier mit Sicher-
heit alle die oben beschriebenen Stadien an einzelnen Epithel-
zellen, wenn auch nicht an allen, verfolgen. Es kann also auch
hier kein Zweifel obwalten, dass wir denselben Process vor
uns haben, der grössere Strecken des Epithels gleichzeitig be-
fällt und so schnell vor sich geht, dass man die einzelnen
Stadien desselben nicht an allen Zellen und Zellgruppen
sehen kann.

Ich habe auch solche Naevusherde in meinen Präparaten gesehen, die anscheinend vom normalen Epithel vollkommen umgeben waren. Anfangs habe ich ebenfalls, wie Kromayer und Scheuber, daran gedacht, dass diese Naevuszellen sich aus den Epithelzellen mitten im Epithel entwickelt haben. Die genauere Untersuchung solcher Stellen mit differenzirenden Färbungen hat aber mir mit Sicherheit ergeben, dass erstens ein kaum merkbarer Bindegewebsstreifen und einige elastische Fasern zwischen solchen Herden und dem Epithel immer vorhanden waren und zweitens die Grenzschicht des Epithels regelmässig aus radiär gestellten Cylinderzellen bestand, die gar keine abnormen Verhältnisse zeigten. Ich neige daher zur Annahme Ribbert's, dass diese Herde durch flache Abtragung der sich zwischen den Epithelleisten befindenden und von Naevuszellen erfüllten Papillen entstanden sind. Ich will damit nicht bestreiten, dass Kromayer und nach ihm Scheuber solche mitten im Epithel liegende und aus dem Epithel entstehende Naevusherde gesehen haben; ich muss aber Ribbert zugeben, dass man ihren Abbildungen auch die oben geschilderte Deutung geben kann. Ich möchte hier noch kurz hinzufügen, dass die Annahme der Bildung von Naevuszellen mitten im normalen Epithel demjenigen Umstand widerspricht, dass die Entwicklung der Naevuszellen, meiner Meinung nach, immer von der untersten Epithelschicht, von der Cylinderzellenschicht beginnt, worauf wir schon hingewiesen haben.

Wenn wir nun zur Geschwulst selbst übergehen, so sehen wir zunächst, dass die aus dem Epithel in die Cutis ausgewanderten Zellen hier z. Th. einzeln, z. Th. rosenkranzartig angeordnet liegen, am meisten aber kleinere oder grössere Gruppen bilden, die durch Bindegewebsbündel von einander getrennt sind. Diese verschiedene Anordnung der Zellen hat ihre Ursache offenbar darin, dass die Zellen sich vom Epithel z. Th. ablösen und sofort von Bindegewebe eingeschlossen werden, z. Th. in die Cutis reihenförmig übergehen, und auf diese Weise lange Säulen bilden, zum grössten Theil aber gruppenweise aus dem Epithel austreten. Die Zellen selbst sind z. Th. vollkommen den oben beschriebenen ähnlich: man

kann im Zellinnern noch Reste von Epithelfasern erkennen und an ihrer Peripherie hie und da noch abgebrochene Inter-cellularbrücken auffinden. Die meisten Zellen haben aber eine regelmässigere Form, sind rund oder oval, tragen keine abgebrochene Stacheln mehr, sondern ihre Peripherie ist vollkommen glatt; sie sind durchsichtig und sehr protoplasmaarm (Fig. 12). Das Protoplasma stellt ein sehr zartes, blasses, stellenweise aus kaum sichtbaren Fäden bestehendes Netzwerk dar, in dessen Mitte ein dunkel tingierter, kleiner, runder Kern liegt. Die Zellen sind ebenfalls pigmentirt; nur sammelt sich hier das Pigment am meisten in der Peripherie, so dass die Zelle anscheinend von einem Pigmenthof umsäumt erscheint. Die Zellen haben ein den Talgdrüsenzellen überraschend ähnliches Aussehen mit dem Unterschiede nur, dass sie pigmentirt sind, und die Zellherde das einer Drüsenalveole, nur besitzen dieselben im Innern kein Lumen. Wenn die Herde manchmal solch' ein Lumen zu besitzen scheinen, so kann man sich leicht überzeugen, dass dasselbe künstlich beim Schneiden durch Herausfallen von Zellen entstanden ist (Fig. 12).

Wenn man mehrere solcher Herde durchsieht, so bemerkt man neben diesen talgdrüsenähnlichen Zellen noch solche Exemplare, die ein anderes Aussehen haben. Besonders lehrreich sind in dieser Hinsicht Zellherde, welche verschiedene Zellen gleichzeitig enthalten und von denen einen ich in der Fig. 13 und 19 abbilden liess. Ausserdem habe ich alle weiter unten zu beschreibenden Zellformen einzeln abbilden lassen in der Fig 14. Hier findet man zunächst unter *a* eben geschilderte, blasse, protoplasmaarme, mit einem dunklen Kern versehene Zellen, die, wie gesagt, den Talgdrüsenzellen sehr ähnlich sind. Neben diesen Zellen sieht man unter *b* solche, bei denen das Protoplasma aus einem dichteren Faserwerk besteht und die nur wenige Pigmentkörner enthalten; unter *c* sind Zellen abgebildet, bei denen das Netzwerk des Protoplasmas noch dichter ist; bei manchen von ihnen kann man nur mit Mühe das Netzwerk unterscheiden. Der Kern ist durchsichtiger, blasser gefärbt, etwas grösser. Leider konnte man in den Abbildungen die verschiedenen Nuancen in den

Färbungen des Kernes nicht gut darstellen und nur kann man die Grösse der Kerne in der Abbildung 14 zwischen *a*, *b* einerseits und *c*, *d* andererseits vergleichen. Unter *d* sieht man Zellen, die vollkommen undurchsichtig und saftreich sind; ihr Protoplasma ist homogen, und lässt fast keine Spur von Faserwerk unterscheiden. Diese Zellen enthalten kein Pigment mehr. Der Kern ist gross, oval, durchsichtig, bläschenförmig. Diese homogenen, protoplasmareichen Zellen stellen die Hauptmasse der Geschwulst dar; durch Bindegewebsbündel sind sie in grössere oder kleinere Alveolen angeordnet, wodurch auch die ganze Geschwulst einen alveolären Bau hat (Fig. 15, Fig. 19 *ee* u. 20). In manchen Geschwulsttheilen bilden die Zellen mehr oder weniger lange Säulen, die ebenfalls durch Bindegewebsbündel begrenzt sind (Fig. 16). Die Zellen sind dicht aneinander gepresst, erscheinen dadurch im Centrum der Geschwulst etwas kleiner, als in der Peripherie, haben eine polygonale Form, einen grossen, blassen, bläschenförmigen Kern mit 1 oder 2 grossen Kernkörperchen. Manchmal habe ich auch zwei Kerne in derselben Zelle angetroffen, die so aneinander gelagert waren, dass man den Eindruck bekam, als ob hier eine directe Kerntheilung stattfand. Auch habe ich nicht selten eigenthümliche Einschnürungen an den Kernen beobachtet, die ebenfalls den Gedanken von der directen Kerntheilung erweckten. Die Zellen liegen in den Alveolen direct mit ihren Flächen aneinander (Fig. 13 und Fig. 19 *ee*) ohne Dazwischenkunft von Bindegewebe oder Intercellularsubstanz. Wenn man aber mehrere Alveolen genau untersucht, so bemerkt man in manchen Zellherden zwischen den Zellen sehr feine, zarte Fäserchen, die sich dicht an die Zelloberfläche anschmiegen (Fig. 19 *gg*).

Gewöhnlich enthalten diese Zellen kein Pigment oder nur Spuren desselben in Form von wenigen Körnchen. Sehr selten sind solche polygonale Zellen stark pigmentirt (Fig. 19 *ff*): sie liegen dann in der Peripherie der Alveolen, dicht am Bindegewebe.

Das Bindegewebe verläuft in Form von kleineren oder grösseren Bündeln um die Alveolen herum, enthält mehrere lang ausgezogene spindelförmige Pigmentzellen oder grosse

Pigmentzellen, die mehrere lange verzweigte Fortsätze besitzen, welche sich auf grosse Strecken zwischen den Alveolen ausdehnen. Während aber die spindelförmigen Pigmentzellen ziemlich zahlreich vertreten und in der Umgebung von jeder Alveole in grösserer oder kleinerer Anzahl zu finden sind, sind die grossen verzweigten Pigmentzellen nur spärlich vorhanden.

Die polygonalen, plasmareichen, zu Alveolen oder Strängen angeordneten Zellen mit dem grossen bläschenförmigen Kern sind eben die eigentlichen Naevuszellen, die man gewöhnlich in grosser Zahl in jedem Naevus, einerlei ob jung oder alt, trifft, die den Hauptbestandtheil der Geschwulst darstellen und deren Zahl unverhältnissmässig viel grösser ist als die aller anderen oben beschriebenen Zellformen. In welchem Verhältniss stehen nun die Naevuszellen zu den anderen Zellformen? Nach der obigen Darstellung unterliegt es keinem Zweifel, dass die Naevuszellen aus den in die Cutis ausgestossenen Epithelzellen entstehen und dass alle anderen oben beschriebenen Zellformen nur Uebergangsstadien der Naevuszellen bei ihrer Entwicklung aus den Epithelzellen darstellen. Die aus dem Epithel ausgestossenen Zellen behalten zunächst noch alle Eigenschaften der Epithelzellen: sie zeigen Reste von Epithelfasern im Innern und abgebrochene Stacheln an der Peripherie und behalten das für die Epithelzellen in hohem Grade charakteristische Bestreben ohne Dazwischenkunft von Intercellularsubstanz direct mit den Flächen untereinander in Berührung zu bleiben. Diese Eigenschaft verdanken die Naevuszellen ihrer im hohen Grade ausgebildeten gegenseitigen Attraction, die sie von den Epithelzellen ererbt haben und die als ein Zeichen ihrer epithelialen Herkunft dienen kann. Diese Fähigkeit bewahren die Naevuszellen, wie wir gesehen haben, noch lange Zeit hindurch, nachdem sie fast alle morphologischen Charaktere der Epithelzellen allmählig eingebüsst haben, und dieser Fähigkeit ist es zuzuschreiben, dass die Naevuszellen sich immer zu mehr weniger grossen Alveolen anordnen und die Naevi selbst einen alveolären Bau besitzen.

Nun beginnen die aus dem Epithel ausgestossenen Zellen sich nach und nach zu verändern: sie verlieren allmählig das

Pigment, nehmen eine runde Form an, werden durchsichtig; ihr Protoplasma stellt ein feines, zartes Reticulum dar, in welchem ein dunkel tingirter Kern liegt. Die Zellen sind in diesem Stadium der Umwandlung den Talgdrüsenzellen überraschend ähnlich, wie schon oben bemerkt wurde. Ich habe bei meinen Untersuchungen der Naevi den Eindruck bekommen, dass dieses Stadium, in welchem die Zellen die Form und das Aussehen der Talgdrüsenzellen annehmen, für die Entwicklung der Naevi unentbehrlich zu sein scheint. Ich habe nämlich auch bei anderen pigmentirten Naevi neben den echten Naevuszellen eine Menge alveolär angeordneter, den Talgdrüsen sehr ähnlicher Zellformen gesehen, während die anderen Stadien der Entwicklung nicht zu finden waren. Wenn aber dies thatsächlich der Fall ist, wenn also jeder Naevus bei seiner Entwicklung aus dem Epithel dieses Stadium durchmacht, so kann dies ebenfalls als ein Beweis für die epitheliale Herkunft der Naevuszellen verwerthet werden, da dieses Stadium der Umwandlung der Epithelzellen zu Naevuszellen als ein Ausdruck der Eigenschaft der ersteren sich zu Drüsenzellen zu differenziren betrachtet werden kann.

Nachdem die Zellen dieses Stadium durchgemacht haben, verändern sie sich vollkommen und verlieren auch die letzten Charaktere der Epithelzellen. Das Protoplasma besteht, wie wir gesehen haben, nicht mehr aus einem zarten Reticulum, sondern verdichtet sich allmähig, bis man endlich im homogenen Protoplasma keine Fasern mehr unterscheiden kann; es wird saftreich und verliert auch die letzten Pigmentkörnchen. Der bläschenförmige Kern wird dabei wieder oval, glatt, durchsichtig. Die Zellen sind dicht aneinander gelagert und nehmen offenbar durch Druck eine polygonale Form an. Auf diese Weise entwickeln sich die eigentlichen Naevuszellen, die die Hauptmasse eines jeden Naevus darstellen und die man in grosser Zahl in jedem beliebigen Naevus findet. Diese Naevuszellen äussern durch nichts mehr ihre epitheliale Natur und nur der bläschenförmige Kern erinnert an ihre wahre Abstammung. Es scheint, dass die Zelle jetzt den höchsten Punkt ihrer Umwandlung erreicht und sich von diesem Moment an zu neuem Leben eingerichtet hat, worauf Kromayer ebenfalls hinge-

wiesen hat. Damit stimmt auch derjenige Umstand überein, dass man in diesen Zellen eigenthümliche Kernfiguren und Kernformen trifft, die eine directe Kerntheilung wahrscheinlich machen, und dass die Naevuszellen von jetzt ab die Fähigkeit bekommen, Bindegewebsfasern zu bilden, wie wir gleich sehen werden.

Jetzt wenden wir uns zur Erörterung der zweiten Frage von der Neubildung des Bindegewebes und der elastischen Fasern. Zum Studium des Bindegewebes habe ich die Alauncarminpräparate gebraucht und ausserdem mich der Färbung mit Hämatoxylin von Grübler und Nachbehandlung der Schnitte mit van Gieson'scher Lösung bedient. Bei der letzteren Färbung erscheinen die Kerne und das Protoplasma blau oder braun, das Bindegewebe roth oder rothgelb gefärbt.

Wenn man die mit der eben angegebenen Färbung behandelten Schnitte untersucht, so sieht man, dass das Bindegewebe in den unteren Theilen der Geschwulst in Form von mehr horizontalen Strängen verläuft, von welchen schiefe oder mehr verticale Stränge abgehen, die in die einzelnen Lappen der Geschwulst entlang den Gefässen ziehen. Von diesen letzteren Strängen gehen dünne, manchmal kaum sichtbare Bindegewebsbündel ab, die unter dem Epithel und um die Epithelleisten herum laufen und die als Scheidewand zwischen dem Epithel und den Naevusmassen dienen. Von diesem Bindegewebe zweigen sich lockere Bindegewebsbündel ab, die die einzelnen Naevusherde umgrenzen und ein weitmaschiges Netzwerk bilden, in welchem die Naevuszellen eingelagert sind.

Das Bindegewebe zeigt im grossen und ganzen keine Veränderungen: die Stränge sind in Folge des Wachsthum der Geschwulst stark nach allen Richtungen hin ausgezogen und daher sehr locker; sie enthalten sehr spärliche Kerne und fast ganz normale oder nur sehr wenig erweiterte Gefässe. Es sind also absolut keine Zeichen von Wucherungsvorgängen im Bindegewebe vorhanden. Es enthält nur Plasmazellen und Pigmentzellen. Die Plasmazellen sind in der Gegend der Gefässe in grösserer Menge vorhanden; besonders massenhaft sind sie in den Randpartien der Geschwulst angesammelt, wo sie offenbar als eine gewisse Barriere für das normale Gewebe gegenüber dem wachsenden

Tumor dienen. Die Pigmentzellen sind ebenfalls besonders zahlreich um die Gefässe herum vorhanden. Hier findet man ganz schwarze, mit Pigment vollgepfropfte grosse Zellen, die mehrere lange verzweigte Fortsätze besitzen, mit welchen sie sich nicht selten untereinander verbinden und eine Art Netz um die Gefässe bilden. In der subepidermoidalen Bindegewebsschicht und in den um die einzelnen Naevusherden ziehenden Bindegewebsbündeln sind nur spindelförmige Pigmentzellen vorhanden, die sich an manchen Stellen, bes. dort, wo eine stärkere Ablösung von Epithelzellen stattfindet, so zahlreich ansammeln, dass sie eine zusammenhängende Pigmentschicht bilden können. Um die Naevusherde bilden sie in diesen Fällen eine Art Pigmentkapsel. Sehr selten trifft man zwischen den Naevusherden die oben erwähnten grossen verästelten Pigmentzellen. Auch freie Pigmentkörner sind zahlreich im Bindegewebe zerstreut.

Beim Ausstossen der losgelösten Epithelzellen in die Cutis werden dieselben allmähig vom Bindegewebe eingeschlossen. Dieses Einschliessen der ausgewanderten Zellen in Bindegewebe wird höchst wahrscheinlich, wie wir oben andeuteten, durch mechanische Auseinanderziehung und nachherige Verbindung des Bindegewebes mit den neugebildeten Cylinderzellen in Folge der gegenseitigen Attraction bewerkstelligt, da alle Anzeichen von Bindegewebswucherung, wie Delbanco sie annimmt, fehlen. Wenn wir die Naevusherde selbst untersuchen, so finden wir Folgendes: manche Zellherde zeigen auch bei der genauesten Untersuchung keine Bindegewebsfasern zwischen den Naevuszellen, die Zellen berühren sich direct mit ihren Flächen (Fig. 12, 13, 15 und 16); in anderen Zellherden findet man zwischen den Naevuszellen feine, zarte Bindegewebsfasern, die so dicht das Zellprotoplasma umspinnen, dass man bei der genauesten Untersuchung keine Grenze zwischen denselben auffinden kann. Diese Bindegewebsfasern sind sehr zart, so dass sie manchmal kaum sichtbar sind; sie verlaufen geschlängelt, verzweigen sich und treten mit den anderen Fasern in Verbindung, ein zartes Geflecht auf diese Weise bildend (Fig. 19 gg). Sie verlaufen so dicht am Zellprotoplasma, dass man keine Grenze auch bei der genauesten Untersuchung

auffinden kann. Dann findet man Naevusherde, in denen die Fasern viel zahlreicher sind und ein dichteres Geflecht um die Zellen herum bilden. In Fig. 20 verlaufen feine Fasern um jede Naevuszelle; noch deutlicher und zahlreicher sieht man dieselben in Fig. 21 und 22. Hier bilden die Fasern ein wahres Flechtwerk, in welchem polygonale Naevuszellen mit bläschenförmigem Kern eingelagert sind. Dabei merkt man, dass die Naevuszellen eine verschiedene Menge von Protoplasma enthalten: manche derselben zeigen noch ziemlich viel Protoplasma um den Kern herum, andere aber nur einen schmalen Protoplastastreifen, andere wieder fast gar kein Protoplasma. In den unteren Theilen der Geschwulst begegnet man zu Strängen angeordneten Bindegewebsbündeln, die offenbar durch Zug der im Wachstum begriffenen Geschwulst entstanden sind und spindelförmige Zellen mit bläschenförmigen Kernen enthalten (Fig. 17). Daneben findet man nicht selten auch Bindegewebsstränge, in denen nur bläschenförmige Kerne eingelagert sind, um die keine Spur von Protoplasma vorhanden ist (Fig. 18).

Wir sehen also, dass die Bindegewebsfasern zwischen den Naevuszellen verschiedener Herde in ganz ungleicher Zahl enthalten sind und dass einerseits Naevusherde vorhanden sind, die zwischen den Zellen keine Fasern zeigen, andererseits aber Naevusherde existiren, in denen ein ganzes Geflecht von Bindegewebsfasern auftritt. Wie erklären sich alle diese Bilder? Woher stammt nun dieses Bindegewebe?

Delbanco hat angenommen, dass die Naevuszellen vom wuchernden Cutisbindegewebe allmählig eingeschlossen werden. Er glaubte viel spindelförmige Bindegewebszellen und erweiterte Gefäße gesehen zu haben und daher eine Bindegewebswucherung annehmen zu müssen. Auch Ribbert und Bauer haben sich dieser Annahme angeschlossen; sie gaben an, dass dunkle spindelförmige Zellen zwischen den Naevuszellen vorkommen; sie betrachteten diese spindelförmigen Zellen als Bindegewebszellen und schrieben denselben die Bindegewebsneubildung zu. Wie wir oben gesehen haben, zeigt nun das Cutisbindegewebe absolut keine Zeichen von Wucherung, auch habe ich kein junges fibrilläres Bindegewebe gesehen. Was die spindelförmigen,

von Ribbert und Bauer gesehenen Zellen anbelangt, so gab Kromayer an, dass die genannten Zellen sich bei genauerer Untersuchung oftmals als Epithelzellen entpuppen, die nur sehr plattgedrückt sind; dass, wenn sie auch wahre Bindegewebszellen wären, sie doch zu spärlich vorkämen, um die Bindegewebsneubildung von denselben ableiten zu können. Ich kann ebenfalls diese Angabe von Kromayer bestätigen; es ist auch mir nicht selten vorgekommen, dass solche spindelförmige Zellen sich als plattgedrückte Epithelzellen oder gar als seitlich abgeschnittene und auf der Kante liegende Naevuszellen erwiesen, wie Fig. 19 e'e' zeigt. Kromayer hat zuerst die Ansicht ausgesprochen, dass die Neubildung des Bindegewebes in den einzelnen Naevuserden von den Naevuszellen selbst ausgeht; er hat nämlich in seinen Präparaten gesehen, dass die Bindegewebsfasern vom Protoplasma direct oder gar vom Kern der Naevuszellen selbst abgehen. Er hat auf diese Weise eine vollkommene Umwandlung der Naevuszellen zu Bindegewebszellen angenommen. Nach ihm hat Scheuber darauf hingewiesen, dass die Bindegewebsfasern in den jüngeren Naevuserden gar nicht oder nur spärlich vorkommen und dass in den älteren Theilen der Naevi jede Zelle von einem Geflecht von Bindegewebsfasern umgeben ist. Er hat sich in Folge dessen auch der Ansicht Kromayer's angeschlossen. Nach meinen eigenen Untersuchungen kann ich ebenfalls die Anschauung von Kromayer, dass die in den Naevuserden vorkommenden Bindegewebsfasern von den Naevuszellen selbst gebildet werden, vollauf bestätigen.

Wenn man nämlich die von mir oben beschriebenen Bilder untereinander vergleicht, so sieht man, dass die Bindegewebsfasern in denjenigen Naevuserden aufzutreten beginnen, welche aus den polygonalen, mit einem grossem bläschenförmigen Kern versehenen Zellen bestehen, während diejenigen Naevuserde, welche aus den die Uebergangsstadien der Naevuszellen darstellenden Zellformen zusammengesetzt sind, auch bei der genauesten Untersuchung keine Bindegewebsfasern enthalten, oder genauer gesagt, die Bindegewebsfasern verlaufen nur um die charakteristischen polygonalen

Naevuszellen. Je älter die Naevusherde sind, desto mehr Bindegewebsfasern in denselben vorhanden sind, und in den älteren Theilen der Geschwulst ist jede Zelle von Bindegewebsfasern umflochten (Vergl. Fig. 12, 13, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22 u. 23). Dabei sieht man, dass je mehr Bindegewebsfasern um die Naevuszellen herum vorhanden sind, desto weniger Protoplasma um die Zellkerne enthalten ist, dass also das Zellprotoplasma mit der Vermehrung der zwischen den Zellen verlaufenden Bindegewebsfasern allmählig schwindet. Man kann die verschiedenen Stufen des Protoplasmaschwundes an verschiedenen Zellen gleichzeitig beobachten; endlich in ganz alten Strängen des Naevus, die in den untersten Theilen der Geschwulst liegen, sieht man keine Naevuszellen mehr, sondern nur bläschenförmige, in Bindegewebsbündel eingelagerte Kerne ohne jegliche Spuren von Protoplasma erinnern an die Naevuszellen (Fig. 18). Wenn man nun solche Stellen zu untersuchen Gelegenheit hat, wo die Naevusherde in einzelne Zellen zerfallen sind, so überzeugt man sich sofort, dass das Zellprotoplasma sich hier allmählig zu Bindegewebsfasern umwandelt: dasselbe erscheint nach der Peripherie hin gestreift, verdichtet sich allmählig und geht am Rande in einen dunklen Saum, welcher einen Zellmantel vortäuschen kann und an den beiden Polen der Zelle direct in lange feine Fäserchen über, die sich verzweigen und mit den anderen Fasern verflechten (Fig. 24).

Noch deutlicher sieht man die verschiedenen Umwandlungsstadien des Zellprotoplasmas zu Bindegewebsfasern an den mit der combinirten Hämatoxylin van Gieson-Färbung behandelten Präparaten: hier beobachtet man den allmählichen Uebergang des blauen Protoplasmas in roth gefärbte Bindegewebsfasern und an den einzelnen Zellen sieht man, wie roth oder rothgelb gefärbte Bindegewebsfasern sich direct aus dem blaugefärbten Protoplasma entwickeln (Fig. 20, 21, 22 und 25), bis schliesslich nur blaue Kerne im rothen Bindegewebe zurückbleiben. Es findet also eine vollständige Umwandlung des Protoplasmas der Naevuszellen zu Bindegewebsfasern statt: die Zelle stellt eine Bindegewebsfaser dar, in welcher nur ein bläschenförmiger Kern eingelagert ist.

Für die Untersuchung der elastischen Fasern habe ich die Weigert'sche Färbung mit nachfolgender Behandlung der Präparate mit Grübler's Picrocarmin angewendet: die elastischen Fasern sind dabei blau gefärbt, während das übrige Gewebe roth gefärbt erscheint. Die elastischen Fasern bilden ein dichtes Geflecht in den Bindegewebsresten der Cutis und auch in den subepidermoidalen, das Epithel von der Geschwulst abgrenzenden Bindegewebsbündeln; sie verlaufen auch in den die Naevusalveolen umgebenden Bindegewebsfasern, sind aber hier viel spärlicher und lockerer (Fig. 20). Was das Vorkommen der elastischen Fasern zwischen den Naevuszellen anbelangt, so gilt hier alles, was wir von der Bildung des Bindegewebes daselbst gesagt haben. Sie fehlen ebenfalls in den jüngeren Zellherden und treten nur in den älteren Naevusherden auf, und je älter die Naevusherde sind, desto mehr elastische Fasern findet man daselbst. Sie scheinen aber noch später als die Bindegewebsfasern aufzutreten, denn man sieht sie auch in denjenigen Naevusherden nicht, in denen Bindegewebsfasern schon in reichlicher Menge vorhanden sind, und sie kommen nur in älteren Naevusherden vor, in welchen die Naevuszellen schon spindelförmig werden und von einem dichten Bindegewebsnetz umgeben sind (vergl. Fig. 20 und 23). Die neugebildeten elastischen Fasern sind zart, manchmal kaum sichtbar, haben mehr geraden Verlauf und verflechten sich nicht miteinander, sondern kreuzen sich nur (Fig. 23). Was die Herkunft der elastischen Fasern anbetrifft, so scheinen dieselben ebenfalls, wie die Bindegewebsfasern von den Naevuszellen auszugehen: sie verlaufen ebenfalls dicht um die Protoplasma Reste der Zellen und wenn dasselbe sich vollständig zu einer Bindegewebsfaser umwandelt, habe ich den Eindruck bekommen, dass die elastischen Fasern dicht um den Zellkern verlaufen (Fig. 23).

Auf Grund unserer Darstellungen gehen also zwei wichtige Ergebnisse hervor: 1. die Naevuszellen entstehen aus den Epithelzellen und 2. die Naevuszellen bilden ihrerseits Bindegewebs- und elastische Fasern, mit anderen Worten — die Epithelzellen werden

zu Bindegewebszellen. Auf diesem langen Wege der Umwandlung zu Bindegewebszellen machen die Epithelzellen folgende Stadien durch:

1. Eine Wucherung und Pigmentirung.
2. Vergrößerung der Zellen mit nachheriger Schrumpfung des Protoplasmas unter Verlust der Epithelfasern.
3. Loslösung einzelner Epithelzellen und Ausstossung derselben in die Cutis.
4. Allmälige Depigmentirung und Verdichtung des Protoplasmas.
5. Ausbildung von polygonalen Naevuszellen mit bläschenförmigen Kernen.
6. Neubildung von Bindegewebs- und elastischen Fasern.
7. Zurückbleiben von bläschenförmigen in Bindegewebsbündeln eingelagerten Kernen.

Man hat selten Gelegenheit alle diese Stadien der Entwicklung der Naevuszellen aus den Epithelzellen zu beobachten, denn die Naevi bleiben offenbar sehr früh in ihrem Wachsthum still stehen und kommen selten in den früheren Stadien der Entwicklung zur Untersuchung. Daher findet man in denselben gewöhnlich nur die ausgebildeten polygonalen Naevuszellen und die Neubildung von Bindegewebs- und elastischen Fasern. Am häufigsten findet man die Umwandlungsstadien der Epithelzellen in den pigmentirten Naevi, da die Destruction der Epithelzellen und die Neubildung der Geschwulst bei denselben am stärksten ausgeprägt ist und sie die Tendenz haben, sich manchmal im Laufe des ganzen Lebens zu vergrößern, wie dies mit meinem Naevus der Fall war. Viel seltener und bis jetzt noch nicht ganz präzise hat man die Entstehung der Naevuszellen aus den Epithelzellen bei den nicht pigmentirten Naevi nachweisen können, da das Wachsthum der nichtpigmentirten Naevi offenbar sehr früh zum Stillstande kommt. Man sieht in denselben nur polygonale Naevuszellen mit Bindegewebs- und elastischen Fasern, die vom Epithel durch Bindegewebsstreifen vollkommen getrennt sind und die nur durch ihre bläschenförmigen Kerne an die Epithelzellen erinnern. Daher

haben sich die verschiedenen Autoren auch gesträubt die Unna'sche Theorie anzuerkennen und liessen die Naevuszellen eher von allen möglichen Geweben, als von den Epithelzellen entstehen. Und mit vollem Recht hat sich Unna Mühe gegeben immer wieder zu betonen, dass, wenn man die Entstehung der Naevuszellen aus den Epithelzellen beobachten will, man Naevi von Neugeborenen und Kindern untersuchen muss. Ich habe daher die Gelegenheit benutzt die Entwicklung der Naevuszellen aus den Epithelzellen Schritt für Schritt zu studiren und die verschiedenen Stadien derselben genau zu verfolgen. Ich habe alle diese Stadien durch entsprechende Bilder illustriert, die ich durch sorgfältigen Vergleich aus den Geschwulstmassen herausuchte. Ich habe mich dabei bemüht Zellherde abzubilden, in welchen man verschiedene Stadien zu gleicher Zeit sehen kann (s. Fig. 12, 13, 19), die ich nachher in einzelnen Zellen demonstriert habe (s. Fig. 14, 24 und 25). Ausserdem sind meine Abbildungen solchen Stellen der Präparate entnommen worden, wo das Epithel nicht an die Geschwulstmassen angrenzt, sondern sich an die unveränderte Cutis anlegt, wo also von einem Hineindrängen der Naevuszellen in das Epithel nicht die Rede sein kann, eine Annahme, die von Ribbert gemacht wurde und die gegenüber meinen Abbildungen gar nicht stichhaltig ist. Die Abbildungen sind getreu den mikroskopischen Bildern von der künstlerischen Hand von Fr. Paula Guenther in Berlin gezeichnet worden.

Was die Neubildung und Ausbreitung der Bindegewebsfasern und elastischen Fasern anbelangt, so kann man dieselben fast in jedem beliebigen Naevus beobachten, obwohl es auch in dieser Hinsicht wichtig ist, einen eben in Entwicklung begriffenen Naevus zur Untersuchung zu bekommen. Die Bildung dieser Bindegewebs- und elastischen Fasern hat man zuerst, wie wir gesehen haben, durch Wucherung des Bindegewebes (Delbanco, Ribbert und Bauer) zu erklären versucht; da man aber keine Zeichen von Bindegewebswucherung in den Naevis nachweisen konnte, so haben die Forscher ebenfalls die Neubildung von Bindegewebs- und elastischen Fasern eher als einen Beweis für die Entstehung der Naevuszellen im Bindegewebe angesehen und die Naevuszellen als wuchernde Endo-

thelien betrachtet (Herxheimer und Loetsch). Nach den Untersuchungen von Kromayer und nach den oben auseinandergesetzten Darstellungen unterliegt es keinem Zweifel, dass die Bindegewebs- und elastischen Fasern von den Naevuszellen selbst gebildet werden, die ihrerseits von den Epithelzellen abstammen, dass also die Epithelzellen sich thatsächlich zu wirklichen Bindegewebszellen umwandeln. Diese zuerst von Kromayer ausgesprochene Ansicht stiess auf grossen Widerstand, da sie alle Lehren von der Specificität der Gewebe umzustürzen drohte und ohne Beispiel in der Pathologie dastand. Die Untersuchungen von Maurer haben aber gezeigt, dass die Metaplasie der Epithelzellen auch in der normalen Haut postembryonal nicht selten, wenn auch in beschränktem Masse vorkommt und dass die Epithelzellen, welche im embryonalen Leben eine hohe Differenzierungskraft besitzen, dieselbe auch späterhin, wenn auch in schwächerem Grade, aufzubewahren im Stande sind. Den ganzen Umwandlungsprocess der Epithelzellen zu den Bindegewebsfasern bildenden Naevuszellen kann man also als einen Ausdruck dieser Differenzierungsfähigkeit der Epithelzellen betrachten, die in Folge irgend welcher im embryonalen Leben entstandenen Entwicklungsstörung pathologisch wurde. Wenn aber dies richtig ist, so spricht dieser Umstand wieder für die epitheliale Abstammung der Naevuszellen.

Nachdem ich die Entstehung der Naevuszellen aus den Epithelzellen und die Neubildung der Bindegewebs- und elastischen Fasern aus den Naevuszellen eingehend besprochen habe, möchte ich noch zwei Fragen mit wenigen Worten berühren, nämlich:

1. den allgemeinen Aufbau der Naevi und
2. die Beziehungen des Pigments zur Entwicklung der Naevi.

Der regelmässige Aufbau der Naevi, die Anordnung der Naevuszellen in scharf begrenzte Stränge in den unteren Schichten der Geschwulst und in grössere oder kleinere Alveolen in deren oberen Theilen haben, wie wir gesehen, Recklinghausen veranlasst, die Entstehung der Naevuszellen in präformirte Bahnen

und zwar in die Lymphbahnen zu verlegen. Unna hat zuerst schwerwiegende Einwände gegenüber dieser Deutung von Recklinghausen erhoben und gezeigt, dass die Anordnung der Naevuszellen zu Alveolen und Strängen gar nicht dem Verlauf der Lymphgefäße entspricht. Indem er die Naevi von den Epithelzellen entstehen liess, hat er diese Anordnung der Naevuszellen durch gegenseitiges Verhältniss derselben zum Bindegewebe zu erklären versucht und zwar so, dass die abgeschnürten Zellherde Alveolen bilden, wenn sie in grosser Zahl in das Bindegewebe hineindrängen, und dass sie sich zu Strängen anordnen, wenn das Bindegewebe überwiegt. Denjenigen Umstand, dass die Geschwulst die Tendenz hat, sich nach oben und nach der Peripherie hin auszubreiten, nicht aber nach unten, hat Unna dadurch erklärt, dass die elastischen Fasern, welche in den unteren Schichten der Cutis unversehrt bleiben, bei den Bewegungen die Geschwulstzellen nach oben drängen. Kromayer hat angenommen, dass die Naevuszellen und -Zellgruppen reihenweise aus dem Epithel ausgestossen und in das Bindegewebe verlagert werden und dadurch die bekannten Zellsäulen bilden.

Blaschko hat sich, gelegentlich einer Untersuchung eines von Alexander vorgestellten Falles von lineärem Naevus, zuerst dahin ausgesprochen, dass das Wachsthum der Naevi immer an der Grenze zweier an einander stossender Gewebe, des Epithels und der Cutis, in Folge einer Störung des Gleichgewichtes beginnt; dadurch entstehen auch die ersten pathologischen Veränderungen an der Cylinderzellenschicht des Epithels.

Auf Grund meiner eigenen Beobachtungen hin ich zu folgender Anschauung gekommen, die im Wesentlichen mit der Ansicht von Blaschko übereinstimmt. Wie ich oben schon gezeigt habe, entsteht eine starke Wucherung des Epithels offenbar in Folge einer Störung in der Entwicklung. Nachdem diese Wucherung einen gewissen Höhepunkt erreicht hat, fangen die Epithelzellen an, sich wahrscheinlich in Folge einer Ernährungsstörung zu verändern und vom Epithel loszulösen. Die Zellen lösen sich einzeln ab und können dann im Bindegewebe Zellsäulen im Sinne Kromayer's bilden; am meisten trennen sie sich gruppenweise in Folge der zwischen den Epithelzellen be-

stehenden starken Anziehungskraft vom Epithel ab und bilden auf diese Weise Alveolen, wodurch die Geschwulst selbst einen alveolären Bau bekommt. Das Einschliessen der Zellen ins Bindegewebe geschieht offenbar rein mechanisch, indem die cubischen Stachelzellen sich in Folge der Attraction zwischen dem Epithel und dem Bindegewebe zu Cylinderzellen ausdehnen, während das Bindegewebe denselben gegenüber Fortsätze sendet, die sich mit den Cylinderzellen verbinden. Die Veränderungen beginnen immer an der Cylinderzellenschicht zuerst und breiten sich von hier aus auf die übrigen Epithelschichten aus. Nie habe ich Naevusherde, mitten im Epithel direct aus den cubischen Epithelzellen, wie Kromayer und Scheuber angegeben haben, sich entwickeln sehen und daher neige ich der Ansicht Ribbert's zu, dass solche Naevusherde durch queres Durchschneiden einer von Naevuszellen erfüllten Papille entstehen können. Die Loslösung der Epithelzellen und die Neubildung der Geschwulst scheinen auf den ersten Blick regellos an der Cylinderzellenschicht aufzutreten; wenn man aber mehrere Präparate durchmustert, so findet man, dass dieselben immer nur von gewissen Punkten der Geschwulst ausgehen. Man sieht nämlich, dass das stark durch die Geschwulstmassen emporgewölbte und ausgedehnte Epithel durch eine lockere, ebenfalls stark ausgestreckte Bindegewebsschicht von der Geschwulst getrennt ist und dass die Naevusmassen nur an einer gewissen Stelle mit dem Epithel zusammenhängen (Fig. 26). Dieser Zusammenhang der Naevuszellen mit dem Epithel wird durch eine Epithelleiste vermittelt, die an ihrem unteren Ende in die Geschwulst direct übergeht (Fig. 26). Ich erkläre mir diese Wachstumsart folgendermassen. An einer gewissen Stelle des Epithels entsteht eine stärkere Wucherung desselben; in Folge dessen bildet sich da eine lange Epithelleiste; am unteren Ende dieser Epithelleiste beginnt eine Loslösung der Epithelzellen; durch fortgesetzte Loslösung neuer Epithelgruppen werden die älteren Zellherde immer weiter geschoben. Da aber die Geschwulst nur eine sehr geringe Wachstumsintensität besitzt, so sind die Zellen nicht im Stande in das Gewebe einzudringen, wie z. B. die Carcinomzellen, sondern breiten sich nach der Richtung

des geringeren Widerstandes aus, d. h. bogenförmig von unten her nach oben und nach der Peripherie hin (Fig. 26). Die Naevuszellen schieben das Epithel und das Bindegewebe vor sich, welche beim langsamen Wachsthum der Geschwulst Zeit genug haben sich an dasselbe anzupassen und entsprechend auszudehnen. Dadurch erklärt sich auch das Vorhandensein der Bindegewebsschicht zwischen dem Epithel und der Geschwulst, die nur an demjenigen Punkte fehlt, wo die Naevuszellen sich vom Epithel entwickeln. Wenn die Neubildung der Naevuszellen auch an diesem Punkte aufhört, so schiebt sich die Bindegewebsschicht auch hier ein und man sieht nur vollkommen vom Epithel getrennte Naevusmassen. Daher findet man auch überall diese Bindegewebsgrenze zwischen den Naevuszellen und Epithel in denjenigen Naevi, welche in ihrem Wachsthum schon stehen geblieben sind. Bauer nannte diese Bindegewebsschicht *Randbindegewebe* und hat das Vorhandensein desselben als einen strikten Beweis gegen die epitheliale Entstehung der Naevi angesehen. Durch die obigen Erklärungen fällt aber auch dieses Argument gegen die Unna'sche Theorie. Ebenfalls durch die geringe Wachsthumintensität der Naevuszellen erklärt sich auch die Ausbreitung der ganzen Geschwulst nach oben und nach der Peripherie, nicht aber, wie Unna angenommen hat, durch die Wirkung der elastischen Fasern, die die Geschwulstmassen bei den Bewegungen nach oben abdrängen. Da die Naevuszellen durch die von ihnen selbst gebildeten Bindegewebsfasern eng unter einander verknüpft werden, so bilden sich Stränge aus den Alveolen aus, offenbar durch Zug der nach oben wachsenden Geschwulst. Daher sieht man auch in den unteren, älteren Theilen der Geschwulst horizontal und schief verlaufende Bindegewebsstränge, in denen spindelförmige Naevuszellen eingelagert sind. Bauer und Green haben als Beweis gegen die epitheliale Abstammung der Naevuszellen noch denjenigen Umstand angeführt, dass stark pigmentirte Naevuszellen manchmal unterhalb einer Epithelstrecke liegen, die gar kein Pigment enthält. Sie wurden bei der Beurtheilung der Unna'schen Theorie offenbar von der falschen Vorstellung geleitet, dass die Naevuszellen eben von denjenigen Epithelzellen abstammen, unter

welchen sie im gegebenen Fall liegen. Delbanco hat schon darauf ganz richtig bemerkt, dass man nämlich nach der Epithelstelle suchen muss, von welcher diese Naevuszellen ihren Ursprung genommen haben. Dieser in der That nicht selten zu beobachtende Gegensatz in der Pigmentirung des Epithels und der unmittelbar unter ihm liegenden und von ihm nur durch eine schmale Bindegewebsschicht getrennten Naevuszellen erklärt sich aber in vollkommen befriedigender Weise durch die oben beschriebene Wachstumsart der Naevi. Die neugebildeten Naevuszellen schieben die älteren vor sich her nach oben und auf diese Weise können pigmentirte Naevuszellen zufälligerweise unter eine Epidermisstrecke gerathen, die nicht pigmentirt ist. Es fällt daher auch dieses Argument von Bauer gegen die Unna'sche Theorie.

Was das Pigment anbelangt, so habe ich schon an mehreren Stellen auf die Vertheilung desselben im Naevus hingewiesen und will dies hier nur kurz zusammenfassen. Das Epithel ist gewöhnlich im Beginn der Wucherung und der Metaplasie stark pigmentirt. An denjenigen Stellen, wo das Epithel eine stärkere Pigmentirung zeigt, sind auch stärkere Veränderungen an demselben vorhanden. Ebenfalls sind auch die Zellen, die in der Umwandlung begriffen sind, stark pigmentirt; hier sammelt sich das Pigment in zwei Zonen: einer dichteren um den Kern herum und einer schwächeren in der Peripherie des Zellprotoplasmas. Nach der Verlagerung der Zellen in die Cutis beginnt das Pigment allmählig zu schwinden, wobei das Pigment sich jetzt mehr in der Peripherie ansammelt, während es um den Kern und im übrigen Protoplasma nur in Form weniger Körnchen enthalten ist. In diesem Stadium sind die Zellen den Talgdrüsenzellen überraschend ähnlich. Endlich schwindet das Pigment vollkommen und dieser Schwund des Pigments fällt mit dem vollkommenen Verlust der Zelle an den letzten Zeichen ihrer Zugehörigkeit zu den Epithelzellen zusammen: in diesem Stadium stellt die Zelle eine ausgebildete polygonale Naevuszelle dar. Wenn wir hierbei daran erinnern, dass die nichtpigmentirten Naevi nur aus diesen depigmentirten Naevuszellen bestehen, so drängt sich unwillkürlich der Ge-

danke auf, dass diese Naevi früher ebenfalls pigmentirt waren und sich nur im Laufe der Entwicklung depigmentirt haben. Im Bindegewebe sind spindelförmige und grosse verzweigte Pigmentzellen vorhanden. Die ersteren sind immer in der subepidermoidalen Bindegewebsschicht zu finden; sie begleiten meist die aus dem Epithel ausgewanderten Herde und bilden um dieselben manchmal eine vollkommene Kapsel. Sobald aber die Zellen sich zu wirklichen Naevuszellen umwandeln, vermindert sich auch die Zahl dieser Pigmentzellen und es bleiben nur noch vereinzelte lange spindelförmige oder grosse verzweigte Pigmentzellen zwischen den Naevusherden zurück. Wir sehen also, dass der ganze Process eigentlich mit dem Auftreten des Pigmentes beginnt, welches gleichzeitig mit der Epithelwucherung erscheint, dass das Pigment bei der endgiltigen Ausbildung der Naevuszellen vollkommen schwindet und dass die grössten Epithelveränderungen mit der stärksten Ansammlung des Pigmentes zusammenfallen. Es scheint also, dass die Metaplasie der Epithelzelle und die Pigmentirung derselben mit einander eng verknüpft sind und mit der Vollendung der ersteren auch eine Depigmentirung der Zellen eintritt.

Dies ist schon Unna aufgefallen; er hat auf diese Beziehungen des Pigmentes zur Metaplasie der Epithelzellen hingewiesen und dem Pigmente „eine die atypische Wucherung des Epithels im hohen Grade begünstigende und das Proto-plasma der Epithelzellen erweichende Eigenschaft“ zugeschrieben. Er hat auch die Bedeutung des Pigmentes bei der Entwicklung der malignen Geschwülste aus den weichen Muttermälern erkannt und betont, dass „je pigmentreicher der Naevus war, aus dem die Pigmentgeschwulst ihren Ausgang nimmt, desto schneller ist das Wachsthum der Geschwulst und ihre zerstörende Wirkung“. Auch Delbanc hat auf den Zusammenhang zwischen der Intensität der Epithelmetamorphose und der Pigmentirung hingewiesen und Hodara hat speciell die zerstörende Wirkung des Pigmentes auf die Epithelfasern studirt und gefunden, dass da, wo das Pigment in grösserer Menge vorhanden ist, gar keine Epithelfasern mehr in den

Zellen vorhanden sind, während Green und Bauer gar keine Bedeutung für die Entwicklung der Naevi in der Pigmentierung erblicken konnten, ja sogar den hie und da vorhandenen Unterschied im Pigmentgehalt des Epithels und der an dasselbe angrenzenden Naevusherde als einen Beweis gegen die epitheliale Abstammung der Naevuszellen betrachtet. Darauf ist aber zu bemerken, dass die Naevusherde, die wir manchmal im Bilde unter dem Epithel liegen sehen und die vom letzteren nur durch eine schmale Zone vom Bindegewebe getrennt sind, nicht nothwendigerweise von eben diesem Epithel abstammen müssen. Man muss nämlich, worauf auch Delbancó richtig hingewiesen hat, nach der Epithelstelle suchen, von welcher diese Herde ausgehen, da die Geschwulstherde, wie wir oben gesehen haben (s. 50), durch die nachgebildeten Zellherde allmählig nach oben und nach der Peripherie hin gedrängt werden und auf diese Weise an eine solche Epithelstrecke angrenzen können, die zufälligerweise nicht pigmentirt ist, worauf wir oben (s. 51) hingewiesen haben.

Neuerdings hat Ribbert in seiner ausgezeichneten und von uns schon mehrmals citirten Arbeit „Ueber das Melanosarcom“ versucht, dem Pigmente eine ganz andere Bedeutung für die Entwicklung der Naevi zuzuschreiben. Auf Grund seiner langjährigen Untersuchungen ist Ribbert zum Schluss gekommen, dass die melanotischen Augengeschwülste von den grossen verzweigten Pigmentzellen der Chorioidea ausgehen und dass die anderen kleineren farblosen Zellen, die neben den Pigmentzellen in grosser Zahl in den Sarcomen vorhanden sind, nichts anderes sind, als unentwickelte Pigmentzellen, dass also die Melanosarcome der Augen Pigmentzellengeschwülste sind. Die vergleichenden Untersuchungen über diese melanotischen Augen- und Hautgeschwülste haben ihn zum Schluss geführt, dass die grossen verzweigten Pigmentzellen, die man in beschränkter Zahl in den Naevis findet, den Pigmentzellen der Chorioidea, aus welchen die Melanosarcome der Augen entstehen, identisch sind und in denselben Beziehungen zu den Naevuszellen stehen, wie „die mit Farbstoff versehenen Zellen der Augensarcome zu den ungefärbten“, dass also die Naevuszellen nur mehr

weniger entwickelte Pigmentzellen darstellen und die Naevi nichts anderes sind, als Geschwülste, die aus einer specifischen Art von Zellen, den Pigmentzellen oder Chromatophoren, wie Ribbert sie nennt, bestehen; sie sind also Pigmentzellengeschwülste, wie auch die von ihnen ausgehenden und mit ihnen in der Structur übereinstimmenden secundären Melanosarcome der Haut. Dass die Naevuszellen keine Pigmentzellen sind, haben wir oben zur Genüge bewiesen; dass sie epithelialer Natur sind, kann kein Zweifel obwalten; dass aber das Pigment in engen Beziehungen zur Entwicklung der weichen Naevi steht, ist unzweifelhaft. Welchen Einfluss auf die Entstehung der Naevi man dem Pigmente zuschreiben muss und ob nicht die nicht pigmentirten Naevi ebenfalls pigmentirt waren und nur sehr früh ihr Pigment verloren haben, weil sie sehr früh in ihrer Entwicklung stehen geblieben sind, müssen zukünftige Untersuchungen lehren, die nicht ohne Bedeutung für das allgemeine Verständniss der Pigmentfrage sein können.

Zum Schluss erachte ich es für meine angenehme Pflicht, Herrn Dr. A. Blaschko sowohl für die Anregung zu dieser Arbeit, als auch für die liebenswürdige Unterstützung bei meinen histologischen Studien in seinem Laboratorium meinen tiefsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Recklinghausen. Die multiplen Fibrome der Haut in ihren Beziehungen zu den multiplen Neurofibromen. Berlin 1882.
2. Unna, P. Die Histopathologie der Haut. 1894.
3. Ledham Green. Ueber Naevi pigmentosi. Virchow's Archiv 134. 1893.
4. Unna. Naturforscherversammlung zu Lübeck. 1895.
5. Lubarsch, Lub. und Ostertag. Ergebnisse 1895.
6. Jadassohn. Zur Kenntniss der systematisirten Naevi. Archiv f. Dermatol. Bd. XXXIII.
7. Kromayer, E. Protoplasmafaserung. Archiv für mikroskop. An. XXXIX. pag. 141.
8. Bauer. Ueber endotheliale Hautwarzen. Virchow's Arch. Band CXXXIV. pag. 331.
9. Delbanco, E. Epithelialer Naevus. Monatshefte der Dermatologie 1896. pag. 105.
10. Kromayer, E. Zur Histogenese der weichen Naevi. Metaplasie von Epithel zu Bindegewebe. Dermatologische Zeitschrift. 1896.
11. Scheuber. Ueber den Ursprung der weichen Naevi. Archiv für Dermatologie. Bd. XLIV. 1897.
12. Ribbert. Ueber das Melanosarcom. Beiträge zur pathologischen Anatomie. Bd. XXI.
13. Kromayer, E. Erwiderung auf den Aufsatz von Prof. Ribbert: „Ueber das Melanosarcom.“ Beiträge zur pathologischen Anatomie. Bd. XXII.
14. Tailhefer, E. Le naevocarcinome. Journal des maladies cutanées. 1897.
15. Menahem Hodara. Das Verhalten der Epithelfaserung während der Entwicklung der weichen Muttermäler und der alveolären Carcinome. Monatshefte für Dermatologie. 1897.
16. Unna. Verhandlungen der anatomischen Gesellschaft zu Gent. 1897.
17. Kromayer, E. Die Parenchymhaut und ihre Erkrankungen. Separatabdruck aus dem „Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen“, hrsg. von W. Roux. Bd. VIII. 2. Heft. 1899. Leipzig.
18. Maurer.
19. Herxheimer und Loetsch. Lub. und Ostertag. Ergebnisse. Jahrg. IV. 1897. Wiesb. 1899.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. I—III.

Alle Abbildungen wurden von Fr. Paula Guenther mit Zeiss'schem Mikroskop mit apochromatischem System gezeichnet.

Fig. 1. Eine noch vollkommen im Epithel liegende und vom Epithel losgelöste vergrößerte Epithelzelle. *a*) zurückgebliebene Protoplasmafasern, *b*) abgerissene Interellularbrücken der Nachbarepithelien, *c*) plattgedrückte Epithelzelle. Färbung mit Alauncarmin. Oelimmersion 2·0. Ocular 4. Vergrößerung 700.

Fig. 2. Eine vergrößerte noch in Loslösung begriffene Zelle, die vollkommen die Protoplasmafaserung zeigt. Färbung und Vergrößerung wie oben.

Fig. 3. Eine vollkommen vom Epithel getrennte und in dem Bindegewebe verlagerte Zelle, die noch deutliche Protoplasmafasern zeigt; *b*) plattgedrückte Nachbarepithelien, *dd*) spindelförmige Pigmentzellen in der Cutis. Färbung und Vergrößerung wie oben.

Fig. 4. *a*) eine vom Epithel losgelöste Epithelzelle, *g*) wenige noch zurückgebliebene Interellularbrücken, *b*) plattgedrückte Epithelien, *f*) abgerissene Interellularbrücken, *b'*) und *c*) ebenfalls losgelöste Epithelzelle mit deutlicher Epithelfaserung. Färbung und Vergrößerung wie oben.

Fig. 5 und 6. Zwei in Loslösung begriffene Epithelzellen mit abgerissenen Interellularbrücken und Protoplasmafaserung. Färbung und Vergrößerung wie oben.

Fig. 7. drei, Fig. 8. Mehrere in Loslösung begriffene Epithelzellen, die zum Theil schon im Bindegewebe liegen, *b*) Interellularbrücken, *c*) plattgedrückte Epithelien. Färbung und Vergrößerung wie oben.

Fig. 9. Ein Herd losgelöster Zellen, welcher noch fast vollkommen im Epithel liegt, in Fig. 10 ein solcher Herd, der vollkommen vom Epithel getrennt und in die Cutis verlagert ist, in Fig. 11 zwei solche Herde, die vollkommen in der Cutis liegen; *a*) zurückgebliebene Interellularbrücken, *b*) Interellularbrücken zwischen den einzelnen Zellen, *c*) abgerissene Interellularbrücken, *d*) in Loslösung begriffene Epithelzellen, *ee*) losgelöste und an der Wand des Hohlraumes liegende Zellen,

d) spindelförmige Pigmentzellen in der Cutis. Färbung wie oben. Objectiv Nr. 3, Ocul. 6. Vergrößerung 500.

Fig. 12. Eine Gruppe von Zellen, die feines, zartes Protoplasma-netz zeigen und einen dunkel tingierten Kern haben. Das Pigment liegt hier mehr in der Peripherie der Zelle. Die Zellen haben das Aussehen der Talgdrüsenzellen und die Zellgruppe gleicht einem Talgdrüsen-lappen.

Fig. 13. Ein Herd aus dem Centrum der Geschwulst. Die Zellen zeigen alle Uebergangsstadien zu den Naevuszellen. a) Talgdrüsenzellen ähnliche Zellen mit sehr zartem Protoplasma, b) mit dichterem Protoplasma, c) mit noch dichterem Protoplasma, in welchem man mit Mühe die Faserung unterscheiden kann, endlich d) Protoplasma vollkommen undurchsichtig, echte Naevuszelle. An den Kernen kann man leider nicht die Unterschiede wie im Präparate sehen. Färbung wie oben. Vergrößerung 700.

Fig. 14. Einzeln abgebildete und mehr schematisch dargestellte Zellen, a, b, c, d, die die einzelnen oben angegebenen Uebergangsstadien zu den Naevuszellen zeigen. Hier kann man auch die Unterschiede im Kern zum Theil sehen. a) Kern klein, eingekerbt, b) c) d) Kern gross, bläschenförmig. Färbung wie oben. Vergrößerung 1000. Oelimmersion, Ocular 6.

Fig. 15. Ein Herd aus Naevuszellen, die eine alveoläre Anordnung zeigen; Fig. 16. Säulenförmig angeordnete Zellen. Vergrößerung 500.

Fig. 17. Säulenförmig angeordnete, spindelförmige Naevuszellen, die vollkommen von Bindegewebsfasern eingehüllt sind. Man sieht hier Zellen, die noch ziemlich viel Protoplasma um den Kern zeigen und solche, die nur einen Protoplastreifen besitzen. Vergrößerung 300.

Fig. 18. Bindegewebsbündel, in denen nur bläschenförmige Kerne ohne jede Spur von Protoplasma eingelagert sind. Man sieht hier deutlich, dass die Bindegewebsfasern direct vom Kern abgehen. Vergrößerung wie oben.

Fig. 19. A. Ein Complex von Alveolen *eee*, die aus den charakteristischen Naevus, *ff*) pigmentirte Naevuszellen, *e'*) plattgedrückte Naevuszellen, den spindelförmigen Bindegewebszellen sehr ähnlich. B. zwei Alveolen, die aus verschiedenen Zellformen a, b, c, d, die die verschiedenen Uebergangsstadien darstellen, wie in Fig. 13.; *gg*) feine Bindegewebsfasern zwischen den Naevuszellen. Vergrößerung 500. Färbung mit Hämatoxylin, Van Gieson. Kerne blau, Bindegewebe roth.

Fig. 20. Einige Naevusherde, in denen die Zellen von Bindegewebsfasern dicht umgeben sind. Zwischen den Naevusherden sind hellblau gefärbte elastische Fasern vorhanden. Vergrößerung 300. Färbung nach Weigert für die elastischen Fasern, Nachbehandlung mit Picrocarmin. Kerne und Bindegewebe roth, elastische Fasern hellblau.

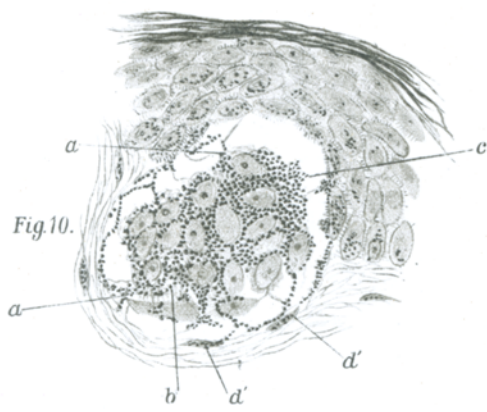
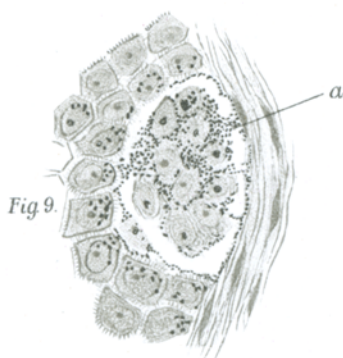
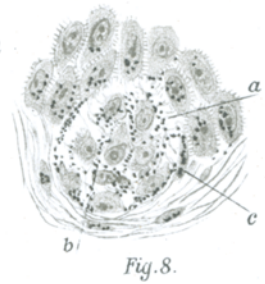
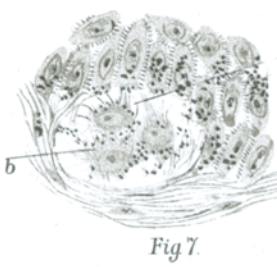
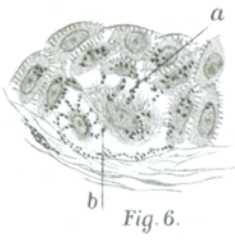
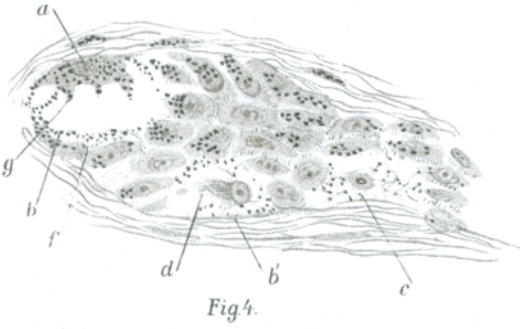
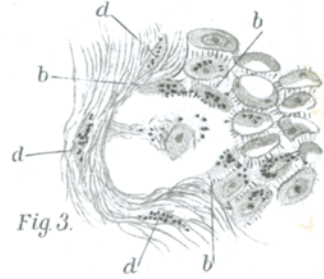
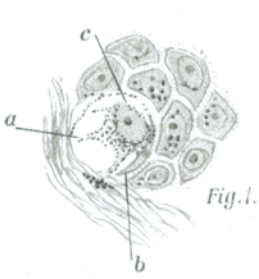
Fig. 21 und 22. Naevuszellen, in denen man deutlich die Umwandlung des Protoplasmas zu Bindegewebsfasern beobachten kann und den

allmäligen Uebergang des blauen Protoplasmas in rothes Bindegewebe sieht. Hämatoxylin van Gieson. Vergrößerung 500.

Fig. 23. Ein Herd, welcher eine Menge sich kreuzender elastischer Fasern enthält. *a*) vom Kern abgehende elastische Fasern, *b*) dicht um die Zelle verlaufende Fasern. Weigert'sche Färbung für elastische Fasern. Nachbehandlung mit Picrocarmin. Vergrößerung 300.

Fig. 24. Einzelne spindelförmige Naevuszellen, in denen man in der Peripherie deutlich eine dunklere etwas gestreifte Protoplasmazone sieht, die ununterbrochen in die Bindegewebsfasern übergeht. Färbung mit Alauncarmin. Vergrößerung 1000.

Fig. 25. Ebenfalls einzeln abgebildete Naevuszellen, in denen man deutlich den allmäligen Uebergang des Protoplasma in die Bindegewebsfasern beobachten kann. Hämatoxylin van Gieson. Kerne violett, Bindegewebe roth. Vergrößerung wie oben.



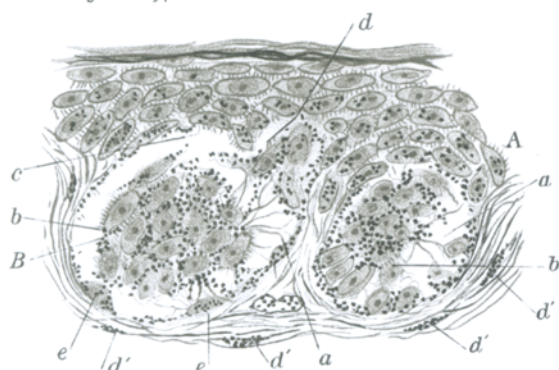


Fig. 11.

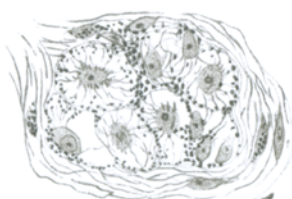


Fig. 12.

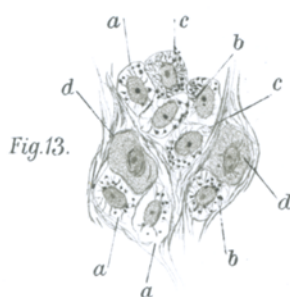


Fig. 13.

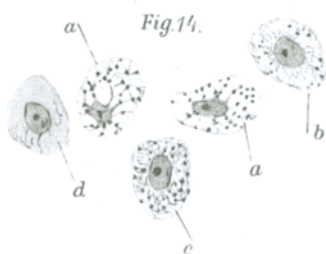


Fig. 14.



Fig. 15.

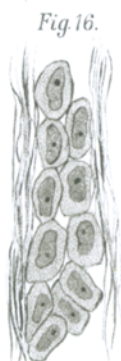


Fig. 16.

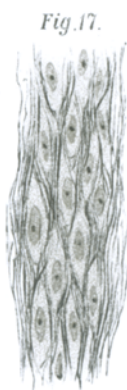


Fig. 17.

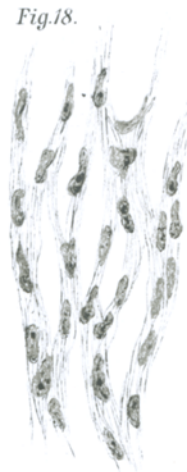


Fig. 18.

