

## XVIII.

## Über das gemeinsame Vorkommen von Tuberkulose und Tumor an demselben Organ.

Von

Dr. E. Enrico Franco<sup>1)</sup>,

Assistenten am Anatomischen Institut des Ospedale civile zu Venedig.

(Hierzu Tafel XX.)

Schon lange ist das gleichzeitige Vorkommen von Tumor und Tuberkulose in einem und demselben Organ Gegenstand der Untersuchung, besonders in Anbetracht der gegenseitigen Beziehungen der beiden Krankheitsformen zueinander. Bekanntlich hat Cruveilhier zuerst 1828 die Aufmerksamkeit auf einen Fall krebsiger Hodengeschwulst mit Tuberkulose gelenkt, wo der Tumor aus einem alveolären, zelligen oder besser fibrösen, sehr dichten, brüchigen, in Läppchen angeordneten Gewebe bestand. Ein milchiger Saft (Krebsmilch) füllte die Maschen des Stromas aus, an einzelnen Stellen befanden sich opake, käsig-tuberkulöse Herde. Zehn Jahre später kam Rokitansky unter dem Einfluß der damals in Blüte stehenden humoralen Theorie dahin, von vornherein absolut die Möglichkeit auszuschließen, daß eine Person das Bild der Tuberkulose und das des Krebses zeigen könnte, wegen der Ungleichartigkeit, welche die beiden Krankheiten, die zu verschiedenen Krasen gehörten, untereinander hätten zeigen müssen.

In den späteren Auflagen seines Lehrbuches mußte er jedoch den Tatsachen, welche die pathologisch-anatomischen Untersuchungen aufdeckten, Rechnung tragen. Wenn er dann auch nicht mehr leugnen konnte, daß gleichzeitig Tuberkulose und Krebs denselben Organismus befallen könnten, so hielt er dessenungeachtet ein solches Vorkommen für ein sehr seltenes Ereignis, denn er hatte gesehen, daß der Prädilektionssitz einer Krankheit nur ausnahmsweise von einer anderen Krankheit ergriffen wird.

Außer Rokitansky unterstützten noch einige Forscher die Ansicht von der gegenseitigen Ausschließung beider Prozesse

<sup>1)</sup> Übersetzt von Dr. C. Davidsohn.

(Hunter, Hahnemann, Gendrin, Brinton, Guéneau de Mussy, Barth *usf.*). Andere, wie Martins und Dittrich, geben zwar zu, daß beide Krankheiten sich bei derselben Person vorfinden könnten, glaubten aber nicht an die Möglichkeit, daß ein und dasselbe Organ von beiden befallen sein könnte.

Gegenüber diesen beiden Meinungen erhob sich nun bald eine ganze Reihe von Beobachtern, welche beweisen konnten, daß der angenommene Antagonismus zwischen Tuberkulose und Krebs absolut ausgeschlossen werden mußte. Größere Geltung verschaffte sich diese Anschauung, als Weber zum ersten Male Fälle beschreiben konnte, in denen mit Sicherheit Krebs und Tuberkulose im selben Organ beobachtet waren. Weber lieferte 1859 einen Beitrag von drei Fällen, in denen ein Epitheliom sich auf lupösem Grunde entwickelt hatte, die klinische Diagnose wurde durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt.

Von da an wuchs nun allmählich die Zahl der beschriebenen Fälle von Tuberkulose mit Krebs, in vielen trat mit der Entdeckung des Tuberkelbazillus (1882) zum histologischen Bilde der angenehme Nachweis des spezifischen Mikroorganismus hinzu. Während zuerst immer nur von einer Verbindung von Krebs und tuberkulösem Granulom gesprochen wurde, trat in den letzten Jahren, wenn auch seltener, die Verbindung von Tuberkulose mit andersartigen Geschwülsten in Erscheinung.

Obwohl, wie gesagt, zahlreiche Veröffentlichungen über diesen Gegenstand vorliegen, so gibt es doch noch einige dunkle Punkte in diesem Gebiet, die sich schwer klären lassen, deshalb hielt ich es für angebracht, vier Fälle hier vorzubringen, die ich genau untersucht habe. In einer vorläufigen Mitteilung, die vor mehreren Monaten erschienen ist, habe ich die histologischen Befunde des dritten und vierten Falles schon erwähnt.

Die Fixation der Stücke geschah durch Alkohol und Formol. Die mikroskopischen Präparate wurden gefärbt mit Hämalaun-Eosin, Alaunkarmin, Boraxkarmin, nach van Gieson und Calleja (Bindegewebe), nach Unna-Tänzer-Livini und Weigert (elastische Fasern), nach Pappenheim und Pappenheim-Unna (Plasmazellen), nach Ziehl-Neelsen, Gabbet und Koch-Ehrlich (Tuberkelbazillen).

## I. Tuberkulose und Krebs des Kehlkopfs.

Der Fall bezieht sich auf einen Mann, bei dem auf die klinische Diagnose Krebs wegen einer Neubildung die Ausschälung des Kehlkopfes vorgenommen worden war. Kurze Zeit darauf starb der Patient. Ich unterlasse die wörtliche ausführliche Wiedergabe des ganzen Sektionsprotokolls, beschränke mich vielmehr auf diejenigen Stellen, welche über die Veränderungen handeln, die mit meinem Thema in Beziehung stehen.

Zwischen beiden Pleurablättern bestanden über der rechten Lungenspitze alte Adhäsionen. Das darunter befindliche Lungengewebe zeigte auf einem Schnitt zahlreiche miliare Tuberkel und kleine Höhlen. Daneben fanden sich Zeichen älterer tuberkulöser Prozesse (Sklerose), die mikroskopische Untersuchung deckte frische, spezifisch-tuberkulöse Prozesse auf, die auf älteren Veränderungen derselben Art lagen.

In das Lumen des ausgeschnittenen Kehlkopfes ragte eine Anschwellung hinein, die die Größe eines Haferkorns hatte und blumenkohlartig gebaut war, von grauer Farbe, brüchiger Konsistenz. Die Anschwellung erstreckte sich vom Stimmband über die ganze darüberliegende Schleimhaut des Kehlkopfes hinweg bis zur Ansatzstelle der Epiglottis, deren Basis sie infiltrierte.

Mikroskopische Untersuchung. In der Umgebung des Tumors zeigt die Schleimhaut keine nennenswerten Veränderungen; aber allmählich erscheinen, wenn man gegen die Geschwulstmasse vorgeht, Degenerationsherde im Epithel derselben, und an manchen Stellen sieht man Ulzerationsbezirke verschiedener Größe.

Aus dem Zusammenhange der Schleimhaut gelöst, finden sich Zellhaufen in Form typischer Tuberkel mit L a n g h a n s sehen Riesenzellen im Zentrum, letztere, bisweilen sehr groß, liegen einzeln oder zu mehreren, ihr Protoplasma ist oft im Zustande der Koagulationsnekrose, sie enthalten eine oder mehrere Vakuolen und zahlreiche an den Seiten stehende Kerne. Die darunter liegende, reich mit Rundzellen infiltrierte Submukosa enthält Tuberkel, die von einem deutlichen Lymphoidzellenwall umgeben sind; solche Tuberkel sind immer jung, ich habe auch an keinem Punkte in denselben käsige Degeneration finden können.

Einige frischere Blutungen befinden sich ebenfalls in der Submukosa, ein großer Teil der Drüsen in derselben ist zerstört, die wenigen erhaltenen sind durch die große Menge der Zellen, welche die Entzündungsherde darstellen, komprimiert. Die Epithelzellen dieser Drüsen befinden sich gewöhnlich im Zustande schwerer degenerativer Veränderungen.

Allmählich kommen die tuberkulösen Bildungen in dem Maße, wie sie sich in die Tiefe der Neubildung hineinerstrecken, mit dicken Strängen in Berührung, die aus Pflasterzellen bestehen und an vielen Stellen die charakteristischen Perlkugeln L e b e r t s enthalten. Zahlreiche typische und atypische Kernteilungsfiguren bieten die Pflasterzellen dar, an einigen Stellen sind sie

degeneriert, wie die Karyorrhesis, Karyolysis und Pyknose anzeigt, bald sind sie hydropisch geschwollen, bald von perinukleärem Ödem umgeben. An einigen Stellen sind die Zellen in eine körnige Masse verwandelt, in welcher nur noch spärliche Reste des früheren Gewebes zu erkennen sind.

Zwischen diese Zellstränge setzt sich die tuberkulöse Wucherung fort derart, daß das Stroma des Krebses stellenweise von granulationsartigem Gewebe gebildet zu sein scheint, es ist frei von elastischen Fasern, enthält dagegen reichlich Plasmazellen, welche in großen Haufen in jeder Zone der einzelnen Tuberkel liegen, besonders aber zwischen den lymphoiden Elementen sich finden.

Im Granulationsgewebe habe ich keine Tuberkelbazillen mehr färben können.

Das tuberkulöse Stroma verschwindet allmählich, je weiter es sich von der Submukosa entfernt, und wird dabei schließlich durch ein weitmaschiges Netz jungen Bindegewebes ersetzt, das reich an feinen elastischen Fasern und Plasmazellen ist, letztere legen sich besonders um die Gefäße herum, so daß bisweilen kleine, perivaskuläre Plasmome entstehen.

Der Krebs hat eine starke Infiltrations- und Zerstörungsneigung.

Wegen des Fehlens käsiger Veränderungen und des mangelnden Nachweises der Tuberkelbazillen trotz drei verschiedener Färbemethoden, die an sehr vielen Schnitten angewendet wurden, scheint es angebracht, einige Worte über die Begründung der Diagnose: „Tuberkulose“ hier anzufügen.

Man könnte einwenden, die Riesenzellen gehörten nicht zum tuberkulösen Prozeß, sondern zum Epitheliom, um so mehr, als es sich um einen Plattenepithelkrebs handelte. Bekanntlich gibt es in Karzinomen und in Sarkomen vielkernige Riesenzellen (Rokitansky, Müller, Virchow usw.), und zwar beim Karzinom nur in den aus Plattenepithel gebildeten Krebsen (Petersen, Beker, Borrmann, Cornil, Brault, Darier, Marie, Delamare et Lécène<sup>1)</sup> usw. Im vorliegenden Fall lagen die Riesenzellen, welche den von Langhans beschriebenen Typus hatten und sich sehr wohl von den in Geschwülsten gefundenen unterschieden, nicht zwischen den Krebszellen, sondern ausschließlich im Stroma innerhalb der Epitheloid- und Lymphoidzellen, welche das typische Bild des tuberkulösen Granuloms zusammensetzten, letzteres hob sich immer scharf von den Krebssträngen ab, wie Fig. 1, Taf. XX zeigt.

<sup>1)</sup> Delamare et Lécène, Archiv. de méd. expér. et d'anatom. pathologique 1906, Januar, S. 102: Sur la présence des cellules géantes dans les cancers épithéliaux.

Gestützt werden dagegen die tuberkulösen Larynxbefunde durch die alten und frischen tuberkulösen Veränderungen der rechten Lungenspitze, die sich unschwer mit denen im Kehlkopf in Verbindung bringen lassen. Schließlich bemerke ich, daß es sehr häufig nicht gelingt, den K o c h schen Tuberkelbazillus bei Versuchstieren darzustellen, welche eine floride Tuberkulose zeigen; wenn man sich das vor Augen hält, so verliert das Nichtauffinden des Bazillus in Geweben, welche histologisch das Bild des tuberkulösen Granuloms darstellen, viel an Wert, wollte man, darauf sich stützend, die tuberkulöse Natur des betreffenden Prozesses ausschließen.

Die Diagnose, daß es sich bei der Epithelwucherung wirklich um Krebs und nicht um benigne Proliferation handelte, glaube ich nicht weiter besonders begründen zu brauchen. Abgesehen von dem starken Vorwiegen dieser Bildungen im Granulationsgewebe wird die Ansicht, daß es sich wirklich um eine eigentliche Krebsbildung handelt, schon genügend durch die deutliche Atypie der Zellstränge und der dieselben zusammensetzenden Elemente gestützt, ebenso durch die starke Invasions- und Zerstörungstendenz.

In bezug auf die Herkunft des Krebses bin ich auch trotz vieler Seriensechnitte nicht im klaren. Man muß jedenfalls, da es sich um einen Plattenepithelkrebs des Kehlkopfes handelt, den Ursprung an eine der drei Stellen legen, welche mit Plattenepithel bekleidet sind: an den oberen Teil der Plica ary-epiglottica, an die beiden Flächen der Epiglottis, an den freien Rand des unteren Stimmbandes. Die aryepiglottischen Falten waren ganz geschwulstfrei; deswegen fallen diese aus; die Epiglottis war nur an der Basis von Tumormassen infiltriert, aber bedeutend weniger als der untere Abschnitt des Kehlkopfes, sie schien also sekundär erkrankt zu sein, es bleiben als primärer Sitz also die Stimmbänder übrig, von welchen in den meisten Fällen von Larynxkarzinom der Krebs ausgeht.

Nicht häufig finden sich Krebs und Tuberkulose im Kehlkopf nebeneinander; nur wenige Fälle sind meines Wissens bisher beschrieben:

Garré veröffentlichte 1890 einen Lupusfall, der primär die Epiglottisschleimhaut betroffen hatte; auf dem Grunde dieser Affektion entwickelte sich

eine stark atypische Epithelwucherung. Ein Jahr darauf erschien eine Arbeit von Z e n k e r ; bei einem Fall von Tuberkulose und Krebs des Ösophagus berichtet er von einer zweiten gleichen Kombination im Larynx: es handelte sich um einen haselnußgroßen Tumor, welcher sich auf dem einen Stimmband entwickelt hatte und ein aus Plattenepithelzellen gebildetes Epitheliom darstellte, auf dessen Grund erhoben sich typische, die spezifischen Bazillen enthaltende Tuberkel. Der Autor glaubt, daß in seinem Falle die Tuberkulose nicht das Primäre darstellte, aber in andern Fällen dürfte man das nicht ausschließen; das Epitheliom findet in der Tuberkulose, welche eine Art Reiz abgeben könnte, Bedingungen, die seiner Entwicklung günstig sind.

1893 wurde die Beschreibung eines Tuberkulose-Krebsfalles des Kehlkopfes von C r o n e veröffentlicht; es handelte sich um einen Plattenepithelkrebs, der sich auf tuberkulöser Grundlage bei einer auf beiden Lungen lange Zeit tuberkulös erkrankten Person entwickelt hatte. Von den alten Herden waren frische Tuberkeleruptionen ausgegangen, C r o n e konnte in den Kehlkopfgeschwüren deutlich die Tuberkelbazillen nachweisen; er sagte, „sein Fall wäre der erste, bei dem sicher der Krebs auf tuberkulöser Grundlage beobachtet und beschrieben worden wäre“; er nimmt an, daß neben zufälligem Zusammenreffen beider Affektionen auch die Meinung zu vertreten sei, daß der Krebs unter dem Einfluß der Tuberkulose entstanden wäre, welche durch Schwächung der Gewebe in ihrer Widerstandskraft diese zur Wucherung hätte antreiben können.

Endlich wurde ein vierter Fall 1894 von B a u m g a r t e n publiziert; er fand, daß im Schoße eines Kehlkopfkrebses eine tuberkulöse Wucherung sich entwickelt hatte. Mitten in atypischen Epithelmassen hatten deutliche Tuberkel ihren Sitz: an einzelnen Stellen, isoliert unter den Epithelzellen, Riesenzellen von L a n g h a n s schem Typus. Bazillen konnte er nicht nachweisen, auch die Verkäsungen fehlten. Metastasen von Tuberkulose und Krebs nebeneinander fanden sich bei der Sektion in vielen Organen.

Von großer Wichtigkeit ist es, in meinem Falle zu entscheiden, welche der beiden Affektionen, Plattenepithelkrebs oder Tuberkulose, das Primäre ist. Es wurde erwähnt, wie sehr die krebsige Neubildung vor der tuberkulösen vorherrscht, es ist auch gezeigt worden, wie der Krebs ausgedehnte Degenerationsherde aufweist, während die Tuberkulose weder Verkäsungen noch beginnende fibröse Veränderungen erkennen läßt, die Tuberkel sind vielmehr überall gut erhalten. Im allgemeinen haben die beiden Krankheiten einen in bezug auf Zeit und Ausbildung ganz verschiedenen Verlauf, das Epitheliom pflügt sich sehr rasch zu entwickeln, während die Tuberkulose gewöhnlich langsam verläuft. Im vorliegenden Fall ist das Verhältnis zwischen beiden Prozessen so deutlich, daß die Annahme berechtigt erscheint, der Krebs

ist das primäre, auf ihm hat sich die Tuberkulose entwickelt. Analoge Fälle sind nicht so selten, wie es früher schien, z. B. haben Ähnliches beschrieben Friedländer (tuberkulöse Infiltration eines Krebses, der von der Narbe eines Ulcus rotundum ventriculi sich entwickelt hatte), Lubarsch (drei Fälle bei einer großen Zahl von Sektionen), Baumgarten (in dem angeführten Fall von Tuberkulose und Krebs des Kehlkopfes sowie in einem Fall von Krebs des Kolon, auf welchem sich ein typischer Tuberkel entwickelte), Cordua (welcher Ähnliches bei einem Speiseröhrenkrebs antraf), Scott-Warhier (Krebs der Brustwarze, die von Tuberkulose befallen wurde), Claude (tuberkulöse Infektion, welche vielleicht durch Sputa zustande kam, bei einem Magentumor, der zum Teil ein Adenom, zum Teil ein Karzinom war, bei einem Menschen mit Lungen- und Dickdarmtuberkulose).

Wie ist nun das gleichzeitige Vorkommen von Tuberkulose und Krebs am Kehlkopf in meinem Falle zu erklären?

Bei der Ansicht, daß die Tuberkulose aus den oben angeführten Gründen als das Sekundäre zu betrachten ist, schien es mir, nachdem die Sektion gröbere tuberkulöse Herde in der rechten Lungenspitze aufgedeckt hatte, richtig, jene als Quelle der Bazillen anzusehen, welche den spezifischen Entzündungsprozeß im Kehlkopf erzeugt hatten. Die Bazillen könnten sich auf dem Blut- oder auf dem Respirationswege dahin begeben haben; letzteres scheint mir einfacher, besonders da es sich um eine mehr an der Oberfläche gelegene Invasion des Krebses handelt, welche wenig unter die Submukosa hinabgeht. Es ist daher wahrscheinlich der Vorgang folgender gewesen: die Person hatte in ihrer rechten Lungenspitze eine alte tuberkulöse Erkrankung, welche als Schwächungszustand des Körpers ihrerseits der Entwicklung eines Krebses fördernd gewesen sein kann; ein Wiederaufleben des lokalen Prozesses bewirkte allmählich durch die fortgesetzte Passage der Tuberkelbazillen eine spezifische Infektion des Larynxtumors, um so leichter, als die Schleimhaut durch die krebsige Neubildung an einigen Stellen defekt war.

Dieser Fall kann daher unter die dritte Klasse von Lubarsch<sup>1)</sup> eingereiht werden: auf einen in voller Entwick-

<sup>1)</sup> Lubarsch stellte vier Möglichkeiten der Verbindung von Krebs und Tuberkulose auf (Ergebnisse der allg. Pathologie, Lubarsch-Ostertag,

lung befindlichen Krebs pflanzt sich eine frische tuberkulöse Eruption auf.

## II. Tuberkulose und Lymphosarkom des Dünndarms.

Es handelt sich um eine 24jährige Frau, bei der das letzte Stück des Ileum wegen einer großen Geschwulst reseziert worden war, ebenso einige vergrößerte Mesenterialdrüsen. Die Patientin wurde geheilt.

**Makroskopische Untersuchung:** In der Mitte des herausgeschnittenen Ileumstückes bemerkt man eine gänseeigroße Anschwellung, die von Schleimhaut bedeckt ist, letztere zeigt außer einer Schwellung kleine Ulzerationen. Die Anschwellung sah nicht aus wie eine von der Darmwand ausgehende Neubildung, sondern mehr wie eine starke Infiltration derselben. Ein Schnitt durch die dickste Stelle ließ eine vollständige Verschmelzung aller Darmschichten erkennen, die Schnittfläche erschien glänzend, weißlich, darin lagen mehrere wechselnd breite Schichten von gelblichem Aussehen und weicherer Konsistenz. In geringem Abstand sprangen zwei oder drei weitere Anschwellungen in das Darmlumen vor, von Haferkorn- bis Nußgröße, im Aussehen der andern Geschwulst gleichend. An der Serosa fanden sich, diesen Stellen entsprechend, einige ziemlich stark vergrößerte Lymphdrüsen, von derber, fleischähnlicher Konsistenz, auf dem Durchschnitt von gleichmäßig rötlicher Farbe.

**Mikroskopische Untersuchung:** In der Nähe der Anschwellung zeigte die Schleimhaut nur geringe Veränderungen, wie Ablösung des Epithels, Atrophie der Drüsen, leichte Hyperplasie der Lymphfollikel, bei allmählicher Annäherung an die Geschwulst sieht man eine immer fortschreitende und deutlicher werdende kleinzellige Infiltration der Schleimhaut, so daß die Lieberkühnschen Krypten bald weit auseinandergerückt daliegen, teilweise komprimiert, ihr Epithel abgelöst und degeneriert. — An mehreren Stellen fehlte die Schleimhaut, an ihrer Stelle lag ein deutliches fibröses Exsudat, reich an uni- und multinukleären Leukozyten und an nekrotisch gewordenen Epithelzellen, und in breiten Zügen erschienen in vollem Glanze Haufen von Tuberkeln, die aus der Submukosa kamen. Letztere ist von einer großen Menge typischer Tuberkel

Jahrg. I, Abt. II, 1895, S. 466/467): „1. Die Tuberkulose ist in Ausheilung begriffen, während der Krebs hinzutritt, fast die Hälfte aller Fälle; rein zufälliges Zusammentreffen. 2. Neben älteren tuberkulösen Veränderungen sind frische vorhanden: wahrscheinlich wird hier durch die Krebskachexie der Nährboden für die überlebenden Tuberkelbazillen wieder günstiger. 3. Zu einem floriden Karzinom tritt eine frische tuberkulöse Erkrankung hinzu: seltener. 4. Das Karzinom entwickelt sich gleichzeitig mit fortschreitender Tuberkulose; sehr selten, vielleicht gibt hier die Tuberkulose eine gewisse Prädisposition für Krebsentwicklung, indem durch sie die physiologischen Widerstände verringert werden.“

durchsetzt, auch an solchen Stellen, an denen das Epithel und die Krypten wohl erhalten sind, einige haben die Form isolierter Knoten, andere sind miteinander zusammengefloßen und nehmen große Gebiete ein, in solchen ist von käsiger Degeneration nichts zu finden, in einigen Knötchen dagegen sieht man den Beginn einer fibro-epitheloiden Umwandlung. Spärlich liegen die Plasmazellen in den verschiedenen Zonen der Tuberkel, an einigen Riesenzellen sieht man deutlich, wie sie aus Epitheloidzellen zusammengefloßen sind.

In der Nähe der Epitheloid- und Riesenzellen konnte ich zahlreiche Tuberkelbazillen nachweisen.

An einigen Stellen der Neubildung nehmen die Tuberkel die ganze Breite der Submukosa ein, welche sie vollständig zerstören; höchstens sind einige spärliche Reste der Muscularis mucosae hier und da zu finden; die spezifische Neubildung dringt weiter nach außen vor, infiltriert und spaltet an mehreren Stellen die Muscularis propria, erreicht sogar fast unmittelbar die Serosa; letztere ist jedoch nicht mehr von der Tuberkulose besetzt, aber viel dicker als normal und im Zustande einer chronischen Entzündung mit deutlichen alten und frischen Blutungen. Die Muskelschichten zeigen an den Stellen der Infiltration Rundzellenherde, vorzugsweise um die Gefäße herum.

Während ein Teil der Neubildung aus den oben beschriebenen Veränderungen besteht, finden sich an andern Stellen, neben jenen, sehr reichliche Zellneubildungen, vor allem in der Submukosa, von wo sie sich, gerade so wie die Tuberkel, nach zwei Richtungen ausbreiten, entweder gegen die Mukosa hin, welche sie infiltrieren und ersetzen, oder nach außen bis in die Muscularis propria hinein, ohne letztere jedoch ganz zu ersetzen und ohne die Serosa zu erreichen.

Diese zellige Neubildung besteht überall aus einem sehr feinen, netzartigen Bindegewebsstroma mit reichlichen Blutgefäßen, enthält sehr zahlreiche Zellen, die doppelt so groß sind wie die gewöhnlichen Lymphozyten und in ihrem einen (bisweilen zwei) Kern wenig Chromatin haben, dagegen ein deutliches Kernkörperchen, das sich mit Pyronin nach der Methode P a p p e n h e i m s färben läßt; ihr Protoplasmaleib ist viel größer als bei den gewöhnlichen Lymphozyten und hat gewöhnlich eckige Gestalt von meist unregelmäßiger Form. Die Kerne zeigen reichlich typische und atypische Mitosen, es fehlen auch solche nicht, welche nach ihrer Spaltung an eine direkte Teilung denken lassen.

Andere Zellen dieser Art haben die Zeichen der Karyolysis und Karyorhexis, selten der Pyknose. Das so geschilderte Gewebe erweist sich also als übereinstimmend mit dem Bilde des Lymphosarkoms.

Die Beziehungen zwischen dem tuberkulösen Granulom und dem Lymphosarkom sind nicht überall die gleichen; da, wie gesagt, an einigen Stellen die tuberkulösen Neubildungen isoliert liegen, an andern Tuberkel und Lymphosarkom in enger Berührung stehen, so kann man auch sagen, daß das eine Gewebe in das andere übergeht.

Bei der Durchmusterung einiger mikroskopischer Gesichtsfelder kann man inmitten der Lymphozyten in der äußeren Zone der Tuberkel Sarkomzellen erkennen, welche bei weiterem Durchsehen der Präparate allmählich die Vor-

herrschaft erlangen, bis man sich schließlich im Lymphosarkom selbst befindet. An andern Stellen dagegen kommt man in die submukösen Noduli lymphatici hinein.

Die großen Mesenterialdrüsen, welche dem resezierten Darmstück anhängen, sind lymphosarkomatös infiltriert, das Gewebe ebenso gebaut wie in der Darmwand.

Die Rechtfertigung der Diagnose Lymphosarkom gegenüber der der kleinzelligen Sarkome bedarf noch weniger Worte. Die Infiltration findet nicht in Knotenform statt, es besteht keine Neigung zur Nekrose, ein feines Retikulum bildet überall die Grundlage für die Rundzellen, endlich spricht auch der Sitz des Sarkoms (K a u f m a n n) dafür, daß die Bezeichnung richtig gewählt ist, es finden sich nur sehr selten dort andere Sarkomformen vor.

Drei Fragen drängen sich nun bei der Erklärung des vorliegenden Falles auf:

1. von welchen Zellen ist das Lymphosarkom ausgegangen;
2. welche von den beiden Krankheiten ist zuerst dagewesen;
3. besteht ein Kausalnexus zwischen beiden und, in bejahendem Falle, worin bestehen die Beziehungen zwischen Lymphosarkom und Tuberkulose?

Eine sichere Ableitung der Gewebszellen ist mit Genauigkeit schwer zu machen. Ich konnte eine sichere Umwandlung der Lymphknötchen oder des die Krypten umgebenden lymphadenoiden Gewebes in Lymphosarkom nicht annehmen und nicht feststellen, ob der Tumor in diese Noduli eindringt oder ob sie ihrerseits sich in das Geschwulstgewebe umwandeln. Deswegen lasse ich die Beantwortung dieser Frage ungelöst.

Bei der zweiten Frage sprechen besonders die Größenverhältnisse mit, die tuberkulösen Wucherungen waren zweifellos beträchtlich ausgedehnter als die lymphosarkomatösen. Es kam der verschiedene Verlauf beider Krankheiten in Betracht, man weiß, daß die Tuberkulose viel längere Zeit zu ihrer Entwicklung gebraucht als das Sarkom, es ist zu beachten, wie bei letzterem viele Kernteilungsfiguren deutlich zu sehen waren — das zeigt das rasche Wachstum der Geschwulst an — andererseits konnte ich auch keine Degenerationsherde innerhalb des tuberkulösen Gewebes finden: nach allem scheint mir die Annahme zulässig, daß die Tuberkulose früher da war als der Tumor.

Welche Beziehungen bestehen nun zwischen den beiden Krankheitsarten? Darf man gar von einem *Sarcoma tuberculosum* sprechen?

Gegen die Möglichkeit eines Übergangs von wahren Sarkom in tuberkulöses Gewebe mit Kochschen Bazillen sprachen sich mehrere Beobachter aus. Man weiß, daß Virchow<sup>1)</sup> die Perlsucht des Rindviehs unter die Sarkome gerechnet hatte, wegen ihres fibrösen Baues, ihrer reichlichen Zellentwicklung und der oft sehr spärlichen Verkäsung. Wenn nun später auch die Unterscheidung zwischen Sarkom und Tuberkulose verhältnismäßig leicht wurde, so ist sie eben doch nicht immer<sup>2)</sup> durch den Bazillennachweis zu führen, z. B. fehlt oft bei der Lymphdrüsentuberkulose der Befund von Verkäsungen und Tuberkelbazillen. Mein Fall macht aber auf Grund der charakteristischen Befunde des Retikulums und der zwischen demselben liegenden Zellen jeden Zweifel unmöglich, beides weist deutlich auf das Lymphosarkom hin.

Man kann in bezug auf die Stellung der beiden Krankheiten zu einander an zwei Möglichkeiten denken: entweder finden sich beide Formen nebeneinander in demselben Falle vor oder die Tuberkulose hat das lymphadenoide Gewebe der Follikel derart gereizt, daß es schließlich in atypische Wucherung ausartet. Bei dieser zweiten Annahme muß man eine Prädisposition zur Geschwulstbildung als daneben vorhanden gelten lassen; denn sonst müßte die Kombination beider Krankheiten viel größer sein, als es nach den pathologisch-anatomischen Beobachtungen bisher der Fall ist. Es fehlt zwar nicht an Tumoren, die man auf einen von der Tuberkulose ausgehenden Reiz zurückführen kann; auch in jüngster Zeit haben Poncelet und Leriche z. B. Fälle beigetragen, bei denen sich in verschiedenen Organen (Schilddrüse, Mamma usw.) auf tuberkulöser Grundlage Adenome entwickelten; sie hielten das für eine Reaktion des Körpers gegenüber der tuberkulösen Infektion, auch wenn das spezifische Granulationsgewebe fehlte, aber im Vergleich mit der ungeheuer großen Zahl der Tuberkulosefälle bleiben diese mit Sarkom kombinierten doch immer eine Ausnahme.

<sup>1)</sup> Virchow, Würzburger Verhandlungen der physikal. med. Ges. 12. Mai 1855.

<sup>2)</sup> Hansemann, Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin 1894, S. 191.

Als Beweis für die Seltenheit solcher Verbindung der zwei Krankheiten führe ich die bis jetzt mir aus der Literatur erreichbar gewordenen Fälle hier an.

1888 teilte Jscovesco einen Fall mit, bei welchem neben doppelseitiger Lungentuberkulose in einer Lunge und an entsprechender Pleura noch Sarkomknoten zu finden waren.

Ricker berichtet 1895 über einen jungen Menschen, der zuerst am Halse wegen Drüenschwellungen operiert worden war. Vier Jahre später wurde er wegen neu auftretender Drüsen zum zweiten Male operiert. Ribbert stellte nach Durchsicht der mikroskopischen Präparate die Diagnose auf Lymphoma simplex. Kurze Zeit darauf starb der Kranke an allgemein ausgebreiteter Sarkomatose. In vielen Lymphdrüsen fanden sich neben dem Lymphosarkom tuberkulöse Granulationen mit Verkäsung und Tuberkelbazillen. — Der Autor hält seinen Fall für einen solchen, bei dem ein tuberkulöses Lymphom sich in ein Lymphosarkom verwandelt hätte.

Claude berichtet über diesen Fall und kommt auf Grund der Tatsache, daß jedes Zeichen älterer Tuberkulose in den Drüsen fehlte, zu der Anschauung, daß es sich primär um eine pseudoleukämische Drüenschwellung gehandelt hätte, sekundär wäre die Tuberkulose hinzugekommen. Durch diesen Reiz wäre die Pseudoleukämie verallgemeinert worden, hätte in einem gewissen Stadium Zeichen der Malignität angenommen, wie sie es bisweilen auch ohne Hinzutreten der Tuberkulose tut.

Ricker berichtet ferner über eine Beobachtung Müllers, wo es sich um ein aus zwei Knoten bestehendes Rezidiv an einer Narbe nach Operation einer Mamma bei einer Frau handelte, makroskopisch war die Geschwulst für ein Sarkom gehalten worden. Die Frau starb später an allgemeiner Sarkomatose. Der eine der beiden Knoten war ein typisches Lymphosarkom, der andere bestand aus lymphomatösem Gewebe und enthielt Tuberkel mit Verkäsungen, Riesenzellen und Tuberkelbazillen. Müller und Ricker sind der Ansicht, daß das erste Präparat vielleicht eine tuberkulöse Neubildung gewesen sein könnte, von der einige Reste zurückgeblieben wären; in solchen Resten hätte sich dann das Lymphosarkom entwickelt, das von dem umliegenden Bindegewebe abgeleitet werden könnte. —

Der Fall von Clément, 1895 publiziert als „Endotheliom der Parotis und der ganzen Kiefergegend mit tuberkulöser Degeneration“, stellt sich — auch mit Zustimmung des Autors — als ein Endotheliom dieser Drüse dar, welches beim Fortschreiten in die Nachbargewebe auch eine schon von Tuberkulose befallene Lymphdrüse ergriffen hätte. Bei der mikroskopischen Untersuchung fand man inmitten des Tumors einen adenoiden Einschluß chronisch entzündeten Gewebes mit Tuberkelbazillen.

Bei einem Rezidiv fand sich allein Endotheliomgewebe, dadurch wird man in der Annahme bestärkt, daß nicht zwei Prozesse in einem Organe zusammen sich entwickeln können, eine Ansicht, die, wie schon erwähnt, von Clément selbst geäußert, den vorliegenden Fall aus der Zahl der Kombinationen von Sarkom und Tuberkulose ausschließen läßt.

Dietrich (1896), Brentano und Tangl, ebenso Fischer (1897) stellen in Abrede, daß die Tuberkulose eine die Entwicklung eines Lymphosarkoms begünstigende Wirkung ausüben könnte, sie sehen vielmehr darin nur einen sekundären Prozeß, wie sie ihn in mehreren Fällen beschrieben haben.

1898 erschien eine Arbeit von Tauffer, in welcher ein auf lupösem Grunde gewachsenes Epitheliom beschrieben ist. Nach der operativen Entfernung dieser Gebilde und Transplantation nach Thiersch erhob sich auf der Narbe ein Spindel-Riesenzellen-Sarkom. Über die Beziehungen zwischen Lupus und diesen Geschwülsten ist in der Arbeit nichts gesagt.

Dufour beschrieb im selben Jahre ein Endotheliom, das wahrscheinlich von der Arachnoidea ausgegangen bis zu einem tuberkulösen, in der Sakrolumbalgegend der Wirbelsäule sitzenden tuberkulösen Herde vorgedrungen war. Nach dem Autor ist es zweifelhaft, ob man einen solchen Fall als eine Kombination von Tuberkulose und Sarkom im selben Organ ansehen darf, weil er weder Tuberkelbazillen noch Riesenzellen zwischen den Zellen des Endothelioms finden konnte — eine Meerschweinchenimpfung ließ allerdings Tuberkulose zur Entwicklung kommen, aber diese könnte auch, wie Dufour sagt, dadurch hervorgerufen worden sein, daß trotz aller aseptischen Kautelen vom Knochenherde einige Bazillen in das zur Impfung benutzte Material hineingelangt wären. — Dufour glaubt annehmen zu dürfen, daß die Knochentuberkulose in der Wirbelsäule auf die Arachnoidea einen Reiz in der Weise ausgeübt hätte, daß letztere in atypische Wucherung gekommen wäre.

Freudweiler beobachtete 1899 einen Fall, in welchem das Parenchym einiger Halslymphdrüsen bei der zweiten Exstirpation tuberkulöse Verkäsungen inmitten eines deutlich lymphosarkomatösen Gewebes gezeigt hätte. Andere Drüsen, so die am Pankreaskopf, ließen keine tuberkulösen Veränderungen erkennen. Der Autor glaubt, daß die Tuberkulose das Sekundäre sei, und nimmt an, daß hier wirklich eine Kombination der beiden so häufig die Lymphdrüsen befallenden Krankheiten vorliege.

Endlich sah Bobbin (1906) an einer tuberkulösen Skapulafistel, an welcher dreimal operiert worden war, einen großen, blumenkohlartigen Tumor sich entwickeln, der aus kleinen Spindelzellen zusammengesetzt war. Nach Abtragung des Tumors folgte an derselben Stelle ein Rezidiv, an dem der Pat. starb. Bobbin glaubt, daß für die Entwicklung der Geschwulst sowohl der von dem tuberkulösen Prozeß ausgehende Reiz als auch der wiederholte operative Eingriff in Betracht käme. Aber nach der Anschauung, daß „der Krebs sich häufig auf dem Boden einer chronischen Entzündung, das Sarkom aber eher nach einem Trauma sich entwickle, mag es nun einmal heftig ist oder wiederholt und sacht erfolgen“, einer Ansicht, die auch statistisch belegt ist, glaubt er, daß in seinem Falle ein größerer Wert auf die operativen Eingriffe gelegt werden müsse. Unter Bezugnahme auf die Mitteilungen einiger Autoren (Ziegler, Franze, Volkman, Röpké), daß an Fistelgängen, die von Knochen ausgehen, leichter Krebse als Sarkome sich entwickeln, glaubt er seinen Fall als einen einzig dastehenden ansehen zu müssen.

Da das Gliom nicht als wahres Sarkom anzusehen ist, will ich hier nur beiläufig einen von Reich (1893) publizierten Fall erwähnen, bei dem ein Hirngliom zu einem tuberkulösen Prozeß hinzukam.

Aus dieser kurzen mir zur Verfügung stehenden Literaturübersicht sieht man, wie gewöhnlich Lymphosarkom und Tuberkulose vereint vorkommen und wie man in nur einem Falle, dem von Ritter, annehmen darf, daß die Tuberkulose das Primäre gewesen sei, mein Fall würde in dieser Hinsicht der zweite sein.

### III. Tuberkulose und Adenom der Milchdrüse.

Der vorliegende Fall betrifft eine 25jährige Frau, welche gleichzeitig mehreren Operationen unterworfen worden war, nämlich der Exstirpation der rechten tuberkulösen Niere und eines Knotens der rechten Milchdrüse. Die Patientin starb darauf und zeigte bei der Sektion unter anderem: doppelseitige Lungentuberkulose, Verwachsungen der Lungen, Darm- und Bauchfelltuberkulose.

In einer Bemerkung im Anfange dieser Arbeit habe ich den histologischen Bau dieses Knotens kurz erwähnt, einige Monate später erschien eine klinische Abhandlung über denselben Fall von Dr. de Paoli, nach welchem ich die makroskopische Beschreibung der Geschwulst, von welcher ich nur in Alkohol fixierte Stücke erhalten konnte, vornehme.

Der Knoten saß dicht unter der Brustwarze, hatte die Größe einer Walnuß, harte Konsistenz, war auf der Unterlage nicht verschieblich und schmerzte beim Anfassen.

Mikroskopische Untersuchung: derbes Bindegewebe bildet das Stroma des Tumors, an einzelnen Stellen sieht es indes jünger aus, wie eben entstanden, es enthält verstreut einige kleine Herde kleinzelliger Infiltration, zahlreiche Spuren von älteren Blutungen, an Hämosiderin zu erkennen, einige frische Blutungen, besonders im Fettgewebe, welches spärlich in dem Bindegewebsgerüst eingelagert ist. Mastzellen sind reichlich vorhanden. In jedem Gesichtsfeld liegen zwei oder mehr, aber sehr wenig elastische Fasern, letztere sind zum Teil degeneriert, zerstückelt oder in Körnchen aufgelöst.

Ziemlich zahlreich sind die Blutgefäße, Kapillaren und einige dickere Gefäße, alle haben eine wohlgebildete Wandung ohne irgendwelche Veränderung.

Das Drüsengewebe ist dabei reichlich entwickelt, viele Läppchen haben ein normales Aussehen behalten, zwischen denselben liegen spärlich kleinzellige Infiltrationsherde. Andere Läppchen dagegen zeigen ein ganz abweichendes Bild, die Zellen in ihnen sind vermehrt und liegen in zwei bis drei Schichten übereinander, die einzelnen Zellen sind viel größer geworden und erfüllen oft übernormal große Alveolen: die ganze Drüse nimmt an solchen Stellen einen adenomatösen Charakter an. Feine elastische Fäserchen umgeben einzelne

Stellen solcher Schläuche, sie sind stets wohl erhalten, zwischen ihnen liegt ein bald faserarmes, bald faserreiches Bindegewebe, in welchem sich die Drüsen-schläuche fast verlieren.

Die Milchgänge sind zum Teil ganz unverändert, zum Teil aber mit leicht gewuchertem Epithel stark verdickt, von einem dichten Netz elastischer Fasern ständig umgeben.

Die Epithelzellen der Azini sowie der Milchgänge haben immer eine Basal-membran als Begrenzung.

Neben den normalen und adenomatösen Lobuli finden sich inmitten des Stützgewebes Stellen, einige mikroskopisch klein, andere mit bloßem Auge zu sehen; die von typischen Tuberkeln eingenommen sind. Wenige sind isoliert, die meisten stehen in Gruppen, entweder sind sie wohl erhalten oder in käsiger Degeneration.

Die Granulationsherde liegen meist in gewissem Abstände von den Drüsen-läppchen, sowohl von den normalen wie von den gewucherten; um die Knoten herum war stets eine geringe Bindegewebsproliferation zu finden, ebenso auch Zeichen älterer Blutungen.

Die Untersuchung auf Tuberkelbazillen fiel negativ aus.

Die Diagnose Tuberkulose wird in diesem Falle aus denselben Gründen wie im ersten Falle gerechtfertigt werden müssen, obwohl keine Tuberkelbazillen nachzuweisen waren, um so mehr Wert ist den zahlreichen Verkäsungen im Granulationsgewebe beizumessen. Die Ausbreitung derselben, die dicken, verkästen Züge und das zum Teil stark gewucherte Bindegewebe, welches die zusammen-fließenden tuberkulösen Knoten umgibt, lassen mit gutem Recht darauf schließen, daß der spezifische Prozeß ziemlich alt und wenig virulent gewesen ist. Das Drüsengewebe hat die Invasion der Tuberkelbazillen mit starker Proliferation beantwortet, gleichsam als Abwehr; wäre dagegen der tuberkulöse Prozeß sehr giftig ge-wesen, so wäre an Stelle der Proliferation eine Durchsetzung und breitere Infiltration des Bindegewebes mit den tuberkulösen Massen die Folge gewesen.

Weitere tuberkulöse Veränderungen habe ich an der Drüse nicht finden können, daraus folgt einmal, daß die Theorie D u b a r s auf sehr schwachen Füßen steht. Er glaubte annehmen zu dürfen, daß die Riesenzellen bei der Mammatuberkulose nichts anderes sind als Schnitte durch Drüsenläppchen, die mit Zellendetritus gefüllt wären, die Kerne der zusammengelaufenen Epithelzellen sollten den Kernkranz der Riesenzellen bilden.

Es blieben noch die Fragen zu beantworten, ob die Tuberkulose oder das Adenom früher da waren, ob ein Kausalnexus zwischen

beiden besteht, oder ob es sich nur um ein ganz zufälliges Nebeneinandersein beider Krankheiten handelt. Wegen der geringen Verbreitung des adenomatösen Gewebes im Gegensatz zu der sehr ausgedehnten Tuberkulose, welche mit ihren breiten Verkäsungen zu der Meinung berechtigt, daß ihre Entwicklung in der Mamma ziemlich langsam in längerer Zeit vor sich gegangen ist, kann man annehmen, daß der Tumor das Sekundäre gewesen ist.

Man könnte nun meinen, es handle sich um ein sogenanntes „entzündliches Adenom“.

Wenn man zugibt, daß die Tuberkulose das Primäre war, und sieht, daß die Drüsenläppchen eine geringe kleinzellige Infiltration aufweisen, dann könnte man glauben, einem entzündlichen Adenom gegenüberzustehen, bei welchem die Entzündung eben durch die spezifische, die Tuberkulose, ersetzt ist. Aber weil der Beweis eines direkten Einflusses des tuberkulösen Virus auf die Entstehung des Adenoms fehlt, — denn weder zwischen den Läppchen, noch in ihrer Nachbarschaft sind Tuberkel zu finden gewesen —, kann man auch glauben, daß das Adenom sich unabhängig von der Tuberkulose entwickelt hat, und daß die Geschwulst, welche sekundär entzündet war, da sie sich in der Nähe eines Entzündungsprozesses, wie es die Tuberkulose ist, entwickelte, dann in diesem Falle nicht ein entzündliches, sondern ein entzündetes Adenom gewesen ist. Es bleibt indessen zweifelhaft, ob zwischen der disseminierten Tuberkulose und dem einfachen Adenom ein ursächlicher Zusammenhang besteht oder nicht.

In der Literatur fand ich nur einmal einen Fall von Adenom und Tuberkulose der Mamma erwähnt, konnte mir aber die Originalarbeit von Davis nicht verschaffen, ebensowenig die schon erwähnte Arbeit von Ponce et Leriche<sup>1)</sup>.

#### IV. Tuberkulose, Adenom, Adeno-Karzinom, Fibroma intracaniculare und Cystadenoma phylloides der einen (linken) Mamma, Endotheliom der anderen (rechten) bei derselben Frau.

Es handelt sich um eine 46jährige Frau, welche wegen des Verdachtes Karzinom an der rechten Mamma ins Hospital gekommen war.

<sup>1)</sup> Ich besitze auch Präparate eines solchen Falles. Orth.

Obwohl keine Ahnung von einer Affektion der anderen Milchdrüse bestand, wurden bei genauerer Untersuchung doch auch in dieser Geschwulstmassen gefunden. Die Lymphdrüsen waren in beiden Achselhöhlen vergrößert, besonders in der rechten. Beide Brüste wurden amputiert, die Achselhöhlen ausgeräumt.

Die Patientin starb darauf, durfte aber nicht sezirt werden.

*Linke Mama.* Makroskopische Untersuchung: Bei der Zerlegung finden sich in der unteren Hälfte der Drüse zahlreiche feste Knoten, welche von der Schnittfläche einen dicken weißlichen Saft auspressen lassen, ebenso aussehende Fäden rühren von angeschnittenen Milchgängen her. Die entsprechenden Achseldrüsen zeigen ein gelblich-weißes Gewebe, sind derb, aber nicht hart, knirschen nicht beim Durchschneiden.

Mikroskopische Untersuchung: Die im allgemeinen normale Haut zeigt an der Warze eine gewisse Wucherung des Epithels, welches sich mit dem Rete Malpighi zwischen die Kutispapillen tief einsenkt mit dichotomischen Teilungen und Unterteilungen, die viel reichlicher als unter normalen Verhältnissen ausgebildet sind.

Im darunterliegenden Gewebe sind die wenigen Talgdrüsen ziemlich gut erhalten. Veränderungen an den Nervenfasern und an den glatten Muskelfasern der Arrectores sind nicht zu sehen.

Sehr reichlich entwickelt ist das Drüsengewebe, von normalen Lobuli oder Azini findet sich aber kaum eine Spur. Die Veränderungen sind mannigfacher Art, einige Lobuli zeigen nur eine mehr oder weniger starke kleinzellige Infiltration, andere zeigen, zum Teil in Verbindung mit dem vorhergehenden, eine merkliche Ausdehnung der einzelnen Drüsenlumina mit Vergrößerung der Epithelzellen. Einige Lobuli dagegen zeigen eine Unterbrechung der interstitiellen Septen, deren Reste, ganz mit kubischem Epithel bedeckt, einfache, teilweise Blutgefäße tragende Papillen zu bilden beginnen. An einigen Lobuli ist diese Papillenbildung ziemlich deutlich, ihr Stroma wird von reichlichem jungen Bindegewebe geliefert, welches Kapillaren und elastische Fasern enthält; andererseits springt dieses Stützgewebe in das Lumen des einen Hohlraumes vor, der durch die Ruptur der Septen sich gebildet hatte, und macht daselbst nicht mehr nur einfache, sondern mehrfach geteilte dendritische Papillen. Zur Bekleidung derselben ebenso wie zur inneren Auskleidung des Hohlraums dient ein vielschichtiges Zylinder-Epithel mit ovalen Kernen die sich mit Hämalaun intensiv färben.

Da in einem Lappchen alle die erwähnten Veränderungen fortschreitend von einem zum andern zu finden sind, so kann über die Herkunft dieser Bildungen aus Drüsenlappchen kein Zweifel bestehen, dieser mit Papillen durchsetzten Hohlräume, welche das typische Bild des papillären Kystadenoms darstellen.

Diese Art Geschwulst trifft man an mehreren Stellen der Neubildung an.

Aber die Veränderungen der Drüsenlappchen beschränken sich nicht auf die bisher beschriebenen: andere Lappchen enthalten in den Acini Epithelzellen, welche stark gewuchert und mehrfach geschichtet sind; sie umschließen

viel größere Hohlräume als normalerweise, und geben, wenn das Bindegewebe, welches konzentrisch um das Lumen angeordnet ist, wuchert, das Bild des einfachen azinösen Adenoms. In einigen Lobuli sind die Azini stark erweitert und von den benachbarten nur durch sehr feines Bindegewebe getrennt, die Epithelzellen sind größer als normal und geben ein Bild, welches an das der funktionierenden Drüse erinnert. Die beschriebenen Schläuche sind ohne Inhalt. Oft sieht man dagegen andere Bilder: Epithelzellen in Unordnung, reichliche Wucherung des interstitiellen Gewebes, und schließlich findet man häufig, und mit den Methoden von Calleja und van Gieson besonders deutlich darzustellen, eine Wucherung der Epithelzellen jenseits der Basalmembran, ihre Ausbreitung ins umliegende Bindegewebe, mit einem Wort: den charakteristischen Übergang vom Adenom zum Adenokarzinom.

An einigen Stellen liegen Haufen von zylindrischen Epithelzellen im Innern des Bindegewebes oder Reihen von Epithelien zwischen den Bindegewebsfasern, mit ihnen abwechselnd und mitten im ödematösen Bindegewebe. Ohne weiters müßte man hier die Diagnose Krebs stellen.

Die Milchgänge haben nicht ihren normalen Bau, einige tragen gewuchertes Epithel in feinen Papillen an ihrer Wand, das Lumen ist dabei erweitert, das Stroma der Papillen besteht aus dünnen Bindegewebsfasern; in anderen sind die Veränderungen hochgradiger, die Ektasien viel größer, die Papillen dieker, mit breiter Basis, enthalten in größerer Menge junges Bindegewebe in ihrer Achse, ihr Epithel liegt in einfacher oder doppelter Lage und besteht aus flachen, kubischen Zellen. Dabei überwiegt das Stützgewebe bei weitem, die Papillen sehen aus, als wenn fibromatöse Bildungen in die erweiterten Gänge vorspringen, es macht den Eindruck, als wenn es sich um den Beginn des sogenannten Fibromaintracanaliculare handle.

Eine weitere sehr interessante Veränderung der Milchgänge derselben Mamma bestand darin, daß dicht unter der Warze zystisch erweiterte Räume sich befanden, die man schon mit bloßem Auge wahrnehmen konnte. Mit der Elastika-Färbung sah man, daß es sich um erweiterte Milchgänge handelte: ein dichtes Netzwerk elastischer Fasern umgibt stets die Milchgänge, das ist von großer differentiell-diagnostischer Bedeutung zum Beispiel gegenüber den Zysten, welche durch Erweiterung von Drüsenschläuchen oder durch Zusammenfließen mehrerer Azini nach Schwund der Septen entstehen. Ein großer Teil der in Rede stehenden Zysten zeigte in der Wand, auf Serienschnitten deutlich erkennbar, typische zusammenfließende Tuberkel. Als große, dicke Papillen springen sie ins Lumen vor, zum Teil vom Epithel der Milchgänge bedeckt. Sie ähneln den richtigen breitfaserigen Papillen, nur daß hier an Stelle des bindegewebigen Stromas die tuberkulösen Granulationen liegen.

Während an einigen Stellen die elastische Umringung der Milchgänge eine scharfe Grenze für die tuberkulösen Wucherungen bildet, sieht man an andern Orten, wie der Ring durchbrochen wird, die elastischen Fasern stellen sich dabei senkrecht gegen das Zystenlumen, die tuberkulösen Wucherungen setzen sich kontinuierlich bis in das Drüsenstroma fort.

Bei weiterer Untersuchung der Serienschnitte findet man, daß von den tuberkulösen Papillen noch wirkliche papilläre Wucherungen ins Lumen der Milchgänge hineinragen, sie sind mit einfachem oder doppeltem Zylinderepithel bekleidet, dessen Zellen sehr wohl erhalten einen ovalen, chromatinreichen Kern im Zentrum besitzen. Die Achse der feinen Papillen wird meist durch junges, gefäßreiches Bindegewebe gebildet.

Im Lumen der Milchgänge liegt viel Detritus von käsigem Aussehen.

Außer an den Gängen findet sich die Tuberkulose auch noch an allen übrigen Stellen der Mamma verteilt vor, sowohl dicht unter der Haut als auch in den tiefsten Teilen. Viele Läppchen sind davon eingenommen, die Reste der Azini sind neben jungen Tuberkeln im Zustande der Degeneration noch deutlich zu erkennen. Der größte Teil der Tuberkel steht in inniger Berührung mit den adenomatösen oder adeno-karzinomatösen Azini, mag es sich um ganz junge typische Tuberkel handeln oder um fibrös oder käsig degenerierte. Manchmal kann man inmitten eines in adeno-karzinomatöses Gewebe umgewandelten Läppchens tuberkulöse, reich mit Riesenzellen ausgestattete Tuberkel sehen.

Andere riesenzellenhaltige Knoten sind allseits von Fettgewebe umgeben. Bei oberflächlicher Untersuchung könnte man sie auch für tuberkulös halten, bei näherem Zusehen zeigt sich aber, daß es sich hier um die von *Flemming* beschriebene und von andern Forschern (*Marchand*<sup>1</sup>), *Roussy et Darier*<sup>2</sup>) später weiter untersuchte „atrophische Wucherung“ handelt.

Die Blutgefäße sind in dieser Mamma meist unverändert, nur einige Venen sind erweitert und mit Thromben gefüllt, von den Lymphgefäßen sind einige dilatiert und mit Krebszellen gefüllt. Die Nerven zeigen keine Veränderungen.

Von den Lymphdrüsen der Achselhöhle sind einige ganz von tuberkulösen Massen durchsetzt, meist ohne Verkäsung. Um dieselben herum liegen neugebildete Bindegewebsfasern mit ganz feinen elastischen Fibrillen; andere Achseldrüsen sind gleichzeitig Sitz von Tuberkulose und Krebs, die Tuberkel liegen am Rande, die Krebsmassen im Zentrum, letztere bestehen aus Epithelzellschläuchen, zwischen denen ödematöses Bindegewebe sich befindet, ähnlich demjenigen, welches die krebsigen Wucherungen in der Mamma an einigen Stellen umgibt.

Tuberkelbazillen wurden in den Achseldrüsen nicht gefunden, in der Mamma gelang es, sie nachzuweisen, aber nur sehr selten, sie lagen dann zwischen den Epithelzellen der Tuberkel.

**Rechte Mamma:** Makroskopisch erscheint die Neubildung gleichmäßig, ziemlich hart, beim Schneiden knirschend, weißlich, kompakt; ebenso verhalten sich die Achseldrüsen, von denen einige Walnußgröße erreichten.

Mikroskopisch finden sich einige Papillen des Stratum Malpighi der Haut vergrößert, so daß sie vier- bis fünfmal so tief in die Kutis hinabreichen als

1) *Marchand*: Der Prozeß der Wundheilung mit Einschluß der Transplantation. Deutsche Chirurgie. Lief. 4, 1901, S. 135.

2) *Darier et Roussy*: Des Sarcoides sous-cutané. Arch. de méd. expér. et d'anatom. patholog. Januar 1906.

normale; sie teilen sich mehrfach dichotomisch, aber ihr Epithel ist ordnungsmäßig aufgebaut, keine atypische Stelle irgendwo zu sehen.

Im Stratum corneum und den obersten Schichten des Stratum Malpighi liegen einige größere Zellen, welche ihren Kern verloren haben oder nur noch Andeutungen eines Kernes aufweisen; das Protoplasma läßt sich, ohne wahrnehmbare besondere Struktur, diffus mit Eosin oder Säurefuchsin färben, beides sind Zeichen dafür, daß die Zellen in hyaliner Degeneration begriffen sind.

In der Kutis sind die zahlreichen Kapillaren deutlicher als gewöhnlich zu sehen, weil ihre Endothelkerne größer als gewöhnlich, denen, die man in den Kapillaren von Granulationsgewebe antrifft, ähnlich sind. Das Blut ist in solchen Gefäßen gut erhalten. Von den Endothelzellen gehen weiter in die Tiefe zahlreiche Zellen aus, die sich in säulenförmigen Zügen anordnen und das Bild eines *Hämangioendothelioma capillare* geben.

Die Zellsäulen werden immer dicker weiter nach der Tiefe zu und bilden schließlich große Haufen, welche wie ein Epitheliom aussehen, es handelt sich aber, wie die Abstammung der Zellen erkennen läßt, um ein Endotheliom.

Der Tumor ist an Kernteilungsfiguren reich, bluthaltende Kapillaren laufen direkt an den Zellhaufen hin. Zwischen den Zellsäulen und -haufen liegt ein lockeres, zum Teil auch derbes Bindegewebe mit wenig dickwandigen Gefäßen. Die elastischen Fasern sind spärlich, zeigen keine Degeneration. Von der Mamma sind nur spärliche Reste vorhanden, kurze Stücke von Milchgängen mit gewuchertem Epithel, welches nicht mehr auf der Basalmembran festsetzt.

In den Achseldrüsen liegen die gleichen Zellsäulen und -haufen mit sehr zahlreichen Mitosen in den Epithelien. Dazwischen liegt reichliches altes Bindegewebe.

Es genügt mir, den Befund zweier bösartiger Tumoren, der gewiß selten gefunden wird, angeführt zu haben, auch wenn ich mich damit aus dem Bereich des von mir vorgenommenen Themas entferne, denn von den unter sich ganz verschiedenen Tumoren saß der eine in der rechten, der andere in der linken Mamma. Es ist aber von großem Interesse, die Beziehungen zwischen den verschiedenen Tumoren, gutartigen und bösartigen, untereinander sowie mit der Tuberkulose in der linken Mamma zu untersuchen. War sie dort primär oder sekundär vorhanden?

Krankengeschichte und Untersuchung auf der Inneren Klinik (Prof. G i o r d a n o) schließen einen anderen älteren tuberkulösen Herd in jedem Organe aus; weil aber die Sektion verboten wurde und die Erfahrung gezeigt hat, daß trotz genauester Untersuchung tuberkulöse Herde an inneren Organen dem Kliniker verborgen bleiben können, so fühle ich mich nicht berechtigt, daraufhin eine primäre Mammatuberkulose anzunehmen. Das Auffinden tuberkulöser Veränderungen auf dem Sektionstisch findet oft an Stellen

statt, welche weder dem Blicke des Arztes noch dem subjektiven Empfinden des Kranken aufgefallen waren.

Es könnte also die Mamma sekundär von irgendeinem kleinen Herde aus auf dem Blutwege befallen sein, aber auch durch die Milchgänge könnte die Infektion ihren Weg genommen haben, dafür sprechen einige Betrachtungen, die ich gleich ausführlicher behandeln will.

Ich erinnere daran, wie ich bei der mikroskopischen Untersuchung bemerkt habe, daß in einigen Schnitten die Tuberkulose nur unter dem Epithel der Ausführungsgänge zu finden war. Man kann nun meinen, daß die Bazillen in die Gänge hineingelangt sind, daß in diesen eine Epithelspalte ihre Aufnahme begünstigt hat, daß die Tuberkel sich von Anfang an unter dem Epithel entwickelt haben; bei ihrem Wachsen haben sie dann die elastischen Grenzlamellen durchbrochen und sind in das Nachbargewebe eingedrungen; aber könnte man nicht auch einwenden, daß vielleicht die Verbreitung auf dem umgekehrten Wege stattgefunden hat, daß also die Tuberkel erst in dem umgebenden Bindegewebe sich entwickelt hätten und von da aus in die Milchgänge durchgebrochen wären? Weil die elastischen Fasern an den Stellen der Unterbrechung nun aber gegen das außen liegende Gewebe und nicht gegen das Lumen der Gänge gerichtet sind, so ist es logisch, den primären Sitz der Tuberkulose in die Gänge zu verlegen, von wo aus durch den erwähnten Weg die Infektion des umliegenden Drüsenstromas stattgefunden hat. Auf dem Wege der Milchgänge hätte sich die Tuberkulose auch bis in die Drüsenazini, die ihnen tributär sind, vorschieben können.

Es bleibt nur noch zu entscheiden, ob die Tuberkulose vor oder nach dem Aufbrechen der Geschwülste sich entwickelt hat. Das intrakanalikuläre Fibrom und das Kystoma phyllodes waren, obwohl sie an mehreren Stellen der Drüse zu finden sind, nicht sehr ausgebreitet. Das Adenom war dagegen stark entwickelt, das Adenokarzinom zeigte nirgends Nekrosen. Noch geringer als die beiden letztgenannten Tumoren hatte sich die Tuberkulose verbreitet, sie machte einen ganz frischen Eindruck und ließ nur spärliche Käseherde sehen neben fibrösen Indurationen. Wenn nun das Granulom stark und der Krebs wenig sich ausgebreitet hätte, könnte man in Hinsicht auf das verschieden schnelle Wachstum

beider Krankheiten mit gutem Recht sagen, die Tuberkulose muß zuerst die Mamma befallen haben; wenn jedoch das Umgekehrte festgestellt wird, so läßt sich daraus kein Schluß ziehen.

Läßt sich nun zwischen Tuberkulose und Tumor ein Zusammenhang und eine Beeinflussung feststellen?

An einigen Stellen ließe sich an einen genetischen Zusammenhang denken, besonders in den Milchgängen da, wo sich über den tuberkulösen Bildungen Exkreszenzen entwickelt haben, die tuberkulöse Entzündung hätte den Reiz für die Geschwulstbildung abgegeben: ich glaube aber, daß es sich hier nicht um wirkliche Geschwulst handelt, sondern um die von Friedländer<sup>1)</sup> so benannte „atypische Epithelwucherung“.

An denjenigen Stellen, wo Tuberkulose und Krebs eng zusammenliegen, fehlen mir hinreichende Gründe, um sagen zu können, die Tuberkulose hätte sich auf den Tumor aufgepflanzt oder umgekehrt: die Tuberkulose hätte die Drüsenepithelien gereizt, so daß sie atypisch gewuchert wären.

Will man den Krebs als primär gelten lassen, so kann man meinen, er hätte einen guten Boden für die Anlockung der Tuberkelbazillen abgegeben, wie manche wollen infolge Änderung der chemischen Zusammensetzung der Gewebe; ich glaube indes, daß beide Krankheiten ganz unabhängig voneinander sich entwickelt haben. Die von den Milchgängen ausgehende Tuberkulose hat ebenso die normalen Drüsenläppchen ergriffen wie die, in denen die adenokarzinomatösen Wucherungen in Gang waren.

Wieso sich in dieser Mamma verschiedenartige Tumoren finden ließen, ist mir vollständig unklar, ich will darum auch gar nicht erst versuchen, eine Erklärung zu geben, ebensowenig, warum ein Organ für einen bestimmten Tumor häufiger der Sitz ist als ein anderes Organ. — Von den verschiedenen Geschwulstarten, welche ich in dieser Mamma gefunden habe, will ich als bemerkenswert nur auf die Entwicklung des Adenoms hinweisen, die ganz nach dem Typus einer funktionierenden Mamma vor sich ging bei einer 46jährigen, schon in das Klimakterium getretenen Frau.

Viele Fälle von gleichzeitigem Vorkommen von Tuberkulose und Tumor in der Mamma finden sich in der Literatur nicht ver-

<sup>1)</sup> Friedländer: Über Epithelwucherung und Krebs. Straßburg 1877.

zeichnet, ich erwähnte schon bei Fall III die meines Wissens einzigen beiden Fälle, in welchen Adenom und Tuberkulose gleichzeitig vorhanden sind; auch habe ich gelegentlich des zweiten Falles einen Fall von Lymphosarkom und Tuberkulose derselben Mamma erwähnt.

Crawford untersuchte (1892) einen Fall, bei dem es sich bei einer 41jährigen Frau um eine doppelseitige Mastitis handelte, die während des Stillens entstanden war, ohne Abszeßbildung. Zwei Jahre darauf vergrößerten sich schmerzlos die Achseldrüsen rechts und wieder ein Jahr später entwickelte sich in der rechten Mamma eine Geschwulst, welche am oberen äußeren Rande der Drüse saß, während diese im übrigen weich war.

Die Achseldrüsen waren groß und hart, eine fluktuierende enthielt eine große Menge Eiter.

Mikroskopisch ergab sich eine chronische interstitielle Mastitis mit Drüseninlagerungen, in welchen eine käsige Masse im Zentrum lag, während die Peripherie wuchernde Drüsenläppchen erkennen ließ.

Der Knoten oben außen an der Mamma war ein typischer Skirrhus, die Achseldrüsen zeigten das Bild des Krebses und der Tuberkulose vereint.

Der Autor glaubt, daß die Mastitis ursprünglich tuberkulös war, obwohl er weder Riesenzellen noch Tuberkelbazillen finden konnte.

1895 veröffentlichten Walter und Pilliet einen Fall von Tuberkulose und Krebs der Mamma, ich konnte weder das Original noch ein Referat darüber erhalten.

Pilliet und Piatot berichten (1897) über einen ähnlichen Fall. Im äußeren Teil der Mamma befand sich ein ulzerierter Knoten, über welchem die Haut unverschieblich war; außerdem bestand ein Fistelgang unter der Drüse und vergrößerte Achseldrüsen. Die mikroskopische Untersuchung zeigte beide Krankheiten nebeneinander.

Scott-Wartin untersuchte (1894) zwei weitere Fälle und führte den Nachweis von Riesenzellen und Bazillen. Im ersten Fall, nimmt er an, wäre die Tuberkulose das Primäre gewesen, sie hätte die Azini infiltriert, voneinander getrennt, die Epithelzellen von der Basalmembran abgestoßen; so hätte sich daraus ein Epitheliom entwickelt. Im zweiten Fall sei dagegen die Tuberkulose sekundär zu einem Krebs hinzugekommen und hätte sich direkt in das krebsige Gewebe hinein entwickelt.

Kallenberger sah (1902) bei einer 43jährigen Frau, die schon lange an Lymphdrüsen- und Lungentuberkulose litt, einen Skirrhus in derselben Milchdrüse sich entwickeln, in deren Stroma Tuberkel mit Tuberkelbazillen gefunden waren; ohne es direkt behaupten zu wollen, glaubt er in bezug auf den Zusammenhang der Tuberkulose mit dem Krebs, daß sie zuerst die Drüse befallen hätte, dadurch hätte der Krebs günstigen Boden für seine Entwicklung gefunden; auf welche Weise dies geschehen sein sollte, bleibt ungewiß.

Stier und Baldwin veröffentlichten im selben Jahre ähnliche Beobachtungen.

Scheidegger sah (1904) bei einer 37jährigen Frau einen Mammaknoten, ein deutliches Adenokarzinom, von Käseherden und typischen Tuberkeln durchsetzt; Bazillen konnten jedoch nicht nachgewiesen werden, ebensowenig in den geschwollenen Achseldrüsen. Als einen möglichen Weg des Eindringens von Bazillen in einen Mammakrebs nimmt er sowohl die Milchgänge an, als auch den Kreislauf, unabhängig von zufälligen tuberkulösen Veränderungen in diesen Organen.

Ernst fand (1904) bei einer 37jährigen Frau mit Lungentuberkulose in der rechten Milchdrüse einen aus krebsigem und tuberkulösem Gewebe zusammengesetzten Knoten. Im krebsigen Gewebe fand er konzentrische Bildungen mit glänzenden Körperchen als Einschlüssen, er schließt Parasiten aus, hält diese Bildungen für Epitheldegenerationsprodukte.

Endlich fand ich in der Arbeit *Caminitis* einen Fall von Rizzo erwähnt, bei dem es sich um Krebs mit Tuberkulose handelte, sowie einen Fall von Fibrom und Tuberkulose, der von Johnson beschrieben worden ist. Weiteres konnte ich über diese beiden letzten Fälle nicht ermitteln.

Nach Durchsicht der Literatur und nach Beschreibung meiner eigenen vier Fälle könnte man meinen, das Zusammenvorkommen von Tumor, besonders Krebs, und Tuberkulose sei kein so seltenes Ereignis; auch wenn sehr selten der makroskopische Befund und die klinischen Zeichen ein gleichzeitiges Vorhandensein beider Affektionen vermuten lassen, so gehen wahrscheinlich die meisten derartigen Fälle verloren, mikroskopische Untersuchungen werden für überflüssig gehalten, wenn die Sektion nicht makroskopisch schon Hinweise auf beide Krankheiten erkennen läßt. Um so mehr muß aber die mikroskopische Untersuchung vorgenommen werden, als wir gesehen haben, daß dabei die Verkäsungen wenig deutlich sind oder sogar ganz fehlen können. Leichter wird sich die Diagnose machen lassen, wenn es sich um Stücke handelt, die bei der Operation herausgeschnitten sind, wie das bei meinen vier Fällen gewesen ist. Es ist höchst wahrscheinlich, daß sich die Zahl der Kombinationen von Tuberkulose und Tumor stark vermehren würde, wenn methodisch sämtliche Tumoren untersucht würden, sowohl die vom Sektionstisch als auch die aus dem Operationssaal; für die Institute mit reichlichem Material eine fast unmögliche Forderung.

Von den bisher bekannten Fällen Schlüsse auf die Beziehungen von Tuberkulose und Tumor zu ziehen, scheint mir nicht angängig. Die alte Theorie der Unvereinbarkeit ist wenigstens für Krebs und Tuberkulose nicht mehr aufrecht zu erhalten, es fehlt sogar

nicht an Beweisen, daß die tuberkulöse Granulationswucherung die Epithelzellen zu atypischer Wucherung veranlassen kann (R i b b e r t); in anderen Fällen dagegen fehlt jede Spur eines Zusammenhanges, so daß man zu der Annahme berechtigt ist, daß das Zusammentreffen beider Prozesse nur ein rein zufälliges ist. — Die Ansicht dagegen, daß der Krebs ein Gewebe für die Tuberkulose prädisponiert machen sollte, läßt sich meiner Ansicht nach ganz und gar nicht halten, weil sehr viele Personen bei der Sektion Karzinom in einem und Tuberkulose in einem andern Organ zeigen, ohne daß der Tumor, auch bei mikroskopischer Betrachtung nicht, tuberkulöse Infiltration aufweist.

Vielleicht werden durch spätere Untersuchungen diese schwierigen Probleme gelöst werden, ebenso auch die Frage über die möglicherweise bestehenden Beziehungen zwischen den beiden Prozessen, letzteres aber nur, wenn die wissenschaftliche Begründung über die Ätiologie und Pathogenese der Geschwülste weiter fortgeschritten ist.

---

#### E r k l ä r u n g d e r T a f e l X X .

- Fig. 1. Tuberkulose und Krebs des Kehlkopfs (Fall 1). a) Schleimhautepithel, b) tuberkulöse Granulationszellen, c) Krebsgewebe, d) Krebsgewebe in Degeneration. (Koristka, Obj. 2, Kompens.-Okul. 4.)
- Fig. 2. Tuberkulose und Lymphosarkom des Dünndarms (Fall 2). a) Schleimhautepithel, b) Drüsen, c) Schleimhautgewebe, d) Tuberkel, e) Lymphosarkomatöses Gewebe. (Koristka, Obj. 5, Kompens.-Okul. 4.)
- Fig. 3. Tuberkulose und Adenom der Mamma (Fall 3). a) Adenomknoten, b) Tuberkel. (Koristka, Obj. 2, Okul. 2.)
- Fig. 4. Tuberkulose und Adenokarzinom der Mamma (Fall 4). a) Tuberkel, b) Adenokarzinomatöses Gewebe. (Koristka, Obj. 5, Okul. 2.)
- Fig. 5. Lymphdrüse des Falles 5. a) Drüsenkapsel, b) Tuberkel, c) Lymphdrüsen-  
gewebe, d) Krebsmetastasen. (Koristka, Objekt. 2, Okul. 2.)
-

