

Momente nur in fragmentischer Form vorzulegen. Aber das gebrachte Tatsachenmaterial hat, meine ich, eindeutig gezeigt, daß die Geschwulstforschung nur auf der Basis einer entwicklungsmechanischen Fragestellung zum Ziele gelangen kann.

III.

Zur Metaplasiefrage und den organoiden Entwicklungsvorgängen der Tumorengene, dargelegt an den Mammablastomen des Hundes.

Von

Dr. Alfred Jaeger, Tierarzt, Frankfurt a. M.

Hierzu Taf. I.

Die Tumorenbiologie, die heute im Mittelpunkt medizinischen Interesses steht, hat bisher nur wenig unserem Verständnis näher gebracht werden können. Die Geschwulstforschung hatte ihr Hauptobjekt an den Mäuse- und Rattenkrebsen und an den Hundeskarkomen gefunden. Sie waren transplantabel, infolgedessen einer experimentellen Bearbeitung zugänglich, und man bemühte sich, durch fortlaufende Überimpfungen das biologische Milieu des Geschwulstwachstums zu ergründen. Vor allem war es hier Ehrlichs großes Verdienst nachgewiesen zu haben, daß man schon mit normalen Zellen gegen die malignen Wachstumspotenzen der Tumorelemente bis zu einem gewissen Grade immunisieren könne. Diese Tatsache unterband endgültig die Möglichkeit eines Krebsparasiten als ätiologisches Moment für bösartige Geschwulstbildungen, wie immer wieder angenommen worden ist. Aber es gelang nicht, irgendwelchen Aufschluß über den Ursachenkomplex der Tumorengene zu gewinnen. Eugen Albrecht war es, der in zahlreichen Arbeiten mit allem Nachdruck darauf hingewiesen hatte, daß Tumorbildung und Organbildung im Wesen analoge Lebenserscheinungen darstellten. Bei dieser theoretischen Erkenntnis des formalen Geschwulstwachstums ist es dann geblieben. Nirgends boten sich Anhaltspunkte, die die Auslösung

des Tumormechanismus im Rahmen der wirksamen Kräfte der Organogenese erklären konnten. In dieser Richtung haben mir histogenetische Untersuchungen an den Mammablastomen des Hundes, im Verein mit bedeutsamen klinischen Daten, Einblicke von großer Tragweite in die Tumorenbiologie gewährt.

Es handelt sich um 7 Fälle, in denen nur eine Brustdrüse den Tumor entwickelt hatte, und um 3 Fälle, wo einmal alle 8 Drüsen, bei 2 anderen Hündinnen 6 bzw. 5 Parenchymkörper von dem Prozeß befallen waren. Alle diese Geschwülste verlangen, wie wir sehen werden, trotz ihrer differierenden Gewebsstruktur und ihrer gutartigen wie bösartigen Beschaffenheit eine prinzipiell gleichartige Auffassung, und ich will sie daher auch gemeinsam zur Diskussion stellen.

Die Tumoren bewegten sich in ihren Größenverhältnissen von dem Umfang einer Haselnuß bis zu dem eines Straußeneis. Bei kleinen Ausmaßen, wo sie bei drei Tieren in einer Mamma doppelt bzw. dreifach auftraten, gingen sie mehr diffus in das benachbarte Parenchym über. Mit zunehmendem Wachstum, wo sie die ganze Brustdrüse einnahmen, schlossen sie sich zum isolierten Knoten mehr und mehr ab. In allen Fällen waren sie an den Bauchdecken frei verschieblich, ebenso zeigte das Tumorgewebe niemals Verwachsungen mit der bedeckenden Haut.

In den multipel sich ausbildenden Prozessen variierten die Geschwülste bei ein und demselben Tier in erheblichen Grenzen, so daß in der einen Mamma die Geschwulstmasse doppelt so groß sein konnte wie in der anderen. In ihrer Ausdehnung erreichten sie hier bei mehr scheibenförmiger, also abgeflachter Gestalt, in maximo nur Hühnereigröße, da die Tiere relativ frühzeitig — nach 1 Jahr — an Sarkomkachexie zugrunde gingen. Infolgedessen kam es nie zu einer Verschmelzung benachbarter Tumoren: Die einzelnen, blastomatös entarteten Drüsenkörper waren immer noch durch intakte Unterhautpartien voneinander getrennt. Die vielörtliche Entwicklung des Prozesses kam auch darin zum Ausdruck, daß er von vorne herein mit verhärteten Stellen, bzw. Knötchenbildung in mehreren Brustdrüsen eingesetzt hatte, daß weiterhin im vorgesetzten Stadium erkrankte Drüsenkörper im Verlauf des Gesäuges von unbeteiligt gebliebenen geschieden waren.

In ätiologischer Beziehung waren die drei Fälle von multipler Geschwulstbildung dadurch charakterisiert, daß der Prozeß in seinem Beginn sich ganz auffallend der Menstruationsperiode der Tiere angeschlossen hatte. Ich will gleich hier erwähnen, daß die Hündinnen nur alle halben Jahre den Begattungstrieb äußern, hierbei aber in der Biologie ihrer Sexualsphäre eine außerordentliche Steigerung der organischen Vorgänge erfahren. Diese zeitlichen Beziehungen waren in zwei Fällen den Besitzern um so augenscheinlicher entgegengetreten, als die Tiere bei ihrem Belegen nicht konzipiert hatten: ein sehr seltenes Vorkommnis.

Auf der Schnittfläche zeigen die Tumoren größere und kleinere Parenchymflächen, die durch breite, oft sich zirkulär um sie anordnende Bindegewebsstraßen, aber auch durch dicke fibromatöse Partien voneinander getrennt werden. Andere Bindegewebszüge dringen in sie ein und bewirken, wie Parallelschnitte zeigen, eine azinöse Aufteilung des Ganzen, meistens so, daß die einzelnen kleineren alveolären Läppchen von ihnen wiederum kranzförmig umgeben werden. In den Parenchymbezirken macht sich überall eine umfangreiche Bildung von Zysten geltend, die sich besonders mächtig in den langsam wachsenden singulären Tumoren — d. h. da, wo sich bei einem Tier nur ein Blastom entwickelte, — entfaltet haben. Wo viele von ihnen eng zusammenliegen, lassen sie den Durchschnitt wabenartig erscheinen. Sie sind zum großen Teil prall mit Sekret gefüllt, das bei den Tumoren, die sich durch ihre Neigung zur Produktion derber, hyperplastischer Bindegewebsmassen auszeichnen, sich dunkel, braungrün, fadenziehend, fast gallertartig darstellt. Andererseits enthalten die Zysten der Blastome, bei denen die epitheliale Komponente das Bild beherrscht, hellgelbe und dünnflüssige Massen. Dieser Unterschied ist ganz auffallend. Niemals wies ein und dieselbe Geschwulst den Inhalt in beiden Formen auf. Die Bedeutung dieses Phänomens wird sich im weiteren Verlauf dieser Arbeit ergeben.

Auch noch ein zweites Moment läuft dieser Differenz parallel. Bei den rein epithelialen Blastomen tritt eine Papillenentwicklung in den Zysten stark in den Vordergrund, so daß diese bisweilen von den langen fadenförmigen und vielfach verästelten Gebilden vollkommen ausgefüllt werden. Bei der Gruppe der fibroepithelialen Tumoren kommt hingegen ganz charakteristisch ein intrakanalikuläres Wachstum zum Ausdruck, indem die Binnenräume allenthalben Geweblappen führen, die von der Wand auf breiter Basis mit sehr weicher gelatinöser Stützsubstanz ihren Ursprung nehmen. Fast in allen Fällen begegnete ich dann noch in dem Verbande der fibrösen Tumorpartien Knorpel und Knochen-gewebe in viel örtlicher Entwicklung.

Ganz eigenartig ist dieser mannigfache Ausbau des Bindegewebssystems bei den drei multipel auftretenden Prozessen, wo z. B. in einem Brustdrüsentumor sich nichts von Verkalkungen nachweisen läßt, in einem anderen in mäßigem Grade, während in einem dritten Drüsenkörper fast das ganze

Blastom aus Knorpel, bzw. Knochen besteht. Demgegenüber befinden sich aber in den gleichen oder benachbarten Tumoren in sich abgeschlossene Knoten, die an ihrer relativ weichen, strukturlosen, ganz gleichartigen Beschaffenheit sofort das S a r k o m erkennen lassen.

Auf eine detaillierte mikroskopische Beschreibung glaube ich verzichten zu können, da die Mammblastome in ihrer typischen Konfiguration wiederholt geschildert worden sind. Es kommt mir hier nur darauf an, an der Hand der einzelnen Erscheinungsformen den organoiden Entwicklungsmöglichkeiten dieser Tumoren nachzugehen. Dabei werde ich, um die Übersicht zu wahren, zunächst die epitheliale Gewebskomponente in die Betrachtung einführen und dann gesondert die Bindegewebsformation besprechen. Diese Trennung wird sich um so zweckdienlicher erweisen, als in dem Gefüge und der Massenentfaltung der Mammblastome das Bindegewebe, wie bekannt, eine überaus wesentliche Rolle spielt.

Ich habe oben an meinem Material z w e i G r u p p e n v o n M a m m a t u m o r e n unterschieden. Die eine ist dadurch charakterisiert, daß die Epithelzelle allein Trägerin der spezifischen Wucherungs- und Gestaltungsvorgänge ist. Von dieser Art stehen mir vier singulär auftretende Tumoren zur Verfügung. Sie stimmen in ihrer Struktur so auffällig überein, daß man nicht umhin kann, für sie ein gleichgeartetes Entwicklungsprinzip in Anspruch zu nehmen. Auffallenderweise handelt es sich hier einheitlich um Tiere, die früher einmal gravid gewesen waren und demzufolge eine gewisse Größe der einzelnen Brustdrüsen beibehalten hatten. Die Tumoren hatten einen Durchmesser von 8 bis 15 cm und belasteten beträchtlich das Gesäuge. In zwei von ihnen läßt sich normales Parenchym nicht mehr nachweisen. Die beiden anderen führen solches noch in geringer Verbreitung an der Basis des Drüsenkörpers. Das Geschwulstgewebe bietet sich in dreifach verschiedener Ausbildung, deren Orte verstreut durch die Brustdrüse sind und allmählich ineinander übergehen. Die d r e i P h a s e n s t e l l e n f o r t s c h r e i t e n d e E n t w i c k l u n g s s t a d i e n v o n h y p e r p l a s t i s c h - a d e n o m a t ö s e m W a c h s t u m z u r k a r z i n o m a t ö s e n E n t a r t u n g d a r .

Der eine Typus lehnt sich eng an das Bild des laktierenden Mammaparenchyms an, und auch in seiner Entwicklung zeigt er eine weitgehende Übereinstimmung mit dem Werdegang des normalen Organs. Das gesamte Tumorgewebe ist hier aufgeteilt in zahllose Azini, die sich aus einer Menge stark mit

Sekret gefüllter Bläschen zusammensetzen. Infolge des in ihnen herrschenden Flüssigkeitsdruckes kanten sie sich bei ihrem dichten Gefüge, ganz nach normalem Muster, gegenseitig ab. Zwischen diesen blastomatösen Parenchymfeldern befindet sich ein spärliches Gerüst lockeren Bindegewebes. Die einzelnen Alveolen zeigen auf einer deutlichen Membrana propria einen einschichtigen Besatz von sehr scharf gezeichnetem, kubischen Epithel von uniformer Beschaffenheit und gesetzmäßiger Anordnung. Der Inhalt des Binnenraums wird von einer gelben Flüssigkeit gebildet, ohne jede Beimengung korpuskulärer Elemente oder Fettropfen. Auch in den Wandepithelien fehlen die letzteren. Von dem normalen Drüsensekret ist also dieses Zellprodukt grundsätzlich verschieden. Es verleiht dem Ganzen eine auffallende Ähnlichkeit mit dem histologischen Bilde der Struma colloidés. Mit der zunehmenden Ausdehnung der einzelnen Alveolen kommt es schließlich zum Schwund benachbarter Bläschenwandungen mit dem Ausgang in kleinkammerige Zystenbildung.

Die initiale Entwicklung der Alveolenkomplexe, der Azini, geht in der Weise von statt, daß sich in diesen Bezirken allenthalben neue kleinste, in sich abgeschlossene Drüsennäppchen bilden in derselben Konfiguration, wie sie die physiologische Ausspröfung des Mammaparenchyms charakterisiert. Da es sich aber hier um nicht gravide Tiere handelt, bedeutet ihr reiches Auftreten in der einen Brustdrüse jedenfalls einen selbständigen Wucherungsvorgang. Ihre Elemente fügen sich zu schmalen Schläuchen, bzw. kleinen runden, einen Binnenraum aufweisenden Epithelkomplexen zusammen, die in ihrer Gesamtheit zirkulär vom Bindegewebe umgeben sind. Verfolgt man sie in der Schnittserie, so sieht man an dem alveolären Feld eine Verjüngung ablaufen, mit der schließlich die Epithelzüge in einen einzigen Gang übergehen. In den epithelialen Sprossen tritt eine frühzeitige Sekretion ein von dem gleichen atypischen Charakter, wie sie oben in den voll tätigen Azini ihren Ausdruck fand. Zugleich mit dieser progressiven Entwicklung einzelner Bläschen findet dann an anderen noch eine weitere Sprossenbildung statt. Aber bei alledem bleibt das Drüsennäppchen gegen die Umgebung scharf abgeschlossen; eine infiltrierende Wucherung bildet sich nicht aus. Dagegen ist der weitere Verlauf des Prozesses abgeartet. Während unter normalen Verhältnissen die sezernierenden Elemente schlauchförmig gruppiert bleiben und so in ihrem Gefüge den offenen Zusammenhang mit den Ausführungsgängen bewahren, kommt hier eine Abschnürung der einzelnen Bläschen zustande, unter Bedingungen, die freilich nicht zu kontrollieren sind. Entzündliche Veränderungen machen sich hierbei wenigstens nicht bemerkbar. Da unter diesen Umständen das Sekret der Epithelien nicht weiterbefördert werden kann, resultiert dann aus seiner Stagnation jenes Wabenwerk, wie es der Struma colloidés eigen ist. Der Abartung — gegenüber der laktierenden Mamma — unterliegen demnach nur die Sekretproduktion und die Abschließung der einzelnen Alveolen zu Follikeln. Die distinkte Abgrenzung der einzelnen Azini bleibt gewahrt.

Von diesem Gewebstypus finden sich alle graduellen Übergänge zu einer zweiten Art des Tumoraufbaus, dessen Wesen hier in der Ausbildung

relativ kleiner papillenführender Zysten liegt. Man bemerkt zunächst, wie die vorher erwähnten Alveolen mit der Zunahme ihres Sekretinhalts mehr und mehr konfluieren, so daß schließlich jeder Azinus für sich einen einzigen Hohlraum darstellt. Dabei macht sich in ihrer Epithelwandung eine nachhaltige Proliferation geltend, die zu Ausstülpungen des Zellbesatzes nach dem Lumen zu führt. Die Epithelien nehmen eine mehr zylinderförmige Gestalt an und büßen ihre regelmäßige Anordnung ein. Ganz eigenartig ist, daß dieser Prozeß auf weitere Flächen hin eine gleichmäßige Ausbildung erfahren hat, so daß man eine große Anzahl von Zysten beieinander liegen sieht, die im ganzen Umkreis ihrer epithelialen Begrenzung einen gleich hohen Besatz eng gelagerter und überaus fein verästelter Papillen tragen. Zugleich ist eine Auflockerung der Parenchymverbände vor sich gegangen, indem sich allenthalben junges Bindegewebe dazwischen gelagert hat.

Die dritte Stufe in der progressiven Gestaltung des blastomatösen Prozesses zeigt die typischen Karzinomkriterien. Der ganze Hohlraum der Zysten ist ausgefüllt von dem feinen Astwerk der fädigen Papillen. Auf ihrem zarten, gefäßführenden Grundstock häufen sich die Epithelien, wie aufeinander getürmt, in doppelter und dreifacher Lage. In den an Form und Größe mannigfach variierenden Zellen sind allenthalben atypische Kernteilungsfiguren vorhanden. Hier und da erfolgt auch ein Vordringen der Epithelien in die bindegewebige Umgebung, wo sie sehr bald, ohne daß es zur Einfügung einer Membrana propria käme, einen Binnenraum entwickeln, der offene Verbindung mit der Mutterzyste hält, und in dem die polymorphzelligen Elemente wieder eine umfangreiche Papillenbildung einleiten. Doch ist dieser Wachstumsmodus nur wenig ausgeprägt. Offenbar wuchern die Krebsnester mehr aus sich heraus unter Verdrängung des benachbarten Bindegewebes, denn ihr Umfang ist ein wesentlich größerer als der der Zysten, aus denen sie hervorgegangen sind. Sehr auffallend ist es, daß die Krebszellen bei ihrer Entwicklung aus den Adenomelementen die Sekretion eingestellt haben. Ich habe in keinem der Karzinomräume zwischen den Papillen die Andeutung eines Sekrets finden können. Der flüssige Inhalt der Adenomfollikel ist demnach resorbiert worden.

Das Bindegewebe tritt bei dieser Art von Mammatumoren, wie ich oben schon bemerkte, ganz in den Hintergrund. Es sind fast rein epitheliale Geschwülste. Nur in einem Blastom begegnete ich an zwei Stellen einer selbständigeren Entwicklung des fibrösen Gewebes, wo zugleich in demselben auch eine myxomatöse Umwandlung erfolgt war. Auf diesen Vorgang werde ich in der zweiten Gruppe von Brustdrüsengeschwülsten Gelegenheit haben des näheren einzugehen.

Hier habe ich nur noch über einen ganz eigenartigen epithelialen Prozeß zu berichten, der in einem dieser Blastome zum Ausdruck kam. Es traten hier mitten unter den oben beschriebenen papillentragenden Krebsnestern und Adenomzysten abgeschlossene Zellverbände im Bindegewebe auf, die alle Kriterien des

E p i d e r m i s e p i t h e l s b o t e n , speziell sehr deutliche I n - t e r z e l l u l a r b r ü c k e n und hier und da in den typischen Stachelzellen eine ausgesprochene K e r a t o t h y a l i n b i l d u n g mit Ausgang in Verhornung, in konzentrisch geschichtete Hornperlen. Auch ihre Hämatoxylinfärbung (nach W e i g e r t) unterschied sich in der grüngelben Tönung ganz scharf von dem Blau der charakteristischen Drüsenerkrankungszellen. Ich dachte zunächst an eine Wucherung von der Epidermis her. Aber damit war schon einmal nicht recht zu vereinen, daß diese Plattenepithelien sich nur zu abgerundeten Strängen zusammenfügten, während Hautkrebs mehr kompakte Massen bilden. Und dann stammten die Schnitte aus einem Geschwulststückchen, das der Mitte des Tumors entnommen war, während ich in dem reichen Untersuchungsmaterial aus den Randpartien nichts von diesen Veränderungen nachweisen konnte. Um Klarheit über diese Befunde zu gewinnen, zerlegte ich den betreffenden Block zur Schnittserie. Dabei ergab sich das überraschende Resultat, daß in einem geringen Teil der Karzinomfollikel die Epithelien nicht papillenförmig, sondern diffus in den Binnenraum wucherten und mit dessen Ausfüllung schließlich solide Nester von kubischen Epithelzellen darstellten. Von hier aus drangen diese in das umgebende Bindegewebe in Form von typischen Krebssträngen, in deren Verlauf dann die beschriebenen Epidermiszellen auftraten.

Ich habe diesen Prozeß nur an einer Stelle, und zwar eben in der Mitte des Blastoms, nachweisen können, trotzdem ich im Anschluß an die ersten Untersuchungen, die mir die Plattenepithelstränge erbrachten, noch eine größere Zahl Tumorstückchen zur histologischen Prüfung verarbeitete. Aber ohne Erfolg. Ich erhielt immer nur wieder jene drei oben gezeichneten Stadien adenomatöser, bzw. adenokarzinomatöser Entartung. Zu betonen habe ich noch, daß sich an der den Tumor überziehenden Epidermis nirgends proliferative Vorgänge geltend machten. Im Gegenteil, sie war ausgesprochen verdünnt infolge der Spannung, der sie mit dem zunehmenden Tumorwachstum ausgesetzt war.

I n d e r z w e i t e n G r u p p e v o n T u m o r e n , wo die fibröse Komponente eine außerordentlich reiche Entwicklung erfahren hatte und quantitativ dem epithelialen Geschwulstanteil mindestens gleichwertig war, bot dieser bei den singulär auftretenden Blastomen die typischen Linien des Cystadenoma

papilliferum. Durch die Gesichtsfelder im Mikroskop waren allenthalben größere und kleinere Zysten verbreitet, die sich häufig wieder zu einer höheren Einheit von Drüsenparenchym zusammenfügten. Das auskleidende Epithel lagerte sich gewöhnlich in einfacher Schicht, war kubisch, bald zylinderförmig und überwiegend in deutlicher Sekretion begriffen, indem in ihrem Zytoplasma sich kuglige, dunklere Tropfen differenzierten, die vollkommen mit dem gallertigen Zysteninhalt übereinstimmten. Hier und da konnte auch die Ausstoßung des Sekrets aus den Zellen beobachtet werden. Viele von den Epitheliien gingen unter ihrer exzessiv gesteigerten, funktionellen Tätigkeit zugrunde und gelangten als Zelltrümmer in die Massen des Binnenraums.

Die Vergrößerung der Zysten ging einmal offenbar unter der Wirkung des Innendruckes von statthen, wobei benachbarte Hohlräume unter Schwund der Zysten in Kommunikation traten. Andererseits fand die Proliferation des Wandepithels nach zwei Richtungen ihren Ausdruck. Nach innen zu bildeten sich papillifere Wucherungen aus, in der Art, daß nur separate Stellen davon betroffen waren, wo aber dann eine einzelne Papille mit ihren reichen Verzweigungen fast das ganze Lumen erfüllen konnte. Jene eigenartige Tendenz der in der ersten Gruppe beschriebenen Blastome, im ganzen Umkreis der Alveolen einen gleichmäßigen Besatz von Papillen nach dem Binnenraum zu vorzutreiben, blieb hier aus. Dagegen drangen hier die Epitheliien an umschriebenen Orten schlauchförmig in das umgebende Bindegewebe ein, wo mit der weiteren Sprossenbildung eine Abschnürung zu einzelnen Follikeln stattfand, die nun ihrerseits den Werdegang ihrer Ausgangszysten wiederholten. Auf diese Weise durchwucherte das adenomatöse Gewebe weithin das normale Mammaparenchym, dessen im Bindegewebe vereinzelt verstreute Drüsengläppchen schließlich regressiven Veränderungen unterlagen. Über den initialen Entwicklungsmodus des Blastoms war also hier nichts mehr auszusagen.

Sehr interessante Aufschlüsse hierüber gaben aber die drei Fälle von multipel sich entwickelnden Geschwülsten. Der Prozeß war hier relativ schnell — binnen Jahresfrist — verlaufen, und zwar zufolge der sarkomatösen Entartung der Bindegewebskomponente. Es waren in den inneren Organen zahlreiche Sarkommetastasen entstanden, die schnell zum Tode der Tiere führten.

Der epithelialen Geschwulstanteil bot hier die gleichen Merkmale, wie sie vorher die singulären Tumoren aufwiesen, nur daß sein Gewebsausbau nicht so weit vorgeschritten war, wie dort. Die Zysten waren erheblich kleiner, auch die papilliferen Vorgänge prägten sich weniger aus. Das Hauptmoment des blastomatösen Prozesses lag hier eben, wie wir sehen werden, in der progressiven Entwicklung des Bindegewebssystems. Die Grundprinzipien, die Leitlinien des Tumorgefüges waren aber ganz die gleichen wie bei den singulären Geschwülsten dieser Gruppe.

Es fanden sich nun in diesen Drüsentumoren, sowohl mitten im Geschwulstgewebe, wie vor allem in dessen Umkreis noch zahlreiche normale Parenchymläppchen in jener weit zerstreuten Lagerung, wie sie das funktionell ruhende Organ darbietet. Ein Teil von ihnen zeigte keinerlei Abweichungen vom Physiologischen. In anderen Azini lief an den schmalen Epithelschlüuchen eine offensichtliche Proliferation ab: Der ganze Drüsengang war etwas umfangreicher geworden, seine epithelialen Elemente häuften sich in den Sprossen in dichter Lagerung, und einzelne der Drüsengänge hatten in unregelmäßigem Flächenkontur um das mehrfache an Größe zugenommen, ohne daß ihr Lumen ein Sekret beherbergte. Es war lediglich die proliferative Tätigkeit ihrer Wandzellen, die diese Volumenzunahme bedingte (Fig. auf Taf. I). Ausnahmslos zeigten aber die Epithelien selbst intensive Sekretionsvorgänge. In ihrem Zelleib hatten sich größere und kleinere Kugelchen gebildet, die offensichtlich als Verdichtungen des Protoplasmas erschienen. Sie waren dunkler gefärbt wie dieses, ausgesprochen bräunlich und differenzierten sich beim Drehen der Mikrometer-schraube und Immersionsbetrachtung deutlich in Kugelform. Es waren die gleichen Gebilde, wie sie späterhin in den Epithelien der sekretgefüllten Zysten auftraten. Ich betone, daß, wo man auch den initialen Wucherungsprozeß in den Azini antraf, stets die Drüsenelemente die beschriebene Sekretion boten, die ersichtlich sich prinzipiell verschieden von der physiologischen Funktion des Parenchyms äußerte. Von besonderer Wichtigkeit ist hierbei, daß diese atypische Sekretion schon von den Epithelien noch normal gelagerter Drüsengänge geleistet wurde, so daß also ganz offensichtlich die abgeartete funktionelle Tätigkeit zeitlich der Proliferation der Epithelien vorausging: Erst atypische Sekretion, dann Proliferation (Tafel I). — Eine Neubildung von Drüsensäckchen durch Aussprößung von den kleinen Ausführungsgängen her, wie in Gruppe 1, kam hier nicht zustande.

Im weiteren Entwicklungsgang steigerte sich die funktionelle Tätigkeit der Epithelien, zugleich nahm aber auch ihre Wucherung eine größere Intensität an, so daß schließlich veritable Zysten in dem Drüsensäckchen resultierten, das damit völlig deformiert wurde. Die Hohlräume erreichten hier allgemein nur Erbsen-

größe, selten ging ihr Volumen darüber, denn in diesen Fällen von multiplen Tumoren griffen sehr bald die Bindegewebelemente mit ihrer Wucherung mannigfach gestaltend in den Prozeß ein, unter deren Wirkung der Blastomtypus eine weitgehende Verschiebung erfuhr.

Der erste Schritt in dieser Richtung war eine auffallende Vermehrung des Bindegewebes zwischen den wuchernden Parenchymbezirken, so daß diese durch breite, fibröse Straßen und Flächen voneinander getrennt waren. Das Gewebe war dabei gleichmäßig locker gefügt, ohne jede strukturellen Eigentümlichkeiten. Nur um die einzelnen Parenchymzysten herum und ebenso um ganze Komplexe solcher, wo sich eine Anzahl von ihnen zu einer höheren Einheit zusammenfügten, ordnete sich in einigen singulären Tumoren das Bindegewebe konzentrisch in dicken Lagen und derber, kompakter Beschaffenheit: in dem Bilde, wie es das perikanalikuläre Wachstum charakterisiert. Ein Teil dieser mantelförmigen Verdickungen war hyalinisiert.

Der weitere progressive Werdegang des Bindegewebes gestaltete sich besonders charakteristisch in den Fällen multipel, also bei ein und demselben Tier in mehreren Brustdrüsen auftretender Tumoren. Ich werde diese daher in ihrem bindegewebigen Geschwulstanteil am geeignetsten zuerst gesondert besprechen.

Ihre Mesenchymkomponente geht in fünffacher Richtung eine Umwandlung ein. An gewissen Stellen entwickelt sie sich myxomatös, an anderen unterliegt sie umfangreicher Hyalinisierung, an dritten und vierten Orten produziert sie Knorpel- und Knochengewebe, und schließlich erfährt sie eine äußerst bösartige, sarkomatöse Entartung.

Die schleimige Abartung ist in ihrer Genese örtlich streng gebunden an die nächste Nachbarschaft des begrenzenden Zysteneipithels. In direkter Anlehnung an dieses sieht man im Umkreis der größeren, selten der kleineren Hohlräume eine umschriebene Aufquellung des Bindegewebes vor sich gehen, indem die fibrilläre Interzellulärsubstanz von einer glasigen Substanz auseinandergeschoben wird und die weit getrennten Fibroblasten einen runden Kern, einen spinnenförmigen Kontur annehmen. Degenerative Vorgänge laufen hierbei nicht ab. Die Zellelemente wie das geformte Zwischengewebe bleiben wohl erhalten. Differential-diagnostische Färbungen mit Thionin, Kresyl-violett geben ausgeprägte Metachromasie der schleimigen Massen. Mit Beginn des myxomatösen Prozesses wölbt sich auch alsbald die Zystenwand gegen das Lumen vor, woran sich mit seiner weiteren Ausbildung ein typisch intrakanalikulärer Wachstumsmodus anschließt. Dringen dann von mehreren Seiten solche breitbasigen Gewebslappen in den Binnenraum ein, so kann dieser bis auf Spalten reduziert werden. Das überziehende Epithel flacht sich wohl unter der dehnenden Wirkung dieses Formationswechsels mehr oder weniger ab, aber es bewahrt doch seine Vitalität. Nur bei exzessiver Ausbildung des myxomatösen Prozesses, da wo er in der ganzen Peripherie der Zysten einsetzt, gehen die Drüseneipithelien mit der diffusen schleimigen Aufquellung des Stützgewebes

zugrunde. Man findet dann an solchen Stellen im Tumorgefüge abgerundete Myxombezirke, die hier und da noch vereinzelte, atrophische Epithelzüge erkennen lassen. Die letzteren, sowie die grob-azinöse Zusammenlagerung solcher Partien mit intakten Parenchymzysten lassen dann noch die Genese solcher Schleimgewebsbezirke erraten. Ich wiederhole, daß dieselben nur im unmittelbaren regionalen Zusammenhang mit den epithelialen Hohlräumen ihre Ausbildung erfahren.

Die gleichen örtlichen Beziehungen liegen bei dem Erscheinen der Knorpel- und Knochenelemente vor. Prüft man in Serienschnitten ihre Lagerung, so ergibt sich diese ausnahmslos im Bereich des breiten Stützgewebes innerhalb oder im Anschluß an die Zystenkomplexe. Der Knorpel tritt in mehr oder weniger abgerundeten Herden auf mit den für ihn typischen Kriterien: In einer homogenen Grundsubstanz, die aber bei Immersionsbetrachtung feinste Fibrillen erkennen läßt, sind runde Kapseln eingebettet, die gewöhnlich eine, bisweilen auch zwei und drei Zellen mit rundem Kern und dunklem Zytoplasma führen. Sicherlich geht hier auch eine Wucherung der Knorpelzellen vor sich, denn an manchen Stellen liegen die Elemente mit ihren Kapseln dicht aneinander gedrängt unter fast völligem Zurücktreten der Grundsubstanz. Die knöchernen Partien bilden lange, zackige Balken einer homogenen, kompakten Masse, in der zackige, mit feinen Ausläufern versehene Höhlen unregelmäßig verstreut sind. Die Zellen in ihnen haben ihre Struktur ziemlich eingebüßt. Eine Verkalkung liegt nur in den zentralen Partien der Balken vor. Der äußere Rand des osteoiden Gewebes ist stellenweise von einem Osteoblastensaum, in dem die runden, dunklen Kerne auffallen, begleitet. Im allgemeinen vollzieht sich aber der Übergang ins umgebende Bindegewebe mehr direkt. Dasselbe weist in der Umgebung des Knochens wie des Knorpels eine ganz eigenartige Modifikation seiner Struktur auf. Das Gewebe ist hier auffallend zellreich, die einzelnen Zellen sind mehr abgerundet, die Kerne sind groß und chromatinreich, aber gleichmäßig entwickelt. Man könnte es als Paradigma einer organisch indifferenten Stützsubstanz betrachten. In der direkten Umgebung des Knochens tritt nun zwischen den dicht gedrängten Zellen eine grobfasrige, sonst aber homogene Substanz auf, in die ein Teil der zelligen Elemente in zackigen Lücken zu lagern kommt. Andere verfallen dem Untergang. Dieser Strukturwechsel geht ziemlich allmählich vor sich, so daß man an bestimmten Stellen nicht entscheiden kann, liegt bereits osteoides oder noch Bindegewebe s. str. vor. Schließlich treten Kalkkörnchen in den Massen auf. Am Knorpel vollzieht sich der Prozeß in dem gleichen graduellen Übergang, nur daß hier die Grundsubstanz eine mehr glasige Beschaffenheit zeigt und die Zellen in runde Kapseln einschließt.

Der Verknorpelungs- und Verknöcherungsprozeß kann, wie ich oben schon berührte, derartige Ausdehnung annehmen, daß große Partien des Blastoms, sogar seine ganze Masse, diese Abartung im Aufbau erfahren. Der Werdegang dieser Erscheinungsform ist aber immer der gleiche. Den Ausgang bildet in der direkten Parenchymnachbarschaft das beschriebene indifferenten, zellreiche Bindegewebe, das mit seiner Ausbreitung immer wieder offensichtlich Knorpel

bzw. Knochen produziert. Ich begegnete diesen Elementen niemals im derben, zellarmen Bindegewebe.

Auch die Sarkomentewicklung, die schließlich in den meisten dieser Blastome die Oberhand gewinnt, hält in ihren Ausgangsorten streng gesetzmäßige Lagebeziehungen zu dem Epithel der alveolär zusammengelagerten Adenomzysten, und zwar wird wieder die Vorstufe von dem vorher genauer wiedergegebenen, indifferenten Bindegewebe gebildet. In ihm sieht man an geeigneten Stellen im engsten Kontakt mit den Parenchymbezirken die Zellen zu intensiver Wucherung übergehen, die Kernbilder werden unregelmäßig, man stößt auf atypische Kernteilungsfiguren, und mit der schrankenlosen Ausbreitung in die Umgebung kommt das typische Spindelzellensarkom zur Geltung. In den betreffenden Tumoren richtet es sehr bald die gesamte epitheliale Struktur zu grunde. Hier und da tauchen noch zwischen den Sarkommassen einzelne Reste adenomatöser Epithelzüge auf. Neben der infiltrativen Ausbreitung findet, wie im makroskopischen Bilde gezeigt werden konnte, eine umschriebene Bildung von Sarkomknoten statt. Vereinzelt kommt es dann noch in dem Sarkomgewebe zu Knorpeldifferenzierung, unter den gleichen Erscheinungsformen, wie sie vorher in dem indifferenten Bindegewebe den Vorgang charakterisierten. Diese Befunde ließen mich daran denken, auch das letztere schon als sarkomatös anzusehen. Genaue Vergleiche veranlaßten mich aber zu einer differierenden Auffassung. Dazu bestimmte mich des weiteren die Wahrnehmung, daß verheerende Sarkomentwicklung, andererseits umfangreiche Knorpel- und Knochenbildung in den einzelnen Tumoren desselben Tieres sich gegenseitig ausschlossen. Der epitheliale Geschwulstanteil wurde aber in jedem Falle mit der Zeit aus dem Tumorgefüge ausgeschaltet. Die verschiedenen Entwicklungsstadien der Blastome bei der gleichen Hündin gaben in dieser Richtung genauen Aufschluß. Im Innern umfangreicherer Sarkommassen kam es häufig zu regressiven Veränderungen: Die Interzellulärsubstanz unterlag einer ausgesprochenen Verflüssigung, in deren Gefolge die Geschwulstzellen nekrotisch wurden.

Die Sarkomkomponente setzte in Lunge, Leber usw. zahllose Metastasen, unter deren deletärer Wirkung die Tiere schnell kachektisch wurden. Die Geschwulstherde boten hierbei ein ganz eigenartiges Bild. Während sie sich zu-

nächst als typische Spindelzellensarkome entwickelten, trat einheitlich frühzeitig, wo sie oft noch nicht Erbsengröße erreicht hatten, in ihren zentralen Partien eine Hyalinisierung ein mit Bildung breiter, aufgequollener, gewundener Balken einer homogenen, glasigen Substanz, zwischen denen spärliche Zellen eng zusammengedrückt waren. In der Peripherie war aber immer noch eine Schicht gut erhaltener Sarkomzellen, die offenbar die weitere Wucherung unterhielten.

Ich habe noch anzufügen, daß ich in einem der multiplen Tumoren an einer Stelle zugleich mit der Sarkomentwicklung eine Karzinogenese beobachteten konnte. In einem Zystenkomplex hatten in einigen Alveolen die Epithelien stark zu wuchern begonnen und drangen in Form des Carcinoma solidum in die Umgebung ein, so daß stellenweise sarkomatöse und karzinomatöse Zellbezirke untereinander geraten waren. Der Kontrast zwischen beiden Gewebsarten war ein sehr augenfälliger. Die geringe Verbreitung des Prozesses ließ erkennen, daß er sich noch in den ersten Stadien befand. In den anderen Tumoren ist er mir nicht mehr begegnet.

In den singulär auftretenden Blastomen entwickelte sich die myxomatöse, die knorpelige und knöcherne Komponente in demselben Werdegang wie in den multiplen Geschwülsten. Die erstere erfuhr sogar, entsprechend der großen Zystenausdehnung, in einigen Fällen eine derartige Ausbreitung, daß sie das ganze Bild beherrschte. Das Knorpel- und Knochengewebe blieb in der Mehrzahl der Tumoren ganz aus. Immerhin spielte es wieder bei anderen im Gewebsaufbau einen nicht unwesentlichen Faktor. Überwiegend handelte es sich aber um Knorpel. Knochenelemente bildeten sich nur vereinzelt.

Eine Sarkomentwicklung kam niemals zustande. Dagegen unterlagen weite Flächen der umfangreichen Bindegewebsmassen einer progressiven Hyalinisierung unter den schon oben beschriebenen Erscheinungen.

Ich bin damit am Ende der Charakterisierung dieser Mammablastome. Wenn wir sie nunmehr in ihrer Gesamtheit einer kritischen Erörterung unterziehen, so hat unsere Fragestellung nach zwei Richtungen zu gehen. Einmal stehen die ätiologischen Hinweise, die bei einem Teil der Tumoren sich deutlich geltend machten, zur Diskussion. Die andere Frage betrifft ihre biologische Sphäre, die im Laufe ihrer Entwicklung die verschiedensten Gewebs-elemente zeitigte. Ich will das letztere Moment zuerst in die Be-trachtung einführen, weil es uns, wie wir sehen werden, zwanglos den Ursachenkomplex des Ganzen eröffnet.

Um in medias res zu kommen: es handelt sich bei dem Auf-treten der myxomatösen, der knorpeligen und der knöchernen Geschwulstanteile um die alte Streitfrage: Metaplasie oder embryonale Keimversprengung. Die Anschauungen hierüber stehen sich

mehr denn je unvermittelt gegenüber, seitdem L u b a r s c h und W i l m s dem Problem eine Deutung in geradezu diametralem Sinne gegeben hatten. Auf die geschichtliche Entwicklung dieser Meinungsverschiedenheiten kann ich verzichten, da sie in der Literatur wiederholt dargelegt worden ist.

Wie liegen die Bedingungen in unseren Fällen? Zwei Kriterien sind es, die für die Beurteilung der Frage zur Verfügung stehen. Es sind einmal die ö r t l i c h e n B e z i e h u n g e n , die sich bei dem Auftreten der drei genannten Geschwulstkomponenten offensichtlich kundgeben. Ich konnte den Nachweis führen, wie nicht allein die myxomatöse Entwicklung des Bindegewebes sich im engsten Anschluß an das Epithel der Drüsenzysten vollzog — in dessen Gefolge sich dann das intrakanalikuläre Wachstum ausbildete —, sondern daß auch das Erscheinen der knorpligen und knöchernen Elemente an die gleichen regionären Gesetzmäßigkeiten gebunden war. Für die Myxompartien ist dieser Gestaltungsmodus wiederholt in der Literatur mitgeteilt worden, ohne daß man freilich die Konsequenzen daraus zog. Für die beiden anderen im Tumorgefüge auftauchenden Gewebsarten ergaben sich aber in meinem großen Material ausnahmslos die gleichen Merkmale, wenn man nur in zweifelhaften Fällen die betreffende Stelle in Serienschnitten verfolgte. Man konnte dann immer konstatieren, daß die Knorpel-, bzw. Knochenpartien zu dem Stützgerüst azinöser Zystenkomplexe gehörten. A u s i h m e n t w i k - k e l t e s i c h i m d i r e k t e n K o n t a c t m i t d e m E p i - t h e l j e n e s z e l l r e i c h e , i n d i f f e r e n t e G e w e b e , das das Vorstadium für die Knorpel- und Knochenbildung darstellte. Dieselbe blieb in den umfangreichen Bindegewebsmassen, die die singulären Blastome stellenweise ohne jede epitheliale Beimischung erfüllten, bezeichnenderweise aus.

Diese Erscheinungsformen lassen wohl keine andere Deutung zu, als daß hier vom adenomatösen Epithel aus sich Einflüsse geltend machen, unter deren Wirkung sich die Genese der Myxom-, indirekt auch die der Knorpel- und Knochenpartien vollzieht. Solche Erkenntnis ist mit der Annahme embryonal verlagerter Gewebskeime als Ausgangspunkte für diese Bildungen unvereinbar.

Aus Überlegungsgründen verbietet sich die Möglichkeit von selbst, denn wie sollten ontogenetisch ausgeschaltete Zellen gerade immer dorthin geraten, wo in einer späteren Lebensperiode sich adenomatöse Eipthelien zu alveolärer Struktur doch planlos im Organ zusammenfinden!

Im analogen Sinne spricht jenes Phänomen, wo wir aus sarkomatösen Massen, deren Genese erst im weiteren Verlauf des Tumorwachstums zuwege kam, sekundär Knorpelemente sich differenzieren sahen. Die ersten hatten bei ihrer schrankenlosen Wucherung das präexistierende Gewebe vollständig vernichtet und damit sicherlich auch eventuell gegebene embryonale Keime.

Das zweite Kriterium, das sich uns für die Beurteilung der drei Geschwulstkomponenten bietet, basiert auf den Vorgängen, die sich bei dem *m u l t i p l e n A u f t r e t e n d e r B l a s t o m e* in allen, bw. einem Teil der Brustdrüsen bei ein und demselben Tier abspielten. — Analoge Fälle sind übrigens in der Veterinärliteratur wiederholt verzeichnet worden (Fröhner, Eber u. a.). — Bei der einen Hündin, wo alle acht Drüsenkörper betroffen waren, hatten sich, während anfangs nur weiche Tumormassen vorhanden waren, nach und nach in sechs von ihnen steinharte Bildungen entwickelt, die schließlich in einer Mamma das gesamte Geschwulstparenchym ersetzten, während in zwei anderen rund die Hälfte des Blastoms diesen Gewebswechsel eingegangen war. In den beiden anderen Fällen multipler Tumoren lagen die analogen Verhältnisse vor. Das Tier, bei dem sechs Brustdrüsen affiziert waren, zeigte in diesen allen knorpelige, bzw. knöcherne Stellen, wenn auch hier in geringem Umfang. Die Hündin mit den fünf blastomatösen Drüsenkörpern wies in drei von ihnen die harten Geschwulstbestandteile auf, wobei ein Tumor allmählich wieder von diesen fast völlig erfüllt wurde. Aber auch in den singulären Tumoren hatten sich die knorpeligen, bzw. knöchernen Partien in räumlicher Trennung entfaltet, eben im Anschluß an die einzelnen Epithelzystenkomplexe, so daß ich in dem einen Blastom, das ich daraufhin genauer untersuchte, neun völlig isolierte Knorpel- und Knochenbildung konstatieren konnte. Das Myxomgewebe kam in seinem vielörtlichen Auftreten noch eklatanter zum Ausdruck, weil es sich viel reicher entwickelte wie die beiden anderen sekundären Geschwulstanteile.

Es hieße gewiß den Tatsachen Gewalt antun, wollte man diese Erscheinungsformen mit einer multiplen Keimversprengung zu erklären versuchen. Das Beweismaterial für die Unmöglichkeit solcher Annahme scheint mir ein eindeutiges zu sein. Zu den gleichen Ergebnissen gelangten wir bei unseren Betrachtungen über die gesetzmäßigen Lagebeziehungen der Myxom-, Knorpel- und Knochenbildungen zu dem adenomatösen Mammaparenchym. Das gilt wie für die multiplen Blastome, so auch für die singulär auftretenden, denn beide zeigen prinzipiell die gleiche Struktur, nur daß bei den ersteren die Heftigkeit des tumorbildenden Prozesses noch eine sarkomatöse Komponente in die Wege leitet.

Damit erhebt sich die Frage: Bietet das biologische Milieu dieser Tumoren Anhaltspunkte, die uns den Werdegang der drei Gewebskomponenten aus einem *metaplastischen* Prozeß verständlich machen. Als kritisches Moment tritt uns hier an erster Stelle wieder jener *regionäre Anschuß* entgegen, den die neoplastischen Bindegewebsformationen bei ihrer Entwicklung aus dem Stützgerüst an dem blastomatösen Drüsenepithel finden. Der Reiz, der sich damit, wie ich oben ausführte, ganz offensichtlich von der epithelialen Tumorkomponente herleitet, realisiert die auslösenden Faktoren, die für die Annahme einer Gewebsumbildung Voraussetzung sind, soll nicht das Ganze reine Hypothese bleiben. Stoffliche Strukturveränderungen der Zelle, wie sie hier dem Transformismus zugrunde liegen, bedürfen ja doch immer einer chemischen Außenkomponente zu ihrer Aktivierung, eines Körpers, der sich der Zelle aus ihrer Umgebung bietet. Dieser gestaltende Einfluß des Epithels auf das Bindegewebssystem eröffnet sich hier um so eher unserer Einsicht, als schon normaliter das Mammaparenchym sich bei seinen Entwicklungsvorgängen in der Organogenese durch seine formative Wirkung auf das Stützgewebe charakterisiert. Wir finden also lediglich die Betätigung einer schon Entwicklungsgeschichtlich gegebenen Eigenschaft, nur daß sie hier infolge Abartung des Epithels auch selbst eine Abartung erfährt.

An zweiter Stelle beobachten wir, daß das Resultat dieser Wirkungsweise zunächst ein durchaus unreifes Gewebe darstellt. Die myxomatösen Partien bieten ganz das Bild jener von den Embryologen als Gallertgewebe bezeichneten primi-

tiven Form von Bindegewebe. An anderen Orten zeigt die Nachbarschaft des Epithels ein zellreiches, an den Zellformen sich ganz offensichtlich als indifferent charakterisierendes Bindegewebe, das weiterhin Knochenbälkchen wie Knorpel in allmählichem Übergang zu diesen umgibt und schließlich auch, worauf ich noch des näheren eingehen werde, die Sarkomelemente aus sich heraus entwickelt. Es ist demnach unter dem Einfluß des Epithels eine Entdifferenzierung im benachbarten Bindegewebe vor sich gegangen, die ihm, wie zu erwarten, auch die embryonalen Bildungspotenzen zurückgegeben hat. Es bringt da dem Verständnis keine Schwierigkeiten, wenn das indifferente Gewebe hier Knorpel, dort Knochen ausbildet, denn es ist ontogenetisch mit chondro-, bzw. osteoplastischen Qualitäten begabt. Diese progressive Entwicklung ist also eine sekundäre Folge der Entdifferenzierung, und diese allein ist auf den epithelialen Einfluß zurückzuführen. Für die Tatsache des Entdifferenzungsphänomens werden sich auch noch in anderem Zusammenhang die positiven Belege ergeben. Auch seine Erklärung wird uns dort noch eingehender beschäftigen.

Ihre Ergänzung findet diese entwicklungsgeschichtliche Auffassung jener Gestaltungsvorgänge durch das gleichzeitige Auftreten der Sarkomkomponente in den drei Fällen multipler Geschwulstbildung, wo also der blastomatöse Prozeß eine besondere Intensität an den Tag legte. Das Sarkom ist von jeher als unreifes Bindegewebe angesehen worden. Da es sich von den gleichen, indifferenten Zellmassen herleitet wie die Knorpel- und Knochen-elemente, so erfährt deren Bildungsweise in ihrem embryonalen Charakter, so wie ich ihn vorher begründet hatte, durch die Sarkomgenese eine weitere Bestätigung. Wie eng in der Tat diese Prozesse sich organisch aneinanderschließen, bezeugen uns die Stellen, wo das Sarkom wieder chondroides Gewebe in seinem Gefüge differenziert.

Für die Sarkomgenese haben die gleichen Bewismomente Geltung, wie für die drei anderen Bindegewebssvarietäten: daß sie nicht auf einen embryonal ausgeschalteten Mesenchymkeim zurück geführt werden kann. Sowohl die gesetzmäßige regionäre Beschränkung der beginnenden malignen Entartung auf die Nachbarschaft des ade-

nomatös gewucherten Epithels, wie die multiple Entwicklung des sarkomatösen Geschwulstanteils in der *Mehrzahl* der Brustdrüsen desselben Tieres, lassen nur die Auffassung zu, daß die Sarkomzellen hier von *a u s d i f f e r e n z i e r t e m, o r g a n i s c h e i n g e f ü g t e n* Bindegewebe ihren Ursprung nahmen. Die adenomatösen Epithelien haben offenbar auf die benachbarten Fibroblasten einen organischen Reiz ausgeübt, durch den sie einmal die Rückkehr der Mesenchymelemente zum embryonalen Zelltypus und weiterhin deren schrankenlose Wucherung in die Wege leiteten. Zugleich bot sich uns das Mittelglied in jenen aus der Entdifferenzierung hervorgegangenen indifferenten Zellmassen, die auch der Knorpel- und Knochenentwicklung zugrunde lagen, und die eben schließlich mit ihrer proliferativen Entartung die Sarkomgenese bewirkten. Der letzte Beweis für die Richtigkeit dieser Erklärung der Sarkomkomponente wird sich noch im Rahmen der Gesamtdeutung der vorliegenden blastomatösen Prozesse ergeben.

Der Vorgang der sekundären Sarkomausbildung steht in der Onkologie nicht allein da. Von Ehrlich, in der Folge auch von anderer Seite sind Mäuse- und Rattentumoren beschrieben worden, die im Laufe der Impfgenerationen eine Sarkomkomponente entwickelten. Nur handelte es sich hier um Karzinome. Den Ursachenkomplex der Erscheinung erklärten die Autoren, die hierzu Stellung nahmen, in demselben Sinne, wie es oben geschah. Ehrlich war es, der den Gedanken der von dem epithelialen Einfluß abhängigen Sarkomgenese aus dem Stützgerüst des Karzinoms heraus zuerst ausgesprochen hatte. Doch fanden diese Anschauungen in der Literatur energischen Widerspruch. So lehnte Borsig die Möglichkeit, daß sich ausdifferenziertes Bindegewebe in unreifes Sarkomgewebe verwandeln könnte, direkt ab. Die Autoren äußerten sich dahin, daß man in den Tumorfällen mit nachträglicher Sarkombildung immer auf einen aberrierten Keim zurückgreifen müsse.

Die schlüssigen Beweise für die Unhaltbarkeit dieser These haben die Mammblastome des Hundes erbracht. Es ließ sich zeigen, wie die *Sarkomgenese* hier mit einer embryonalen Keimversprengung ganz unvereinbar ist. Dabei ergab sich das interessante Resultat, daß nicht allein bösartige Karzinomzellen jene maligne Beeinflussung auf

Fibroblasten mit dem Ausgang in sarkomatöse Entartung bewirken können, sondern auch benigne Adenomepithelien. Diese Erkenntnis sind wir gewiß berechtigt auch für die genetische Auffassung der *A d e n o s a r k o m a* allgemein in Anspruch zu nehmen; für das *C a r c i n o m a s a r c o m a t o d e s* wird die gleiche Betrachtungsweise am Platze sein, nachdem wir bei den vorliegenden Blastomen so gesicherte Einblicke in diese Prozesse gewannen.

Die bedeutsamste Bestätigung der Sarkomentwicklung aus ausdifferenziertem Bindegewebe bringt die *M e l a n o s a r k o m a - t o s e d e r S c h i m m e l p f e r d e*. In meiner hierüber in Virch. Arch. Bd. 198 erschienenen Arbeit berichtete ich, wie hier der erste Schritt mit der Melaninproduktion in normalen, organisch reite eingefügten Fibroblasten getan wird. Der Prozeß setzt vielfältig an gewissen Prädilektionsstellen ein und betrifft zunächst immer nur die Bindegewebsszellen in direkter Nachbarschaft der Schweißdrüsen. Im Anschluß an den zellartfremden Pigmentstoffwechsel kommt es dann in den Zellen zur malignen Entartung, womit die Melanosarkomatose durchgeführt ist.

Wenn wir einen Überblick über die mannigfachen Bindegewebsvarianten des Tumorbildes anstellen, so erkennen wir, daß sie sich einheitlich in den Rahmen organischer Gestaltungsvorgänge des Mesenchymsystems einfügen: Die Einleitung für das Ganze ist mit der Entdifferenzierung des Bindegewebes gegeben, die in Anbetracht der nachbarlichen Korrelationen sichtlich auf die Einwirkungen des adenomatösen Epithels zu beziehen ist. Mit der Rückkehr in den embryonalen, bzw. indifferenten Zustand ist dem Bindegewebe die Möglichkeit gegeben, nunmehr wieder die verschiedenen Differenzierungsfähigkeiten der embryonalen Ausgangselemente zu entfalten. In der Tat sehen wir diese Entwicklungsgeschichtlich gegebenen Kräfte in der Knorpel- und Knochenbildung aktiviert werden, die sich aufs engste an die physiologische Produktion von Knorpel und Knochen anlehnt. Eine Differenz besteht nur in der Verteilung der Knochenkörperchen, die hier in unregelmäßigen Zwischenräumen gelagert sind. Von den beiden anderen neoplastischen Geschwulstanteilen bedeutet die myxomatöse Komponente an sich ein unreifes Gewebe, das Sarkom erfährt

als solches eine proliferative Destruktion. Daß das letztere aber trotzdem der organoiden Entwicklungsmöglichkeiten nicht verlustig gegangen ist, beweist jene Chondromentstehung aus dem Sarkomgewebe heraus. Zugleich offenbart sich damit auch wieder der organoide Bildungsmechanismus der Sarkombiologie, die ontogenetische Reaktionsweisen aktivierte.

Es sind also vier Bildungspotenzen der aus der Entdifferenzierung hervorgegangenen indifferenten Zellmassen in Aktion getreten, so daß wir diesen Teil der Tumorentwicklung in der histologischen Divergenz der zellulären Komponenten als histogenetisch einheitlich vor uns sehen. Durch daß diese Vorgänge die Rückkehr der Bindegewebslemente zum embryonalen Typus zum Ausgang nehmen, erhalten sie alle eine gemeinsame kausale Verknüpfung. In diesem Sinne erscheint der ganze Prozeß als eine Umwandlung, eine echte Metaplasie. Die Wilms-sche, bzw. Borthsche Keimverlagerungstheorie hat der Deutung der Myxom-, Chondrom-, Osteomkomponente der Mammablastome des Hundes, ebenso wie der sekundären Sarkomentwicklung, keine Basis geben können. Die Vermutung liegt nahe, daß unter diesen Umständen auch die Mischtumoren analoger Bindegewebsstruktur in anderen Organen in dem Werdegang dieses Geschwulstanteils den gleichen ursächlichen Wirkungen unterlegen haben.

Dem Problem der Metaplasie begegnen wir dann noch in der biologischen Sphäre der epithelialen Tumorkomponente unserer Mammablastome. In der Gruppe, wo diese das Bild des Tumorgefuges allein beherrschte, der Bindegewebsanteil ganz zurücktrat, ging in dem einen Falle der papillifere Zystokarzinotypus an einigen Stellen zu einem Wachstumsmodus in soliden Epithelnestern, Epithelsträngen über. Es ließ sich der Nachweis führen, daß grade diese Bildungen, die histologisch einen exquisit karzinomatösen Charakter boten, in ihrem Verlauf typisches Plattenepithel entwickelten, das schließlich neben einer ganz differierenden Hämatoxylinfärbung auch die Kriterien der rifförmigen Interzellulärbrücken und der Verhornung aufwies. Ich konnte darlegen, daß ein genetischer Zusammenhang mit der Haut auszuschalten war: Der kankroide Prozeß war erst im Beginn der Entwicklung, er nahm die Mitte des Tumors ein, die Haut ließ trotz umfang-

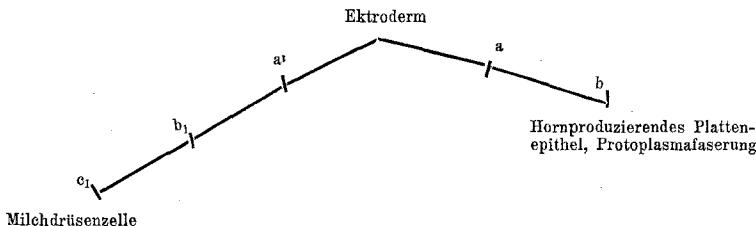
reichster histologischer Prüfung keine Wucherungsvorgänge erkennen. Es bleibt demnach keine andere Erklärung als die, daß sich die karzinomatösen Drüsenepithelien in epidermoidale Elemente verwandelt haben. Die organoide Betrachtungsweise macht uns diesen Vorgang wieder sofort verständlich. Die Milchdrüsenzellen sind entwicklungsgeschichtlich Abkömmlinge des Hautepithels. Bei so engen histogenetischen Beziehungen bedarf es nur einer Entdifferenzierung, um ihnen mit den Bildungspotenzen, die ihnen embryonal zukommen, die für hornproduzierende Ektodermelemente charakteristische morphologische wie physiologische Ausgestaltung zurückzugeben. Es würde also gleich den vorher erörterten metaplastischen Vorgängen im Mesenchymsystem auch im epithelialen Geschwulstanteil eine weitgehende Metaplasie der Tumorelemente ablaufen.

Es erhebt sich die Frage, welche Anhaltspunkte bieten sich uns, die solche Rückkehr weitgehend spezialisierter Epitheliien in einen indifferenten Zustand kausal begründet erscheinen lassen. Die ätiologische Betrachtung der Mammablastome wird uns zeigen, wie eine Abartung der Zellfunktion jenen Mechanismus auslöst, der der blastomatösen Zellentartung, der tumormäßigen Zellwucherung zugrunde liegt. Wo also diese Proliferation in ihren Ursachen sich aus dem funktionellen, für jede Gewebsart streng spezifisch entwickelten Zelleben herleitet, so werden von der tiefgreifenden Änderung, die die chemische Organisation der Zelle hierbei erfährt, grade jene stofflichen Zellkomponenten betroffen, die im Laufe der chemischen Synthese des werdenden Organismus mit ihrem Eintreten in den Stoffwechsel bestimmter Zellgattungen — deren Höherdifferenzierung als funktionell weitgehend spezialisierte Elemente bewirkten¹⁾. Fallen diese Kräfte

¹⁾ Wir können uns jene chemische Differenzierung einzelner Zellen, bzw. Zellkomplexe der Keimblätter, die in den frühen Stadien der Ontogenese den Beginn ihres organotypen Wachstums auslöst, zeitlich nur in einem allmählichen Ablauf vorstellen und nicht in der Weise, daß etwa der chemische Wechsel der zellulären Molekularstruktur sich plötzlich vollziehen könnte. Es müssen ja doch immer eine Anzahl stofflicher Komponenten sein, die sich mit der weitgehenden Spezialisierung des Zellchemismus diesem neu eingliedern. Für die Differenzierungspotenzen der Ektodermelemente zu Milchdrüsenzellen und verhornten Platten-

hierbei ganz aus — was besonders da leicht möglich erscheint, wo, wie im vorliegenden Falle, die Epithelien mit der karzinomatösen Entartung eine weitgehende chemische Destruktion erlitten haben —, so ist es ein theoretisches Erfordernis, daß die Zellen nunmehr zum indifferenten, also embryonalen Typus zurückkehren. In der Tat blieb, wie wir sahen, bei der Proliferation der karzinomatösen Milchdrüsenepithelien auch die morphologische Kontinuität in Zellform wie Wachstumsmodus nicht gewahrt, entsprechend den in der ganzen Organogenese gültigen

epithelien würde sich dieser Prozeß in folgenden Linien festlegen lassen:



Hierbei sind a, b, c die einzelnen Etappen fortschreitender Entwicklung. Sie werden bei dem Werdegang der Milchdrüsenzellen entsprechend der komplizierten funktionellen Einstellung derselben an Zahl die Bildungsstufen der Ektodermelemente mit dem Ausgang in die funktionell weit niedriger differenzierten, verhornten Plattenepithelien übertreffen. Aus diesem Schema läßt sich ohne weiteres ablesen, daß eine Metaplasie von Milchdrüsenzellen in verhornte Plattenepithelien nur über den Weg der völligen chemischen Entdifferenzierung zu Ektodermelementen, dem Ausgangspunkt beider Entwicklungsrichtungen, möglich ist. Ein Transformismus etwa von dem chemisch differenzierten Stadium b_1 zur hornproduzierenden Zelle ist stofflich undenkbar, da die verhornten Elemente ihrer Molekularstruktur dann noch chemische Komponenten — hier solche für die Milchsekretion — eingefügt hätten, die für ihre neue Funktion unverwertbar sind. Sie müßten das so komplizierte Getriebe des spezifischen Zellchemismus auf das folgenschwerste stören. Diese Überlegungen, meine ich, veranschaulichen uns eindeutig, wie für eine echte Metaplasie eine Entdifferenzierung der Zelle eine conditio sine qua non ist. Das analoge Schema ergibt sich für die Metaplasie im Bindegewebe. Ich habe es des weiteren demonstrieren können in meiner Arbeit: „Über die Genese der — pathologisch sich bildenden — intralobulären epithelialen Gallenkapillaren“, Virch. Arch. Bd. 197, wo die Leberzellen entdifferenziert werden und sich weiterhin zu epithelialen Gallenkapillaren, die andere Entwicklungsrichtung der embryonalen Leberzylinder, formieren.

festen Beziehungen zwischen Funktion und Form der Zellen. Ersichtlich sind diese aber damit wieder bildungsfähig geworden, wie das entdifferenzierte Bindegewebe. Sie können ihre funktionellen wie morphogenetischen Potenzen wieder entfalten, die nunmehr in einer anderen Entwicklungsrichtung sich geltend machen werden, da die gestaltenden Faktoren ihrer ursprünglichen Differenzierung ausgeschaltet sind. So sehen wir aus den rückgebildeten Milchdrüsenzellen verhorrende Ektodermepithelien werden, die sich bezeichnenderweise entsprechend ihrem geänderten Chemismus mit Weigerts Hämatoxylin nicht mehr blau wie ihre Ausgangselemente, sondern in scharfem Kontrast grüngelb färbten.

In dem gleichen Sinne ist auch jener Reiz zu verstehen, der sich, wie oben dargelegt, von dem Adenomepithel entdifferenzierend auf das anliegende Bindegewebe geltend machte. Er bewirkte die Überführung desselben in den embryonalen Zustand und ermöglichte damit die weitere metaplastische Umwandlung. Histogenetisch, auf der Basis der Entwicklungsgeschichte, läßt sich dieser Vorgang wieder nur so erklären, daß die Mesenchymelemente unter dem biologischen Einfluß der benachbarten, chemisch abgearteten Drüsenzellen jener chemischen Komponente verlustig gingen, die sonst ihren Charakter als ausgereifte Bindegewebsszellen gewährleistete.

Diese Überlegungen eröffnen zugleich ein intimes Verständnis für das Wesen der Metaplasie im allgemeinen. Wenn wir sahen, daß der Umwandlung des Zellcharakters zunächst immer eine Rückkehr zum indifferenten Typus vorausging, ehe eine anderweitige Differenzierung erfolgte, so weisen die Erscheinungen offensichtlich darauf hin, daß diese Vorgänge die Prinzipien des ontogenetischen Gestaltungsmodus folgerichtig beibehalten. Wie nun bei diesem die Zellarten der einzelnen Keimblätter nur Bildungen sui generis produzieren, so werden wir auch annehmen müssen, daß diese spezifische Funktionsenergie der einzelnen Gewebsysteme bei der Metaplasie gewahrt bleibt: daß bei dem streng ontogenetischen Charakter des Erscheinungskomplexes keine Epithelzellen in Bindegewebsszellen, Ektodermelemente funktionell nicht in Entodermelemente übergehen können. Die Labilität des Zellcharakters unter der Wirkung formativer Reize beschränkt sich auf das Entwick-

lungsgebiet der betreffenden Zellart. Eine Abweichung von diesem Prinzip läßt nur der Zelltransformismus erkennen, wie er sich bisweilen in bösartigen Epithel tumoren abspielt. Es sind das die von Lubarsch mitgeteilten Fälle, wo in einer Lungenmetastase eines Zylinderepithelkrebses des Magens, ferner in karzinomatösen Wucherungen des Gallenblasenepithels Plattenepithelinseln mit Interzellularbrücken und Verhornung auftraten, wo umgekehrt in Hautkrebsen, z. B. an der Lippe, sich Alveolen zylindrischer, schleimproduzierender Epithelien gebildet hatten. Bezeichnenderweise handelte es sich hier aber immer um einen karzinomatösen Prozeß, bei dem es im Sinne der oben gegebenen Erklärung der Metaplasie des Milchdrüsengewebes leicht verständlich erscheint, daß der spezifische Zellchemismus eine so tiefgreifende Destruktion erfährt, daß in seiner Molekularstruktur schließlich auch jene chemischen Komponenten ausgeschaltet werden, die Ektoderm- und Entodermepithelien in ihrer chemischen Organisation scheiden. Die beiden Elemente werden in ihren Bildungspotenzen um so eher in ein Wechselverhältnis eintreten können, als es sich in beiden Fällen um Epithelien handelt. Aber bezeichnenderweise bieten die Möglichkeit hierzu immer nur karzinomatöse Vorgänge. Dagegen würde der Transformismus einer Epithelzelle in eine Bindegewebszelle ontogenetisch nicht verständlich erscheinen. Wenn Lubarsch die Umwandlung von Serosa- und Gefäßendothel in zylindrische, verschleimende Zellen beobachtete, so handelte es sich wohl bei dieser Verschleimung um einen degenerativen Prozeß, aber keine sekretorische Leistung bei Wahrung der Zellvitalität. Und dann fehlte hier das bedeutsamste Kriterium, die alveolare Anordnung, wie sie vorhin in den Hautkrebsen zum Ausdruck kam.

An dem Phänomen der Entdifferenzierung ausgereifter, funktionell spezialisierter Zellen wird nach diesen Ergebnissen nicht mehr zu zweifeln sein. Dabei hat sich gezeigt, daß die Anschauung Lubarschs, eine pathologische Entdifferenzierung führe immer zum Untergang der Zellen durch Degeneration oder Atrophie, nicht allgemein zutrifft. Wir haben im Gegenteil gesehen, daß an die Rückbildung sich erneut eine chemische, funktionelle Differenzierung in anderer Richtung

anschloß, daß eine Metaplasie des Zellcharakters überhaupt nur unter der Voraussetzung einer Entdifferenzierung in Erscheinung trat. — Über eine anderweitige instruktive Veranschaulichung der Aktivierung dieses Rückbildungsmechanismus durch chemische Reize konnte ich in meiner Gallenkapillararbeit, Virch. Arch. Bd. 197, berichten. Es ließ sich hier der Nachweis führen, daß unter der Wirkung der Stoffwechselsphäre von Aspergillusherden, die die betroffenen Lebern an einigen Stellen durchsetzten, in voller Integrität befindliche Leberzellen in ganzen Verbänden entdifferenziert und in Gallengangselemente übergeführt wurden, die nunmehr selbständige epitheliale Gallenkapillaren innerhalb der Leberläppchen formierten. Der Prozeß setzte überall von deren peripherischen Winkelstellen aus ein, also im Anschluß an das interlobuläre, wie ich betone, nicht wuchernde Bindegewebe: Mittels der Lymphbahnen desselben wurde jener chemische Reiz in der weiten Umgebung der Pilzherde verbreitet, deren Biologie ihn zeigte. In vorgesetzten Stadien des Prozesses wurden ganze Leberläppchen von dem trabekulären Gefüge der aus der Umwandlung der Leberzellbalken hervorgegangenen Epithelkanälchen ersetzt.

Für die metaplastische Kankroidbildung, wie wir sie bei dem einen Mammatumor beobachteten, bietet die Literatur einen analogen Fall, der freilich von dem Autor in anderem Sinne gedeutet wurde. Der schon früher einmal erwähnte Rattentumor von Lewin, der ursprünglich ein reines Adenokarzinom darstellte, entwickelte bei subkutaner Verimpfung in dritter Generation einen Konkroidanteil, bei intraperitonealer Applikation dagegen erst in siebenter Generation. Da die Art der Impfung hier offensichtlich eine Rolle spielte, nahm Lewin schließlich an, daß das injizierte Krebsgewebe bei seiner subkutanen Verimpfung die Epidermiszellen zu karzinomatöser Wucherung angeregt hatte. Traf dies in der Tat das Richtige, dann war es sehr auffallend, warum nun nicht gleich auch in der vierten Generation bei intraperitonealer Impfung sich gleichfalls Kankroid bildete: Der Impfkeim war doch mit dem Material der dritten Generation gegeben. Viel mehr hat die Auffassung für sich, daß sich aus den karzinomatösen Drüsenzellen die verhornten Plattenepithelien durch

Umwandlung in der oben erörterten Art gebildet haben, wofür unter dem Stoffwechselmilieu der Haut sicher bessere, günstigere Außenfaktoren — denn solche müssen natürlich an der metaplastischen chemischen Umbildung auch beteiligt sein — gegeben sind, als in der gewebsartfremden, peritonäalen Umgebung. In der Tat erfolgt ja hier auch das Auftreten der epidermoidalen Elemente viel später. Dazu kommt, daß Lewin bei dem Auftauchen des Kankroids in dritter Generation einen Zusammenhang mit der Haut nicht nachzuweisen vermochte. Und schließlich gewinnt der Lewin'sche Fall nunmehr noch seinen Rückhalt an der in unserem Mammatumor nachgewiesenen Epithelmetaplasie.

Wie im Bindegewebe fanden wir also auch im epithelialen Geschwulstanteil Erscheinungsformen, die sich weitgehend in den Rahmen organogener Gestaltungsvorgänge der Ontogenese einfügten. Es wird die weitere Aufgabe sein, diese organoïden Prozesse als Teilerscheinung der Tumorenentwicklung an sich — einem Verständnis zugänglich zu machen.

Wenn wir diesen ätiologischen Fragen bei der Deutung der Mammatome nachkommen, so bieten uns die drei Fälle multipler Geschwulstbildung in allen bzw. einer größeren Anzahl von Milchdrüsen desselben Tieres ganz bedeutsame Anhaltspunkte. Wir sahen übereinstimmend den blastomatösen Prozeß im Anschluß an die Menstruationsperiode entstehen, wobei die beiden Hündinnen, die belegt worden waren, nicht konzipiert hatten. Es ist das bei Hunden ein außerordentlich seltenes Vorkommnis und Beweis genug, daß die Sexualsphäre der Tiere in ihrer Biologie irgendwie beeinträchtigt war. Da bei der Menstruation eine Wechselwirkung auf die Milchdrüsen stattfindet, so dürfen wir annehmen, daß die letzteren auch von Störungen im Stoffwechsel des Genitalapparates in Mitleidenschaft gezogen werden. Dazu kommt, daß die Tiere während der Menstruation in der Biologie ihrer Sexualsphäre eine außerordentliche Steigerung der organischen Vorgänge erfahren: der Begattungstrieb stellt sich nur alle halben Jahre bei ihnen ein. Unter diesen Umständen drängt sich einem gradezu die Annahme auf, daß die multiple Tumorentwicklung in den Milchdrüsen, wie sie obendrein in drei Fällen sich ganz gleichartig

einstellte, zu jener gesteigerten, bzw. gestörten Biologie in der Sexualsphäre in einem kausalen Abhängigkeitsverhältnis steht.

Einen instruktiven Einblick in die Korrelationen zwischen Ovulation und Biologie der Mammae gibt auch die Tatsache, daß das schnelle Wachstum der Brustdrüsen, wie es zu Beginn der Pubertät stattfindet, durch Exstirpation der Ovarien vollständig hintangehalten wird (Starling¹). In analoger Richtung hat sich gezeigt, daß die Kastration auf den Brustkrebs einen ganz wesentlichen therapeutischen Einfluß ausübt (Cahen²). Ich möchte schon hier die Cahensche Arbeit dahin ergänzen, daß diese Wirkung, wie aus der von dem Autor beigegebenen Statistik hervorgeht, nur bei Frauen zutage getreten ist, bei denen die Menses noch vorhanden waren, daß aber die Operation versagte, wo die Patientinnen sich offenbar schon in der Menopause befanden (Altersangaben). Einen Anhaltspunkt für die Bedeutung der Ovarialtätigkeit für die Brustdrüse und deren krebsige Entartung bietet auch der von Pearce Gould³) beobachtete und in allen Phasen einwandsfrei konstatierte Fall, wo bei einer Frau ein Mammakarzinom nach der Operation rezidierte, schließlich aber spontan verschwand, als bei der Patientin sich die Menopause einstellte.

Diese Vorstellungen werden realisiert durch die Befunde, die sich in den blastomatösen Organen der Hündinnen ergaben. Während sie zu einem großen Teil das Bild weit vorgesetzten Tumorwachstums boten, so daß über dessen Beginn nichts mehr auszusagen war, sah man an anderen Stellen in normaler Konfiguration befindliche Drüsengläppchen dem geschwulstbildenden Prozeß anheimfallen, indem ihre Epithelien proliferierten und unter Abschnürung der gewucherten Drüsenschläuche zu Zystenbildung übergingen. Von diesen initialen Wachstumsstadien waren dann alle Übergänge bis zu dem voll entwickelten Tumorgefüge zu ver-

¹) Starling, Die chemische Koordination der Körpertätigkeiten. Verhandlungen der Naturforscherversammlung zu Stuttgart, 1906.

²) Cahen, Über die Bedeutung der Kastration in der Behandlung des Mammakarzinoms. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 99.

³) Gould, A case of spontaneous disappearance of secondary cancerous growths. Clinical society's Transactions, Bd. 30.

folgen. Der Ausgangsort des blastomatösen Prozesses machte sich also ganz eindeutig geltend. In den im Beginn der atypischen Sprossung stehenden Azini kam nun ausnahmslos eine ganz charakteristische Sekretion zum Ausdruck. Der Zelleib zahlreicher Epithelien war, oft bevor sich eine Wucherung eingestellt hatte, erfüllt von granulaartigen Gebilden, die sich vornehmlich durch ihre dichtere Beschaffenheit, also dunklere, ausgesprochen bräunliche Farbe in dem Protoplasma differenzierten, und die identisch waren mit jenem Sekret, das sich in späteren Entwicklungsstadien auch in den Epithelien und im Binnenraum der adenomatösen Zysten vorfand. Die Drüsenzellen waren also in atypischer Funktion begriffen, der sich zeitlich alsbald dieblastomatöse Entartung der Elemente anschloß. Die gestörte Biologie, die wir oben auf Grund der Begleiterscheinungen der Tumorenentwicklung in der Sexualsphäre annehmen mußten, offenbarte sich hier morphologisch.

Faßt man diese verschiedenen Dinge zusammen, so sind sie, meine ich, einer gemeinsamen Erklärung nur unter der Annahme zugänglich, daß die Ursachen der multiplen Tumorbildung in dem gesamten System der Milchdrüsen direkte Beziehungen zu einem die Sexualsphäre erfüllenden, atypischen organogenen Reize halten. In derselben Weise, wie ein solcher physiologisch zur Zeit der Pubertät und Gravidität die Milchdrüsen funktionell beeinflußt und in ihnen — sichtlich unter der Wirkung dieser funktionellen Einstellung der Epithelien — die im Laufe der Entwicklung latent gewordene Fortpflanzungsenergie der Zellen wieder in eine kinetische Form umsetzt, so geschieht dies hier offenbar bei dem blastomatösen Wachstum in analoger Weise unter der Abänderung der ontogenetisch in bestimmter Richtung eingestellten chemischen Organisation der Zelle, der chemischen Anaplasie, wie wir sie in der atypischen Sekretion morphologisch veranschaulicht fanden. Hier wie dort handelt es sich um einen neu auftretenden funktionellen Reiz im Zellchemismus, hier wie dort ergibt sich infolgedessen die gleiche Wirkung: die Mobilisierung organbildender Tätigkeit. Des anderen ist es bei den in der Ontogenese allgemein gültigen festen Beziehungen zwischen Funktion und Form leicht verständlich, daß hier mit der

Abartung des biologischen Zellmilieus, wie sie in der initialen atypischen Sekretion ihren Ausdruck fand, der Effekt: die bei der Zellvermehrung einsetzende formative Tätigkeit — in der adenomatösen Umbildung gleichfalls atypische Wege geht.

In beiden Fällen sehen wir also funktionelle Einstellung — typische wie atypische — und Wachstum des Organs Hand in Hand gehen, ein Entwicklungsprinzip, das der gesamten Organogenese in der Organbildungsperiode früher Embryonalzeit, in dem selbständigen organotypen Wachstum einzelner Zellkomplexe der Keimblätter sein Gepräge gibt. Das scheint mir darauf hinzuweisen, daß die stofflichen Elemente der spezifischen Zellfunktion tief im biologischen Zelleben wurzeln, gewissermaßen einem Zentrum der zellulären Molekularstruktur angegliedert sind und damit offenbar auch in Beziehung stehen zur chemischen Konstitution der lebendigen Substanz, die der Zellproliferation vorsteht. Wie eng in der Tat diese beiden Faktoren, der funktionelle und der proliferative Leistungskern der Zelle, liegen sind, beweisen die Vorgänge der echten Metaplasie, wie sie von Lubarsch beschrieben worden sind, und wie sie auch in meinen Mammatumoren in großem Maßstab sich geltend machten. Die pathologische Entdifferenzierung und nachfolgende Umwandlung in andere Zellcharaktere ist hier immer an eine Zellteilung geknüpft. Im ruhenden Zellgewebe bleibt der Transformismus aus. Aus alledem ersehen wir, daß jeder erneute chemische Wechsel in der spezifischen Zellstruktur — spezifisch bedeutet hier stets die jeweilige Funktion der Zelle, die sie dem Organismus zu erfüllen hat — auch die kinetischen Potenzen der Zelle aktiviert. Vollzieht sich der Wechsel im Sinne einer Abartung, einer chemischen Entgleisung der für jede Gewebsart streng spezifisch entwickelten Zellfunktion, wie unsere Fälle zeigen, so wird damit eine selbständige Wucherung der Zellen mit Ausgang in atypisches, blastomatöses Wachstum ausgelöst.

Nimmt die funktionelle Destruktion im Zelleben einen größeren Umfang an, so erscheint es in dem gegebenen Gedankengang nur als eine natürliche Konsequenz, wenn nunmehr auch der Proliferationsmechanismus mit der Intensität der ihn auslösenden Ursachen: der potenzierten Störung in der Mole-

kularstruktur der spezifischen Zellorganisation,—eine gesteigerte Tätigkeit entfaltet. So vollzog sich der Übergang des adenomatösen in den karzinomatösen Typus charakteristischerweise grade in jener Tumorgruppe, wo der epithelialen Geschwulstanteil schon in seinen adenomatosen, also gutartigen organoiden Bildungsvorgängen eine besondere Vehemenz an den Tag legte, sichtlich eine Causa praedisponens für eine weitere, nunmehr maligne blastomatöse Entartung. In analoger Weise kam es da, wo bei dem Tumorwachstum sich das Bindegewebssystem atypisch umfangreicher ontogenetischer Wirkungsweise — sekundäre Bildung von Knorpel, Knochen, Schleimgewebe — betätigte, zur sekundären Sarkom-entwicklung. Es erscheint ohne weiteres verständlich, daß der Chemismus der atypischen Zelltätigkeit da, wo er bei lebhaftem blastomatösen Bildungsprozeß besonders stark in Anspruch genommen wird, auch der Gefahr ausgesetzt ist, sich in seiner Atypie noch weiter von der chemischen Organisation des ursprünglichen Zellcharakters zu entfernen. Setzt diese Störung von vornherein mit großer Intensität ein, so haben wir sofort die maximale Aktivierung des Proliferationsmechanismus der Zelle, d. h. die maligne Wucherung. Und des weiteren erklärt sich in diesem Sinne die Tatsache, daß die weitgehende Epithelmetaplasie, wie wir sie oben kennen lernten: die völlige Entdifferenzierung, die den Austausch von Ektoderm- und Entodermcharakter ermöglichte, stets an karzinomatös entartete Elemente gebunden war. Es beweist, daß die Karzinomzelle speziell funktionell viel weiter destruiert ist, wie die Adenomzelle, und demzufolge artet sie, wie wir in der Onkologie überall beobachteten, in ihrer formativen Tätigkeit von dem Gewebstypus des Ausgangsorgans auch viel erheblicher ab, wie die letztere. Ferner ersehen wir daraus, wie tief derblastomatöse Wachstumsprozeß, sei er nun gutartig oder bösartig, in seinem Wesen in dem chemischen Aufbau des Zellcharakters wurzelt.

Eine instruktive Ergänzung dieses Wirkungsmodus bietet die Melanosisarkomgenese bei den Schimmel pferden. Ich konnte hier zeigen — Virch. Arch. Bd. 198 —, wie das Primum movens, der Wachstumsimpuls, der die normalen, ausgereiften

Fibroblasten zu tumormäßiger Wucherung anregte, in dem **zellartfremden Melaninstoffwechsel** bedingt war, daß dieser gleichfalls die sekundär auftretende Melanokarzinomatose der Faszikulataepithelien der Nebennierenrinde bewirkte¹⁾). Andererseits unterlagen die Schweißdrüsenzellen, die als Abkömmlinge der Epidermisepithelien Entwicklungsgeschichtlich zur Melaninbereitung eingestellt sind, unter der in ihnen ablaufenden pathologischen Pigmentbildung keiner proliferativen Entartung. Auch hier zeigte sich also ganz exakt, daß speziell eine funktionelle Störung des ontogenetisch für jede Gewebsart streng spezifisch festgelegten Zellchemismus die latente selbständige Proliferationsenergie der Zellen von neuem aufleben ließ, die sich zunächst wieder in benignem Blastomwachstum, weiterhin in bösartigem äußerte.

Die Tumorbildung der Mammablastome erscheint also ganz offensichtlich als abgewarteter organogener Prozeß. Der Ursachenkomplex desselben liegt in der Störung der ontogenetisch in bestimmter Richtung eingestellten spezifischen Tätigkeit der Zellen. Für die kausale Bedeutung dieser funktionellen Entgleisung ergab sich wie bei der Melanosarkomatose der Schimmelpferde auch hier ein positives Beweismaterial. Wir bewegten uns nicht mehr auf hypothetischem Boden. Wie bei dem normalen Werdegang der Milchdrüsen die Mobilisierung der selbständigen Zellproliferation durch funktionelle, chemische Reize bedingt wird, so tritt auch hier in dem Zelleben eine solche chemische Komponente in der **atypischen** Funktion in Wirksamkeit. In ganz analoger Weise löst sie die latente selbständige Fortpflanzungsenergie der Zellen wieder aus, da sie in ihrem Wesen als neu auftretender spezifischer Funktionsreiz den prinzipiell gleichgearteten Körper darstellt, nur daß sie entsprechend dem oben erörterten physiologischen Entwicklungsprinzip infolge ihrer funktionellen **A b - a r t u n g** — atypisches Sekret — folgerichtig einmal den den Zellen inhärenten Bauplan des Organs nicht ganz gesetzmäßig

¹⁾ Hierzu bietet die Ergänzung die Tatsache, daß alle bisher in der Humanpathologie beobachteten Fälle von Melaninproduktion der Nebennieren auch mit karzinomatöser Entartung des Organs verbunden waren.

durchführt und des anderen der zeitlichen Beschränkung entbehrt, wie sie bei den physiologischen Bildungsvorgängen sich geltend macht.

Bedeutsamerweise betätigte sich die organoid gestaltende Wirkungsweise im Beginn des Prozesses — ganz analog im weiteren Verlauf der Tumorentwicklung. Wir haben uns oben davon überzeugt, wie sich die Biologie, der Werdegang des epithelialen Geschwulstanteils wie des bindegewebigen typisch organoid abspielte, daß all' jene metaplastischen Vorgänge, die einen ganz wesentlichen Faktor im Blastomwachstum bedeuteten, nur von organogenetischen Gesichtspunkten aus zu verstehen waren. Auch der formative Einfluß, der den Milchdrüsenepithelien Entwicklungsgeschichtlich auf das benachbarte Bindegewebe gegeben ist, kam in großer Intensität wieder zur Geltung. Alles weist in der Richtung, daß das Tumorwachstum in seinen Ursachen wie Wirkungen die Summe jener Erscheinungen umfaßt, die die Organogenese in ihrer Reaktionsweise charakterisieren.

Und noch durch ein drittes, sehr bedeutungsvolles Moment wird die Erkenntnis der organotypen Tumorentstehung gesichert. In dem Wachstumsmodus der epithelialen Geschwulstkomponente hatten wir zwei Entwicklungsrichtungen kennen gelernt. Die eine war dadurch charakterisiert, daß das Drüsenparenchym hier fast allein die Wucherungsvorgänge leistete, während das Bindegewebssystem ganz und gar in den Hintergrund trat. Demzufolge erlitt ersteres auch hier bezeichnenderweise die stärkste blastomatöse Entartung, indem es sich schließlich zum Karzinom entwickelte. Des weiteren kennzeichnete sich dieser Typus im Beginn des Prozesses durch die strikte Innehaltung des physiologischen Bauplans des laktierenden Organs. Die Anlage des Tumorgewebes geschah ganz nach dem Muster der physiologischen Aussprossung des Mammaparenchyms in eng aneinandergefügten Drüsenläppchen, nur daß in diesen selbst infolge Abschnürung der Drüsenschläuche eine Strukturstruktur zuwege kam. Ganz anders bei der zweiten Entwicklungsrichtung. Hier gingen einmal die vereinzelt liegenden, präexistierenden Drüsenläppchen zu zystadenomatöser Entartung über, ohne daß sich neue Azini bildeten, wie im ersten Fall, und

dann beteiligte sich an dem Tumorwachstum frühzeitig die formative Tätigkeit des Bindegewebes, so daß dieses sehr bald der epithelialen Geschwulstkomponente an Masse gleichkam. Es prägt sich also in den beiden Tumorcharakteren, obgleich sie beide dem adenomatösen Typus angehören, doch eine deutliche Divergenz ihrer Bildungsvorgänge aus.

Unter diesen Umständen ist es außerordentlich interessant, daß auch die von den adenomatösen Epithelien abgesonderten Sekretmassen sich ganz ungleichartig verhielten. In der ersten Gruppe waren sie auffallend dünnflüssig, von hellgelber Farbe und ohne jede Beimengung korpuskulärer Elemente. In dem anderen Geschwulsttypus zeigten sie eine viel konsistenter, schleimige Beschaffenheit, waren braungrün, galleartig und enthielten zahlreiche Epitheltrümmer. Die verschiedenen funktionelle Abartung fand also auch einen gesonderten formativen Ausdruck. Es dokumentiert sich damit die bedeutsame Tatsache, daß der Bauplan des Tumorgefüges der jeweilige Ausdruck der Wirkungsweise eines bestimmten Zellchemismus ist, eine Erscheinung, die uns freilich nicht überraschen kann, da sie, wie ich schon in anderem Zusammenhang ausführte, die gesamte Organogenese in der festen Beziehung zwischen Funktion und Form beherrscht. Aber gerade deswegen weist sie eindeutig darauf hin, daß die formativen Leistungen, die die Geschwulstbildungen zeitigen, im Prinzip durch die wesensgleichen Faktoren bewirkt werden müssen, wie im embryonalen Geschehen. Die gestaltenden, hier das blastomatöse Wachstum auslösenden Momente sind nicht in irgendeinem hypothetischen, chemischen Stoffe x gegeben, sondern sie gehören, analog wie physiologisch in der Organogenese, der funktionellen Sphäre der Zellorganisation an, aus deren Abartung sie hervorgehen. Daher ist es auch verständlich, daß diese chemische Anaplasie den gleichen Effekt: die Mobilisierung des Teilungsmechanismus auslöst wie die in der Organbildungsperiode der Entwicklungsgeschichte vor sich gehende Spezialisierung des Zellchemismus. Mit dieser Erkenntnis sehen wir die ganze Kausalität der beschriebenen Mammatome in greifbarer Fassung sich aus einer **funktionellen** Entgleisung der Drüsenepithelien herleiten.

Die Resultate, die uns die analytische Biologie der Blastom-
genese in den drei Fällen multipler Geschwulstbildung unter der
Gunst der Umstände erbrachte, werden auch befriedigend auf die
Ätiologie der s i n g u l ä r e n Mammatumoren wirken. Abgesehen
von der sekundären Sarkomentwicklung und der Intensität der
Gestaltungsvorgänge im Bindegewebssystem, wie sie dort ihren
Ausdruck fanden, war das Organisationsprinzip der vereinzelt auf-
tretenden Blastome das gleiche wie bei den ersteren. Damit bleibt
uns nur die Annahme, daß auch Mittel und Ursachen der Morpho-
genese in beiden Fällen identisch sein werden. Wie wir bei der
multiplen Tumorbildung eine Störung, eine Desorganisation des
funktionellen Leistungskerns der Drüsenzellen als Ursache des
atypischen Wiederauflebens ontogenetischer Wirkungsweisen er-
kannten, so werden wir uns zwanglos vorstellen können, daß hier
dieser organogene Reiz in einem einzigen Mammakörper durch
dessen chemische, genauer funktionelle Anaplasie aktiviert wurde,
die dort das ganze Organsystem betroffen hatte.

Unsere Auffassung der Mammblastome — es liegt keine Ver-
anlassung vor, die des Menschen auszuschließen, da sie den gleichen
Erscheinungskomplex entwickeln — bedarf nach diesen Ergeb-
nissen einer umfassenden Revision. Wenn man sie bisher ganz
allgemein in ihren Ausgangspunkten auf einen embryonal aus-
geschalteten Gewebskeim zurückführte, so boten sich uns dem-
gegenüber hier die ganz unzweifelhaften Merkmale einer diffu-
sen Tumorentwicklung aus vollwertig differenzierten, organisch eingefügten Drüsen-
epitheli en. Aus ihrer zunächst typisch adenomatösen Wuchs-
form gingen sie zum Teil dann unter ganz bestimmten Bedingungen,
wie wir sahen, zu karzinomatöser Wucherung über. Ganz analog
gestaltete sich das sekundäre Auftreten des sarkomatösen Ge-
schwulstanteils. Es liegt mir fern, diesen Modus der Tumoren-
genese aus dem normalen Drüsengewebe heraus für die Mamma-
blastome generalisieren zu wollen. Nichts steht der Auffassung
entgegen, warum nicht auch einmal in der Mamma der Prozeß aus
Zellen, die infolge einer Entwicklungsstörung isoliert wurden, sich
herleiten soll, wo wir diesen Werdegang der Geschwülste an anderen
Stellen des Körpers mit aller Gewißheit annehmen müssen. Aber
soviel scheint mir sicher zu sein, daß bei der histogenetischen

Deutung der Milchdrüsentumoren das Prinzip der Keimversprengung sehr zu reduzieren ist, daß vielmehr überwiegend nach dem Muster der hier vorliegenden Fälle die blastomatöse Entartung an den völlig ausgereiften, normalmäßig eingefügten Parenchymelementen einsetzen wird. Wenn B o r s t und andere Autoren in der Entwicklung der Geschwülste stets eine angeborene, atypische Qualität der Tumorzellen erblickten, so hat sich diese Maxime als unrichtig erwiesen.

An zweiter Stelle gewinnen wir einen tiefen Einblick in das Problem der Mischtumoren. Mit Wilm's, der diese unter einheitliche genetische Gesichtspunkte brachte, ist es gradezu ein Dogma geworden, daß sie aus versprengten Keimanlagen herzuleiten sind. Wir haben oben gesehen, wie mit dieser Anschauung die Kriterien, die das Auftreten der Myxom-, Chondrom- und Osteomkomponente in unseren Mammablastomen begleiteten, ganz unvereinbar sind. Das mannigfache Tumorbild, all' die progressiven Teilvergänge erklären sich aus der Wirkung organogener Bildungspotenzen entdifferenzierten Bindegewebes des vorher vollwertig entwickelten Organgerüsts. Die Entdifferenzierung ging unter dem Einfluß der benachbarten adenomatösen Drüsenepithelien vor sich. Es ergab sich damit eine einheitliche Auffassung der Mischtumoren auf der Basis organoider Gestaltungsvorgänge, deren Kausalität bedingt ist in dem biologischen Mechanismus der Tumorentogenese, der, wie wir oben sahen, ganz parallel läuft den ontogenetischen Reaktionsweisen in frühen Stadien der Entwicklung. Gerade die Mammablastome sind zur Produktion der verschiedenen Bindegewebsderivate, wie Myxom-, Knorpel-, Knochengewebe prädestiniert, weil die Milchdrüsenepithelien schon ontogenetisch einen ungewöhnlichen, formativen Einfluß auf das Stroma ausüben, das obendrein eine außerordentliche Entwicklung erfährt. Bei der gegebenen Deutung des geschwulstbildenden Prozesses ist nur zu erwarten, daß auch dieser Organcharakter mit der adenomatösen Entartung des Parenchyms einen verstärkten Ausdruck findet. Die sekundäre Beteiligung des Bindegewebssystems an den Wucherungsvorgängen kann sogar so weit gehen, daß, wie ich oben darlegte, der epithiale Geschwulstanteil von den drei genannten Gewebskomponenten ganz ver-

drängt wird und schließlich das im Beginn epitheliale Blastom völlig verknorpelt. Auf diese knorplige, bzw. knöcherne „Ausheilung“ ist in der Veterinärliteratur schon von Fröhner hingewiesen worden. Ich möchte damit zugleich San felice (Ztschr. f. Krebsforsch. Bd. VII) entgegentreten, der diese natürlich ablaufenden regressiven Vorgänge in den malignen Mammablastomen des Hundes neuerdings als Heileffekt seiner Blastomyzeten-Antitoxine angeführt hat.

In den beschriebenen Mammatumoren, die wir trotz ihrer mannigfaltigen Struktur in ihrer Erklärung auf die gleiche Formel bringen konnten, haben wir eine Art von Lebenserscheinungen kennen gelernt, die sich aufs engste an die Vorgänge des physiologischen Entwicklungsgeschehens anschließen. Wenn dessen Organisationsprinzip nicht in voller Gesetzmäßigkeit durchgeführt wurde, so erklärte sich uns dies zwanglos aus der Analyse der ätiologischen Faktoren: Wir bekamen die positiven Belege in die Hände, daß der Ursachenkomplex der Tumorengeneze mit einer Störung des funktionellen Zellchemismus gegeben war, mit einer Abartung jenes funktionellen Reizes, der auch im Laufe der Organogenese die Mobilisierung der selbständigen Zellproliferation auslöst. Damit war es erklärlich, daß auch die normalgestaltenden Reaktionsweisen der Organogenese des Mammaparenchys bei dem formalen Ablauf der Tumorenentwicklung einer Atypie unterlagen.

Welche Ausblicke sich uns damit für das Geschwulstproblem allgemein bieten, will ich demnächst an der Hand eines größeren Materials darlegen.

Erklärung der Abbildung auf Tafel I.

Drüsengläppchen der ruhenden Mamma. Zum Teil sind die Drüsenschläuche normal, zum Teil in atypischer Sekretion begriffen, zum Teil im Anschluß an die abgeartete Funktionstätigkeit zu adenomatöser Wucherung übergegangen.

