

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg [Geheimer Hofrat Prof. Dr. M. B. Schmidt].)

Über verkalkte Epitheliome der Haut und Verknöcherung darin.

Von
Dr. Bilke.

(Eingegangen am 26. August 1921.)

Verkalkte Epitheliome sind Neubildungen, die zumeist abgekapselt in der Subcutis liegen, ein Parenchym von nekrotischen, bisweilen auch verhornten Epithelzellen in alveolärer Anordnung und ein meist sehr gefäß- und zellarmes bindegewebiges Stroma besitzen. Ihren Namen erhielten sie von Malherbe und Chenantais, die als erste eine größere Anzahl derartiger Tumoren beschrieben und ihre Eigenart festlegten. Schon die Seltenheit ihres Vorkommens rechtfertigt das den verkalkten Epitheliomen zugewandte Interesse, die von mir untersuchten und nachstehend beschriebenen vier Fälle aber bieten überdies noch einiges Bemerkenswerte; einer ist durch ungewöhnliche Größe ausgezeichnet, einer durch komplette Verknöcherung, die, soviel ich sehe, noch nie beobachtet wurde, einer durch das Fehlen jeder Kapselbildung, die nur einmal von Malherbe beschrieben ist. Außerdem soll mich eine Frage beschäftigen, die von fast allen Autoren, die derartige Tumoren beschrieben, berührt und in verschiedenster Weise beantwortet wurde, es ist die nach der Klassifikation der verkalkten Epitheliome. Und schließlich will ich die Untersuchungen des Fett- und Kalkgehalts der Tumoren mitteilen, die vielleicht zum Verständnis der regressiven Veränderungen einiges beitragen können. Zunächst möchte ich eine Beschreibung der vier von mir untersuchten Fälle geben. Sie wurden sämtlich operativ entfernt und dem pathologischen Institut in Würzburg zur Untersuchung eingesandt. Ihre Überlassung verdanke ich der Güte von Herrn Geheimrat Professor M. B. Schmidt, dem ich dafür, wie für die bei den Untersuchungen gegebenen Anregungen und Ratschläge zu größtem Dank verpflichtet bin.

Bei Fall 1 handelt es sich um einen Tumor, der am 15. V. 1920 durch Operation bei einem 20jährigen Mädchen gewonnen und von Herrn Prof. Burkhardt (Würzburg) dem Institut übersandt wurde. Er saß subcutan links von der Halswirbelsäule und wurde vor 1½ Jahren zuerst bemerkt. Damals war es ein erbsengroßes Knötchen, das im Laufe des letzten Jahres bis zu seiner jetzigen Größe gewachsen ist; von einem Trauma, das als Ursache in Betracht kommen könnte, ist weder bei diesem, noch bei den anderen 3 Fällen etwas bekannt. Der Tumor hat die Form einer etwas unregelmäßigen Halbkugel, misst 65 mm an der Basis und 35 mm

in der Höhe, seine Konsistenz ist recht derb, seine Oberfläche unregelmäßig-höckrig, eine zarte bindegewebige Kapsel umschließt ihn vollkommen. Die durch die Mitte des Tumors gelegte Schnittfläche zeigt eine krümelige Masse von grau-weißlicher Farbe, die zum Teil ziemlich festgefügzt und zu unregelmäßigen strahligen Zügen geordnet ist, zum Teil in kleine etwa stecknadelkopfgroße Bröckel zerfällt. Die makroskopische Betrachtung läßt einen sehr starken Kalkgehalt vermuten, doch wird dies durch die mikroskopischen Bilder nicht bestätigt. Dieser Gegensatz zeigt sich übrigens in gleicher Weise bei den 3 anderen Tumoren. Die mikroskopische Untersuchung ergibt, abgesehen von einigen kleinen Bezirken, die später beschrieben werden, ein einheitliches Bild; sie zeigt an unentkalkten Stücken bei Färbung mit Hämatoxylin-Eosin und bei schwacher Vergrößerung einen allenthalben alveolären Bau: ein unregelmäßiges festgefügtes Balkenwerk körnig-scholliger Massen wird von einem Stroma lockeren Bindegewebes umgeben. Diese Balken sind zumeist nur mit Eosin gefärbt, zu einem kleinen Teile haben sie diffuse Blaufärbung angenommen; bei starker Vergrößerung läßt sich erkennen, daß sie von polygonalen Zellen gebildet werden, die keine Intercellularsubstanz zwischen sich haben. Die Zellen gleichen nach Form und Größe durchaus Epidermiszellen. Die Kerne sind ungefärbt, nur in den Randpartien der Balken sind mit Hämatoxylin ganz schwach gefärbte, eben noch sichtbare Kerne zu finden. Im Zentrum der Balken sieht man vereinzelt tiefblau gefärbte Partien, die keinerlei Zellstruktur aufweisen. Im allgemeinen sind die Balken scharf gegen das Bindegewebe abgegrenzt, vereinzelt finden sich abgesprengte Zellgruppen im Bindegewebe. Dieses hat an den Rändern gegen die epithelialen Anteile dicht verflochtene zellreiche Züge, im Innern ist es ziemlich locker und mäßig zellreich, es enthält in wechselnder Menge Leukocyten und Lymphocyten, und außer den oben erwähnten Zellgruppen viele regellos verstreute einzeln liegende Epithelzellen, die nirgends einen gut gefärbten Kern zeigen; meist ist dieser blaß, zum Teil gar nicht gefärbt. Blutgefäße sind ganz spärlich vorhanden, pathologische Veränderungen sind an ihnen nicht zu sehen. Das Bindegewebe des Stromas steht in Verbindung mit dem der Kapsel, das aus sehr dichten und zellreichen Zügen besteht.

Ein etwas von diesem abweichendes Bild zeigt die Untersuchung derjenigen Partien, die schon makroskopisch durch ihr festeres Gefüge auffielen. Die Epithelzapfen überwiegen hier an Menge gegenüber dem Bindegewebe, an den Rändern der Zapfen sind die Zellkerne deutlich mit Hämatoxylin gefärbt, nach dem Zentrum nimmt die Färbbarkeit ab, um schließlich ganz zu schwinden, zugleich wird die Form der Zellen immer platter, schließlich gehen sie in ganz schmale lamellenartige Züge über, die sich mit Eosin intensiv rot, nach van Gieson leuchtend gelb färben. Sie enthalten häufig aus platten Zellen gebildete Kugeln, die sich schalenförmig um aufgetriebene, kaum noch differenzierte Zellen lagern.

Andere der Peripherie des Tumors entnommene Stücke zeigen eine zunehmende Verschmälerung der Zellbalken, die zungenförmige Gestalt bekommen. Zwischen ihnen breitet sich ein äußerst zellreiches Bindegewebe aus, das neben reichlichen Blutgefäßen viele Lymphocyten, polymorphkernige Leukocyten, Myelocyten und Erythrocyten, Megakariozyten und Osteoclasten enthält, also sich als typisches Knochenmark erweist. Die Epithelzapfen haben unregelmäßige zackige Ränder mit tiefen Buchten, in denen Fremdkörperriesenzellen mit zahlreichen (25—30) Kernen liegen. Die Epithelbalken selbst zeigen alle Stufen des Übergangs in Knochen. Großenteils sind sie von osteoiden Säumen umkleidet, die nach dem Zentrum zu sich in echten lamellären Knochen fortsetzen und einen Kern von nekrotischem Epithel einschließen. Oder aber man sieht Knochengewebe sich an Epithelzapfen anlagern und diese mit seitlichen Spangen umfassen. An anderen Stellen ist die Umwandlung in Knochengewebe vollendet und nichts mehr von

Epithel sichtbar. Eine deutliche Grenze zwischen Knochen und Epithel ist nicht vorhanden, vielmehr sieht man an einzelnen derartigen Übergangszonen beide Gewebelemente ineinander übergreifen, es finden sich dort innerhalb der Epithelialen Zellen, die einwandfrei als Knochenkörperchen zu erkennen und in gleichmäßigm Abstand über Knochen und Epithel verteilt sind.

Fall 2 wurde operativ am 23. IX. 1920 von Herrn Dr. Rosenberger in Würzburg entfernt, er saß in der Cutis des Oberarms einer Frau und soll von Kindheit an bestanden haben. Es handelt sich um ein etwa kirschgroßes Gebilde von steinharter Konsistenz mit höckriger Oberfläche, es ist von einem ganz feinen Häutchen umhüllt, durch das es gelb durchscheint. Die Maße betragen 17 : 9:15 mm. Der Durchschnitt zeigt ein Balkenwerk bröcklig-körniger Massen von gelblicher bis weißer Farbe, das zum Teil unregelmäßig, zum Teil zu Zügen zusammengeordnet ist und kaum Lücken zwischen sich lässt. Bei mikroskopischer Betrachtung zeigt sich große Übereinstimmung mit Fall 1, es finden sich nämlich in deutlich alveolärer Anordnung Zapfen nekrotischer Epithelialen, umgeben von bindegewebigem Stroma, nur ist hier im ganzen Bereich des Tumors Knochenbildung eingetreten, der sich ebenso wie im Fall 1 den Epithelzapfen anlagert oder sie direkt ersetzt. Fremdkörperriesenzellen sind hier viel zahlreicher als im ersten Fall, sie haben gleichfalls sehr viele Kerne (bis zu mehr als 30), ziemlich dunkel gefärbtes, nicht deutlich granuliertes Protoplasma; ihre Gestalt ist unregelmäßig, zum Teil sind sie rund, zum Teil zeigen sie Fortsätze, mit denen sie sich gegen die Epithelmaschen vorstrecken und an amöboide Bewegung erinnernde Bilder zeigen. Das Bindegewebe zeigt den gleichen Befund wie das in den verknöcherten Partien von Fall 1.

Bei Fall 3 handelt es sich um einen in der Subcutis des Oberarms einer 45jährigen Patientin sitzenden Tumor, der vor 3 Jahren zum erstenmal bemerkt wurde und im letzten Halbjahre an Größe zunahm. Er ließ sich bei der Operation gut auslösen. Der Tumor wird von Herrn Dr. Münch in Kaiserlautern am 23. XI. 1920 zur Untersuchung eingesandt; er ist von ellipsoider Gestalt, höckriger Oberfläche, fester kreidiger Konsistenz und weißlicher Farbe, die Maße betragen 17 : 14 : 11 mm. Eine Kapsel ist nicht erkennbar. Trotz der festen Konsistenz lässt sich das unentkalkte Präparat gut schneiden. Bei Hämatoxylin-Eosinfärbung und schwacher Vergrößerung zeigt der Schnitt eine festgefügte Balkenstruktur, die regelmäßig begrenzte, runde oder spaltförmige Lücken zwischen sich einschließt. Das Balkenwerk besteht durchweg aus Epithelialen, die sich in den peripheren Teilen mit Hämatoxylin-Eosin blau violett färben, im Zentrum aber keine Hämatoxylinfärbung annehmen, sondern eine maschenförmige Struktur von stark mit Eosin gefärbten Zügen zeigen, die zum kleinen Teil, und zwar wiederum meist in den zentralen Partien, ganz ungefärbt bleiben. Bei starker Vergrößerung erkennt man die Zellkerne als helle Lücken, die zum Teil noch im Zentrum einen unregelmäßig begrenzten, offenbar geschrumpften, bald mehr bald weniger intensiv blaugefärbten Kernrest enthalten. Wo der Schnitt die Oberfläche des Tumors getroffen hat, sieht man die Epithelbalken von einem Saum gut erhaltener, tiefblau gefärbter Kerne umgeben, die an der Peripherie platt und sehr dicht angeordnet sind, nach dem Innern zu weiter voneinander abrücken und runde Gestalt annehmen. Dabei verlieren sie gleichzeitig ihre Färbbarkeit. Zellgrenzen sind nur ganz vereinzelt in den Randpartien zu finden und als dünne, dunkle Striche angedeutet, sonst sind sie nirgends mehr erhalten. Das Protoplasma ist vielmehr in ein feines Netz- und Maschenwerk umgewandelt, das sich zu Streifen und Zügen ordnet und geschichtet um die oben beschriebenen Lücken lagert. Die Lücken sind von zum Teil hyalin, zum Teil bröcklig-schollig ausschenden, schwach blaugefärbten Massen erfüllt, die bei starker Vergrößerung als ein unregel-

mäßiges Flechtwerk von Fäden erscheinen; nur ganz vereinzelt lassen sich runde helle Lücken erkennen, die nach Größe und Form mit den Zellkernen übereinstimmen. Kapselbildung ist auch mikroskopisch nirgends festzustellen, die v. Gieson-Färbung läßt nirgends Rotfärbung erkennen. Bei derselben Färbung zeigen sich die mit Eosin hochrot gefärbten Partien leuchtend gelb.

Fall 4 stammt von einer 32jährigen Frau, bei der eine harte Geschwulst am rechten Vorderarm subcutan lag. Sie war in den letzten Jahren gewachsen und wurde von Herrn Prof. Dr. Hagemann (Würzburg) im Januar 1921 operativ entfernt. Nähtere Besichtigung des in Fettgewebe eingebetteten Gewebes ergibt, daß es sich um 2 Tumoren handelt, von denen der größere 17 : 6 : 7 mm mißt, der kleinere nur einige Millimeter Durchmesser hat. Dieser ist dem größeren angelagert und durch feste Bindegewebsstränge mit ihm verbunden. Doch zeigen beide eine eigene, recht derbe Kapsel, sehr derbe Konsistenz, leicht höckrige Oberfläche und weißliche Farbe. Da auch die mikroskopische Untersuchung völlige Übereinstimmung ergibt, sei nur der größere im folgenden beschrieben. Er zeigt auf dem Durchschnitt kreidige Beschaffenheit und erscheint in seinem Hauptteile festgefügter, in einem kleinen an der Peripherie liegenden Bezirke bröcklig; in den ersten Partien ähnelt sein makroskopisches Aussehen dem von Fall 3, in den zweiten den Hauptpartien von Fall 1. Dies wird durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt. Die Struktur der Epithelzapfen, die ebenso wie in den vorher beschriebenen Fällen die Hauptmasse des Tumors ausmachen, ist dieselbe wie in Fall 3, ebenso die Form und Färbbarkeit der Zellen. Das Bindegewebe ist ganz zellarm und enthält kaum Gefäße, indessen finden sich sehr reichlich einzelne und in Gruppen zusammenliegende Epithelzellen in ihm. Besonders in dem kleineren Randabschnitte ist das der Fall, so daß bei Hämatoxylin-Eosinfärbung hier häufig kaum noch eine Trennung von Epithel und Stroma möglich ist. Im größeren Teile hingegen setzen sich die Epithelzapfen gut von dem spärlichen Bindegewebe ab, sie sind hier breiter und solider. Die v. Gieson - Färbung zeigt in einigen ganz am Rande des Tumors liegenden Zapfen leuchtend gelbe Färbung, beim Vergleich mit der Hämatoxylin-Eosinfärbung finden sich dieselben Partien mit Eosin intensiv rot gefärbt. Oft lassen sich Bindegewebszüge, besonders deutlich wiederum bei v. Gieson - Färbung, in die Epithelzapfen hinein verfolgen, die sie durchziehen, ohne Lücken zu bilden; vielmehr liegen ihnen die Epithelzellen ganz dicht an, so daß es bei Hämatoxylin-Eosinfärbung manchmal nur schwer gelingt, sie von den nekrotischen und daher wenig konturierten Epithelien zu trennen.

Fassen wir das Ergebnis der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung zusammen, so ergibt sich: Alle vier Tumoren sind epitheliale Neubildungen; dafür spricht der epitheliale Charakter der Zell-elemente und der alveoläre Bau der Geschwülste. Alle haben größte Ähnlichkeit in ihrem Bau, sie haben dasselbe Aussehen der Oberfläche und Form, bei allen findet sich die zapfen- und balkenartige Anordnung der Epithelmassen, die die Übergänge von Kernschwund zu Nekrose und (mit Ausnahme des Falles 2) zu Verhorning zeigen. Ein Unterschied besteht nur insofern, als Fall 2 durchweg gleichmäßig das Bild der Verknöcherung zeigt, während dies im Fall 1 nur in kleinen Partien der Peripherie der Fall ist. Auch liegt Fall 2 nicht wie die anderen Tumoren in der Subcutis, sondern in der Cutis. Es ist nicht unmöglich, daß die oberflächliche Lage die Ursache der totalen Verknöcherung ist.

Man müßte sich dann vorstellen, wie Walkhoff es für die Verknöcherung seines ebenfalls in der Haut sitzenden Tumors annimmt, daß das Gewebe der verkalkten Neubildung durch Stoß, vielleicht auch schon durch die Spannung der Haut bei Bewegungen gereizt wurde und darauf mit Knochenbildung reagierte. Ein Vergleich der verknöcherten Anteile des ersten Falles ergibt völlige Übereinstimmung mit Fall 2. Bei beiden zeigt sich deutlich die Zersetzung der Epithelmassen durch Knochen dadurch, daß Knochengewebe sich ihnen an- und umlegt. Das Stroma ist hier wie da Knochenmark mit Osteoklasten, sowie reichlichen Fremdkörperriesenzellen. Verknöcherung findet sich nur in den epithelialen Anteilen, nirgends im Stroma, und zwar geht sie auf zweierlei Weise vor sich. Einmal wird Knochen gebildet mit Hilfe des Knochenmarks, in das sich das Bindegewebe des Stroma umgewandelt hat. Daneben kann man aber auch eine andere Art der Umwandlung von Epithel in Knochen beobachten; es ist das an den Stellen, wo beide Gewebsarten ohne scharfe Grenze ineinander übergehen und typische Knochenkörperchen in die Epithelkörperchen vorgeschoben sind. Diese zweifache Art der Knochenbildung hat früher bereits Denecke in verkalkten Epitheliomen beobachtet, er unterschied zwischen indirekter Knochenbildung (der Entstehung aus Knochenmark) und direkter, deren Vorgang er so deutet, daß Bindegewebzellen in die Epithelmassen einwandern und sich in Knochenkörperchen umwandeln. Henzi, der zuletzt zusammenfassend die Verknöcherungsvorgänge in verkalkten Epitheliomen untersuchte, kennt nur die Entstehung aus jungem Granulationsgewebe, das in die Epithelmassen hineinwuchert und sie mittels Fibroblasten und Riesenzellen lacunär abbaut; das Granulationsgewebe metaplastiert zu Knochenmark und bildet mit seinen Osteoblasten an Stelle des Epithels Knochengewebe. Er stellt sich damit auf den Standpunkt von M. B. Schmidt, und auch unsere Befunde bestätigen völlig dessen Ansicht. Daneben kommt in unseren Fällen metaplastische Knochenbildung ohne vorheriges Auftreten von Knochenmark zur Beobachtung, was nach M. B. Schmidt neben dem zuerst beschriebenen Vorgang, der als die Regel zu gelten hat, ausnahmsweise vorkommt. Fall 1 besteht in seinen Hauptteilen aus nekrotischen, mäßig verkalkten und verhornten epithelialen Balken, das Stroma dazwischen hat hier nicht das Aussehen von Knochenmark, es ist fibröser und zellärmer. An kleinen, stets peripher liegenden Partien ist gar kein Stroma vorhanden, die Epithelmassen sind breiter und haben nicht mehr die Form von Balken, sondern von Feldern, die regelmäßige Lücken zwischen sich einschließen. In diesen Teilen sieht man auch gut erhaltene, in ihren Kernen kräftig gefärbte Epithelien in mehrschichtiger Lage die Balken säumen. Man darf wohl aus diesem Befunde als sicher annehmen, daß die zuletzt beschriebenen Teile des

Tumors die jüngsten oder diejenigen sind, die von den regressiven Veränderungen am wenigsten ergriffen sind. In dieser Struktur zeigt sich nun eine ausgesprochene Ähnlichkeit mit Fall 3. Diesem fehlt ja jede Bindegewebsentwicklung, er bietet vielmehr in allen Teilen das Bild eines Netz- und Maschenwerks von Epithelien, die regelmäßig gebildete Lücken zwischen sich lassen, er zeigt ausgesprochene Verhornung, die ebenso wie in Fall 1 und 4 aus der Schüppchen- und Perlenbildung und der charakteristischen Eosin- und v. Gieson -Färbung sicher geschlossen werden darf. In der Gestalt seiner Oberfläche ähnelt er wohl auch den vorher beschriebenen Tumoren, aber ihm fehlt jede Kapselbildung. Zweifelhaft bleibt, wie die teils bröckligen, teils homogenen Massen zu deuten sind, die in den Lücken zwischen dem Balkenwerk liegen. An ihnen läßt sich nirgends die Andeutung einer zelligen Struktur erkennen, so daß ich sie nicht für Detritus halten möchte. Fall 4 zeigt in seinem Hauptteil, wo er sehr spärliche Bindegewebsentwicklung aufweist, größte Ähnlichkeit mit Fall 3, in dem kleineren Randabschnitt erinnert er mehr an Fall 1. Eine gewisse Abweichung zeigt das Verhalten des Bindegewebes, das einmal die Epithelzapfen durchsetzt, andererseits sehr viel mehr kleine Epithelgruppen einschließt. Man muß dies wohl damit erklären, daß das Bindegewebe von der Umgebung her in den vorher soliden, nur aus Epithelien bestehenden Tumor einwächst, und kann sich also vorstellen, daß Fall 4 in der Entwicklung zwischen Fall 1 und 3 steht.

Die Frage, in welche Gruppe von Geschwülsten die hier beschriebenen einzuordnen, oder wenigstens welcher Gruppe sie verwandt sind, ist von den Autoren oft erörtert und recht verschieden beantwortet worden. Am häufigsten begegnet man der Ansicht, daß unsere Geschwülste in Beziehung zum Atherom stehen. Eine Ähnlichkeit der Lage und der äußeren Form besteht zweifellos zwischen beiden und hat vielleicht schon manchmal dazu geführt, ein verkalktes Epitheliom, das mikroskopisch nicht untersucht wurde, für ein Atherom zu halten. Tatsächlich haben die beiden Geschwulstarten nichts miteinander zu tun, worauf schon frühere Autoren (Lücke, Franke) hingewiesen haben. Abgesehen von der Verschiedenheit der Genese, auf die ich später zurückkomme, ist es besonders das Vorhandensein des bindegewebigen Stroma, das gegen Atherom spricht. Wo allerdings, wie in unserem Fall 3, gar kein Stroma vorhanden ist, sondern der Tumor nur aus Epithelzellen besteht, könnte man vielleicht annehmen, daß es sich um ein verkalktes Atherom handelt. Dagegen spricht indessen einmal das Fehlen einer Kapsel, dann der Befund der festen Struktur: Dieser Tumor besteht nicht, wie das Atherom, aus abgestoßenen Epithelien, die in einem Cystenraum zusammengehalten werden, sondern er hat einen fest gefügten Aufbau, der schon aus der guten Schneidbarkeit des uneinge-

betteten Materials, überzeugend deutlich aus dem mikroskopischen Bilde hervorgeht. Das Vorhandensein gut erhaltener, also lebender Epithelien am Rande des Tumors könnte allerdings wiederum für Atherom ins Feld geführt werden. Doch wird diese Beobachtung dadurch widerlegt, daß einzelne gut erhaltene Epithelzellen auch im Inneren des Tumors vorkommen. Eine andere Gruppierung nimmt Stieda an, er hat drei den unsrigen sehr ähnliche Fälle beschrieben, die er in eine Reihe mit Cancroid, Krebs, Cholesteatom, Dermoid stellen will. Vom Krebs scheidet unsere Tumoren indessen die exquisite Gutartigkeit, die Kapselbildung, die nie durchbrochen wird, und die Neigung zum Wachstumsstillstand, worauf auch früher von v. Noorden u. a. schon hingewiesen ist. Vom Epidermoid ist bingegen eine scharfe Scheidung nicht möglich. Und besonders ist es das Cholesteatom, mit dem die beschriebenen Gebilde eine weitgehende Ähnlichkeit besitzen. Zur näheren Erläuterung dieses Zusammenhangs füge ich hier die Beschreibung eines Cholesteatoms der Pia mater an, das an der Hirnbasis dicht neben dem Pons lag. Es ist ein reines Cholesteatom oder piales Epidermoid nach Bostroem und erfüllt alle Bedingungen, die Bostroem von diesen Neubildungen verlangt; es ist nämlich eine haar- und talgdrüsenechte Bildung, die durch perlmutterartigen Glanz, trockene bröckelige Beschaffenheit und exquisit lamellöse Schichtung der aus platten, polyedrischen, kernlosen Zellen bestehenden Geschwulstmasse ausgezeichnet ist. Auf dem Schnitt zerfällt die Masse leicht in einzelne Blätter und Perlen. Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß es sich um polygonale Zellen mit deutlichen Zellgrenzen handelt, die nirgends Kerne erkennen lassen. Daneben finden sich Cholesterinkristalle und ganz homogene, glänzende Tropfen von unregelmäßiger Größe, die sich mit Sudan gelblichrot färben und mit Nilblausulfat eine blaßrote Färbung annehmen; sie zeigen Doppelbrechung, die beim Erwärmen verlorengeht, beim Erkalten wiederauftaucht, es handelt sich demnach um Cholesterinester. Die Ähnlichkeit der Cholesteatomzellen mit den hornigen Gebilden der Hautoberfläche, auf die Johannes Müller hingewiesen hat, ist auch in diesem Falle deutlich. Außer diesen Merkmalen ist von anderen Untersuchern noch das Vorkommen von epidermisähnlichem Epithel beobachtet; so beschreibt Bostroem Epithel, das mit ausgebildeten Zapfen in das darunter gelegene Gewebe ausgeht und palissadenartig angeordnete kubische Basalzellen, polygonale abgeplattete mittlere und abgestoßene kernlose, zum Teil verhornte äußere Zellen aufweist. Diese Beschreibung zeigt die größte Übereinstimmung mit den jüngsten Partien in Fall 1, mit Fall 4 und ganz besonders mit Fall 3. Auf die Ähnlichkeit von Cholesteatom und Epitheliom ist, soviel ich sehe, in der Literatur nur einmal hingewiesen worden, abgesehen von summarischen Einordnungen wie der oben erwähnten von Stieda. Es ist

Lücke, der drei verkalkte und verknöcherte Geschwülste beschreibt, die sicher verkalkte Epitheliome sind. Er stellt fest, daß diese Geschwülste am nächsten den Perlgeschwülsten stehen, doch findet er trennende Momente in der strikten alveolären Struktur, in der Eigentümlichkeit des epithelialen Inhalts und in dem Vorhandensein bindegewebiger Septa, die beim Cholesteatom fehlen. Gewiß bestehen Unterschiede in der Struktur, doch daneben ist auf Ähnlichkeiten in Bau und Anordnung der Epithelzüge hinzuweisen, die zwischen Cholesteatom und den jüngeren Partien unserer Epitheliome sehr weitgehend bestehen und aus der oben gegebenen Beschreibung hervorgehen. Der Vergleich der einzelnen Zellen, die den Tumor bilden, ergab in unseren Fällen, wie gleichfalls oben dargelegt, die größte Übereinstimmung, so daß dieser Einwand Lückes wenigstens für unsere Fälle nicht gelten kann. Das letzte trennende Moment aber, daß die eine Geschwulstart bindegewebige Septa besitze, die andere nicht, wird dadurch widerlegt, daß verkalkte Epitheliome ohne bindegewebige Septa beobachtet sind (Malherbe, Fall 3 dieser Untersuchungen).

Eine weitere Beziehung zwischen verkalkten Epitheliomen und Cholesteatomen ist der Entstehungsmodus, der bei beiden der gleiche ist. Die Frage nach der Genese der Epitheliome ist von vielen Autoren (Linser, Perthes, Chiari, Franke, Anitschkow, Hedinger, Walkhoff u. a.) erörtert worden; ihre Beantwortung fällt sehr verschieden aus. Eine zusammenfassende Darstellung für das verkalkte Epitheliom gibt Walkhoff, für das Cholesteatom Borst; ich muß mich darauf beschränken, auf diese Literatur hinzuweisen und hier nur das Wichtigste herauszugreifen.

Für das Epitheliom wird von den neueren Autoren, die es ohne Ausnahme histogenetisch von Epidermis ableiten, fast übereinstimmend angenommen, daß es durch Keimabsprengung entsteht, die meist als Störung des Schlusses der embryonalen Schlußlinie aufgefaßt wird. Daneben sind sichere Epitheliome beobachtet, die traumatischen Ursprungs sind, d. h. durch Verlagerung epithelialer Elemente, entweder durch das Trauma selbst (Biß, Stich) oder bei dem nachfolgenden Überhäutungsprozeß entstanden sind (Walkhoff). Diesen Beobachtungen entspricht die Enkatarrhaphie Kaufmanns, dem es experimentell gelungen ist, durch Verlagerung von Epidermis typische Epithelbildungen mit Riesenzellen hervorzurufen. Neben der geschilderten Entstehungsweise wird von v. Noorden u. a. diejenige aus metamorphosierten Atheromen angenommen. Walkhoff will beide Möglichkeiten gelten lassen, doch möchte ich ihm hierin nicht folgen. Bereits früher hat Franke sich sehr energisch dafür eingesetzt, daß die subcutanen „Atherome“ von den übrigen Atheromen zu trennen seien und durch embryonale Abschnürung epithelialer Zapfen entstünden. Die von ihm

beschriebenen subcutanen Atherome entsprechen durchaus unseren verkalkten Epitheliomen, und ich bin mit ihm der Ansicht, daß diese Neubildungen von den Atheromen zu trennen sind, und daß als Entstehungsweise für sie Absprengung epithelialer Keime anzunehmen ist. Die gleiche Entstehungsweise wird von der Mehrzahl der Autoren (Bostroem, Ribbert, Beneke) für das Cholesteatom angenommen, während Borst neben der epidermalen Entstehung eine endotheliale für erwiesen hält. Tatsächlich bestehen wohl beide Möglichkeiten, da unter dem Namen Cholesteatom recht verschiedenartige Gebilde zusammengefaßt werden, sicher aber ist, daß Cholesteatome aus Abschnürung von Epidermiskeimen entstehen können, und für das Cholesteatom der Meningen (das piale Epidermoid Bostroems) scheint mir das als sicher zu gelten, für das Cholesteatom des Felsenbeins (das Cholesteatoma verum), das mit dem ersteren histologisch völlig übereinstimmt, kommt Manasse zu dem gleichen Ergebnis. Wir sehen also, daß die Parallelität zwischen verkalktem Epitheliom und Cholesteatom auch in genetischer Beziehung besteht.

Weiter soll mich die Frage beschäftigen, welche Vorgänge die sekundären Veränderungen erklären, die in den Neubildungen vor sich gehen. Sicherlich ist die Hauptursache für die vollständige Nekrose, der unsere Tumoren anheimfallen, die mangelhafte Blutversorgung; auf endarteritische Gefäßveränderungen in Epitheliomen wiesen Denecke u. a. hin. In unseren Fällen findet sich mit Ausnahme derjenigen Stellen, wo Verknöcherung stattfindet, ausgesprochene Gefäßarmut, während endarteritische Veränderungen nicht beobachtet werden konnten. Ich möchte nun annehmen, daß die als primär zu denkende Störung der Blutversorgung zu degenerativer Verfettung der Gewebe führt und daraus sich alle weiteren Veränderungen entwickeln. Ich habe an dreien meiner Fälle genaue Untersuchungen des Fettgehalts vorgenommen (Fall 2 mußte ich dabei ausschalten, weil das Präparat in Alkohol aufbewahrt war). Dabei hat sich ergeben, daß in den drei Fällen dieselben Arten von Fettsubstanzen sich fanden, wenn auch in etwas verschiedener Menge.

Fall 1: Mit Sudan und Nilblausulfat rotgefärbte Tropfen, die sich gegen die übrigen Färbungen negativ verhalten, finden sich vereinzelt im Bindegewebe, extracellular gelegen, außerdem reichlich intracellulär liegende feine Körnchen, die sich mit Sudan gelblichrot, mit Nilblausulfat rötlich, nach Smith-Dietrich positiv färben und die zum Teil Doppelbrechung geben; diese geht beim Erwärmen verloren, tritt beim Erkalten wieder auf. Die Riesenzellen färben sich mit Sudan gelb, mit Nilblausulfat tiefblau und nach Smith-Dietrich positiv, ebenso die Epithelien, die vereinzelt im Bindegewebe liegen. Die Epithelzapfen nehmen mit Sudan eine hellgelbliche Färbung an, bei der Nilblausulfatfärbung erscheinen sie tiefblau, nach Smith-Dietrich positiv, sie zeigen ganz vereinzelt Doppelbrechung, die beim Erwärmen beständig ist. Die Säume der verknöcherten Anteile und die zentralen Partien einzelner Epithelzapfen sind an mit Salzsäure, die anderen

Zapfen an mit Ätheralkohol vorbehandelten Schnitten nach Fischler positiv gefärbt. Beide nach Fischler positive Partien geben auch positive Neutralrotfärbung.

In Fall 3 zeigt Sudan- und Nilblausulfatfärbung spärlich rotgefärbte Partien, in gröberen Körnchen in den Lücken und vor allem in den engen Spalten liegend, wo die Epithelzapfen nahe aneinanderstoßen und noch verhältnismäßig gut erhaltene Zellen vorhanden sind. In den Lücken und den sie begrenzenden Partien der Epithelzapfen liegen sehr reichlich körnige Massen, die mit Sudan gelblichrot, mit Nilblausulfat tiefblau, nach Smith-Dietrich positiv gefärbt sind und keine Doppelbrechung geben, daneben ganz vereinzelte Körnchen und Tropfen, die gleichfalls mit Sudan gelblichrot und nach Smith-Dietrich positiv gefärbt sind, aber mit Nilblausulfat rötliche Färbung annehmen und doppelt brechen; diese Doppelbrechung ist beim Erwärmen nicht beständig. Nach Fischler und mit Neutralrot positiv gefärbte Partien finden sich im Innern der Epithelzapfen, sie zeigen eine gitterförmige Anordnung, indem sie ungefärbte Bläschen (die zugrunde gegangenen Kerne) einschließen. Bei den nach Fischler positiven Partien handelt es sich ebenso wie im 1. Fall teils um mit Salzsäure, teils um mit Ätheralkohol vorbehandelte Schnitte, ihre Summe stimmt auch hier ziemlich genau mit den Teilen überein, die die Neutralrotfärbung annehmen. Die Epithelzapfen sind mit Sudan gelblichrot, mit Nilblausulfat blaugefärbt; bei der Smith-Dietrich-Färbung sieht man im Zentrum der Zapfen schwarz gefärbte Massen, die sich gegen den Rand hin in kleinere Schollen und schließlich in einzelne positiv gefärbte Zellen auflösen. Bei diesen setzt sich deutlich der geschrumpfte, positiv gefärbte Kern von einem ungefärbten Hofe ab, häufig treten auch die Zellgrenzen als ziemlich kräftig gezeichnete Striche hervor. Durchweg sieht man die bei Fischler- und Neutralrotfärbung positiven Partien hier negativ, sie sind ganz hell, durchscheinend, und heben sich von den umgebenden schwarzen Partien ausnehmend deutlich ab.

Fall 4 zeigt ganz ähnliche Fettverteilung wie Fall 3. Mit Sudan intensiv rotgefärbte größere Tropfen liegen im Bindegewebe, besonders der peripheren Partien, in feinerer Verteilung in den Lücken zwischen den epithelialen Anteilen und den sie begrenzenden Partien der Epithelzapfen, beide in mäßiger Menge; mit Nilblausulfat rot gefärbt sind sie nur zum kleinsten Teile, die Hauptmenge zeigt bläulich-rötliche Färbung, ist nach Smith-Dietrich negativ und zeigt Doppelbrechung, die beim Erwärmen verlorengeht. Die übrigen epithelialen Anteile zeigen durchweg mit Sudan blaßgelbe Färbung, die Nilblausulfatfärbung fällt hier tiefblau aus, doch deckt sie sich nicht völlig mit der Sudanfärbung, sondern läßt die zentralen Abschnitte frei. Die Smith-Dietrichsche Färbung ergibt das gleiche Bild wie bei Fall 1 und 3: stark positive Färbung aller epithelialen Zellen, während die bindegewebigen Bestandteile sich durchaus negativ verhalten. Die Fischlersche Färbung ist nach Entkalkung mit Salzsäure wie nach Vorbehandlung mit Äther-Alkohol nur in den Zentren einzelner weniger, in der Mitte des Tumors liegender Epithelzapfen positiv, die Neutralrotfärbung ist ungefähr an den gleichen Partien, aber in weit größerem Umfange positiv und zeigt dieselbe Struktur wie die nach Fischler und mit Neutralrot positiven Partien von Fall 3.

Fassen wir das Ergebnis der Untersuchung auf Fette zusammen, so ergibt sich übereinstimmend für alle drei Fälle: Es finden sich wenig Neutralfette im Bindegewebe und daneben vereinzelt in der Kapsel, sie zeigen Rotfärbung mit Sudan und Nilblausulfat, negatives Verhalten gegenüber den übrigen Methoden, keine Doppelbrechung. Ferner sind nachzuweisen: Cholesterinester, die mit Sudan gelblichrote, mit Nil-

blausulfat rötliche Färbung geben und Doppelbrechung zeigen, die beim Erwärmten verlorengeht, beim Erkalten wieder auftritt. Die mit Sudan gelblich, mit Nilblausulfat tiefblau, nach Smith - Dietrich positiven Partien dürften als Lipoide im engeren Sinne angesprochen werden, möglicherweise aber handelt es sich dabei um nekrobiotische Myeline. Diese sind von den Lipoiden im engeren Sinne sicher nur durch die Neigung zur Bildung von Myelinschollen zu trennen, die hier nicht beobachtet wurde. Da nun Myeline nach Smith - Dietrich stets positiv sind, gegenüber Sudan- und Nilblausulfatfärbung wechselndes Verhalten zeigen und in unseren Fällen nicht alle nach Smith - Dietrich positiven Partien auch positive Reaktion mit Sudan und Nilblausulfat zeigen, so wird die Annahme sehr wahrscheinlich, daß wir es mit Myelin zu tun haben. Gestützt wird sie außerdem durch die Erwägung, daß die nekrobiotischen Myeline Substanzen sind, die beim Absterben von Zellen aus deren Bestandteilen entstehen und sichtbar werden; diese Voraussetzungen gelten bei unseren Tumoren sicher, da es sich um nekrotische Epithelmassen handelt und da die Färbung ihre Lokalisation an diesen nekrotischen Epithelien hat. Die mit der Neutralrotfärbung übereinstimmende positive Fischlersche Färbung der mit Salzsäure entkalkten Schnitte dürfte die Annahme als sicher zulassen, daß es sich bei den damit positiven Gewebspartien um Fettsäuren handelt. Und die nach Fischler positiven Partien in den mit Ätheralkohol vorbehandelten Schnitten, die sich gleichfalls mit Neutralrot färben, sind als fettsaurer Kalk anzusprechen. Daß die nach Fischler positiven Partien negativen Ausfall der Smith - Dietrichschen Färbung zeigen, wie es besonders in Fall 3 so deutlich ist, ist etwas ungewöhnlich, doch spricht es nicht unbedingt gegen die Annahme von Fettsäuren und fettsaurem Kalk, da beide gegenüber der Smith - Dietrich - Färbung zögern des Verhalten zeigen. Auf Kalium- und Natriumseifen konnte nicht untersucht werden, da die Präparate in Formol aufbewahrt waren, also diese Seifen, falls sie vorhanden waren, gelöst wurden.

Im Anschluß an die Beschreibung des Fettgehalts möchte ich nun die an den vier Fällen angestellten Untersuchungen auf Kalk mitteilen. Ich kann dies für alle vier gemeinsam tun, da sie im wesentlichen den gleichen Befund zeigen. Alle zeigen bei Zusatz von Schwefelsäure Bildung von Gipskristallen, bei Zusatz von verdünnter Salzsäure Bildung von Gasblaschen, enthalten also kohlensauren Kalk. Bei mikrochemischem Nachweis mußte ich wiederum Fall 2 ausschalten, weil sich hier vom unentkalkten Präparat keine Schnitte gewinnen ließen. Die übrigen drei zeigen in einem Teil der Epithelzapfen an den zum Nachweis des phosphorsauren Kalkes mit Argentum nitricum behandelten Schnitten deutliche Schwarzfärbung, an den nach Roehl mit 1 proz. alkoholischen Hämatoxylin gefärbten deutliche Violettfärbung, Fall 1

außerdem den gleichen Befund in den verknöcherten Anteilen. Bei Fall 4 findet sich nur in den Partien, die das Gewirr von Epithelgruppen und Bindegewebe zeigen, positiver Ausfall an den ersteren, während die größere Hälfte des Tumors, soweit sie solideren geschlosseneren Bau der Epithelzapfen zeigt, frei von phosphorsaurem Kalk ist. Fall 1 und 3 enthalten eine größere Menge von Kalk als Fall 4. Bei beiden zeigen die Epithelzapfen sich schätzungsweise zur Hälfte kalkhaltig, und zwar sind es durchweg die zentralen Partien, die die positive Färbung zeigen. Nirgends findet sich Kalkablagerung in den bindegewebigen Partien. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Beobachtungen W. H. Schultzes, der bei regressiven Ernährungsstörungen eine bevorzugte Verkalkung des Bindegewebes feststellt. Dieses Bindegewebe soll sich vor der Verkalkung hyalin oder amyloidähnlich (nach Poscharissky) verändern. Von all dem habe ich bei unseren Tumoren nichts feststellen können, insbesondere sind die Reaktionen, die Poscharissky in verkalkten Massen positiv fand und als Vorbedingung für deren Verknöcherung ansieht, hier negativ gewesen, obwohl Fall 1 infolge seiner Verkalkung nekrotischer Epithelien, Bildung von Knochenmark und beginnender Verknöcherung alle Voraussetzungen dafür hätte erfüllen sollen.

Um den vorstehenden Befund des Fett- und Kalkgehaltes und die Beziehung beider zueinander zu erklären, hat man von der Vorstellung auszugehen, daß die Fettablagerung die Folge der Zirkulations- und Ernährungsstörung absterbender Gewebe ist. Dabei handelt es sich einerseits um regressive Fettspeicherung, anderseits findet eine endogene Fettbildung statt, indem aus den zugrunde gehenden Zellen Fette entstehen (nekrobiotische endogene Fettbildung Kawamuras). Allmählich tritt eine Spaltung der Neutralfette ein; dies ist in unseren Tumoren größtenteils geschehen und erklärt das spärliche Vorkommen von Neutralfett und das Auftreten von Fettsäuren, die bei dieser Spaltung frei werden. Die Fettsäuren sind als chemische Kalkfänger anzusehen und bewirken so die Verkalkung. Daß der Vorgang sich auf diese Weise abspielen kann, beweist die experimentell gelungene Ablagerung von Kalkseifen in nekrotisierendes Fettgewebe (Hofmeister). Klotz macht diese Art der Kalkbildung zur allgemeinen Regel und nimmt an, daß alle pathologischen Verkalkungen von der Bildung fettsauren Kalkes eingeleitet werden und daß erst allmählich das Fett aus den verkalkten Teilen schwindet. Nicht so weit wie er geht W. H. Schultze, der den in Rede stehenden Modus nur für die Fälle gelten läßt, wo Fettgewebe zur Verkalkung kommt. Etwa der gleichen Ansicht ist M. B. Schmidt, der das Auftreten der Fettsäuren als chemische Kalkfänger für sicher nur bei Fettgewebsnekrose und zuweilen bei Lipomen, sonst für ganz selten hält. Auch Fischler fand bei seinen Untersuchungen sehr selten

fettsauren Kalk und noch seltener freie Fettsäure im Organismus, und zwar im Aortenatherom und im Infarktrand; nach seiner Ansicht ist ihr Vorkommen durch gestörte, doch nicht ganz aufgehobene Zirkulation und das Absterben von Zellen verursacht, erfolgt also unter den gleichen Bedingungen wie bei unseren Tumoren. Den histologischen Nachweis, daß die Fettsäure bei dem Verkalkungsprozeß die primäre Rolle spielt, hält Fischler nicht für unbedingt erbracht. Auch durch unsere Beobachtungen kann dies nicht als erwiesen gelten. Vor allem muß ein Einwand beachtet werden, den M. B. Schmidt geltend macht; er weist nämlich darauf hin, daß man bei einer allein durch Fettsäure verursachten Verkalkung nur fettsauren Kalk erwarten dürfe, während man stets daneben auch Phosphat und Carbonat finde. Und weiter wirft derselbe Autor die Frage auf, ob die Menge des fettsauren Kalkes genüge, um ihm die beherrschende Rolle bei dem Prozeß zuzuschreiben. Zur Erklärung dieser Einwände kann nur die Annahme dienen, daß die über Fettsäure einhergehende Verkalkung primär ist und von einer dem normalen Verkalkungsmodus ähnlichen Adsorptionsverkalkung gefolgt wird, und daß wir also die Ergebnisse der beiden Vorgänge nebeneinander sehen. Aus der Tatsache, daß Fettsäuren und fettsaurer Kalk nur ganz selten im Organismus vorkommen und sich, abgesehen von der chemisch bedingten Fettgewebsnekrose des Pankreas, nur dort finden, wo die Verkalkung einer durch Zirkulationsstörung bedingten Nekrose folgt, möchte ich trotz den angeführten Gegengründen folgern, daß die Fettsäuren in den verkalkten Epitheliomen eine ursächliche Rolle bei der Verkalkung spielen. Nimmt man aber diesen Entwicklungsgang an, so besteht kein Grund mehr, die verkalkten Epitheliome als eine besondere Gruppe von den unverkalkten abzutrennen. Tatsächlich zeigt ein Vergleich mit der Beschreibung solcher unverkalkter Epitheliome, wie sie O. Israel, Hedinger, Barbezat machen, daß diese Tumoren durchaus das gleiche histologische Bild haben wie die unserigen, sie zeigen sowohl in der alveolären Struktur der Epithelzapfen wie in der Ausfüllung der Lücken mit bindegewebigem Stroma die größte Übereinstimmung mit den verkalkten Epitheliomen.

Zusammenfassung.

Das verkalkte Epitheliom ist histogenetisch von versprengten Epidermiskeimen abzuleiten, es zeigt darin, wie im histologischen Bau, weitgehende Ähnlichkeit mit dem Cholesteatom; beide wären in die gleiche Gruppe von Geschwülsten einzuordnen. Vom Atherom ist das verkalkte Epitheliom durchaus zu trennen. Vom unverkalkten gutartigen Epitheliom kann das verkalkte Epitheliom nicht als besondere Geschwulstart abgesondert werden, weil die Verkalkung nicht als Cha-

rakteristicum des Tumors anzusehen ist; diese ist vielmehr durch die regressiven Veränderungen, wahrscheinlich durch die dabei auftretenden Fettsäuren bedingt.

Literaturverzeichnis.

- Anitschkow, Zur Kenntnis der subcutanen Epitheliome der Kopfgegend. Zieglers Zentralbl. **20**. — Aschoff, Die Verkalkung. Ergebn. d. Pathol. **8**. 1902. — Aschoff, Zur Morphologie der lipoiden Substanzen. Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **47**. — Barbezat, Über das gutartige Epitheliom des harten Gaumens. Zieglers Zentralbl. **28**. — Beneke, Zur Frage der meningealen Cholesteatome. Virchows Archiv **142** u. **149**. — Borst, Die Lehre von den Geschwülsten. — Bostroem, Über die pialen Epidermoide, Dermoide und Lipome und duralen Dermoide. Zieglers Zentralbl. **8**. — Chenantais, De l'épithéliome calcifié Thèse. Paris 1881. Zit. nach v. Noorden. — Denecke, Beitrag zur Kenntnis der verkalkten Epitheliome. Inaug.-Diss. Göttingen 1893. — Fischler, Unterscheidung von Neutralfetten, Fettsäuren und Seifen. Zentralbl. f. pathol. Anat. **15**. 1904. — Fischler und Gross, Histologischer Nachweis von Seife und Fett im Tierkörper. Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat., S.-Bd. **7**. — Franke, Über das Atherom, besonders in bezug auf seine Entstehung. v. Langenbecks Archiv **34**. — Hedinger, Gutartiges Epitheliom der behaarten Kopfhaut. Zieglers Zentralbl. **21**. — Henzi, Über Verknöcherung in verkalkten Epitheliomen. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **15**. — Hofmeister, Experimentelles über Gewebsverkalkung. Münch. med. Wochenschr. 1909. — Israel, O., Epithelioma folliculare cutis. Festschr. f. Virchow. — Kaufmann, Über Enkatarrhaphie von Epithel. Virchows Archiv **97**. — Kawamura, Die Cholesterinesterverfettung. — Linser, Über verkalkte Epitheliome und Endotheliome. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **26**. — Lücke, Eingekalkte Epithelgeschwülste. Virchows Archiv **28**. — Malherbe, Recherches sur l'épithéliome calcifié sebacées. Transactions of the intern medical congress to London 1881. Zit. nach v. Noorden. — Manasse, Handbuch der pathologischen Anatomie des menschlichen Ohres. — v. Noorden, Das verkalkte Epitheliom. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **3**. — Perthes, Über verkalkte Endotheliome im Unterhautzellgewebe. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **12**. — Poscharissky, Über heteroplastische Knochenbildung. Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **38**. — Ribbert, Geschwulstlehre. — Schmidt, M. B., Die Verkalkung. Krehl-Marchand, Handbuch der Allg. Pathologie **3**. 1921. — Schmidt, M. B., Über heterotope Knochenmarksbildung. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1908. Zit. nach Henzi. — Schultze, W. H., Die Verkalkung. Lubarsch-Ostertag **14**, 1. — Stieda, Über das verkalkte Epitheliom. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **15**. — Walkhoff, Ein neuer Fall von verkalktem Epitheliom der Haut. Festschr. f. Rindfleisch 1907.