

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Sofia.)

Ein Epitheliom des harten Gaumens vom Typus der Erdheimschen Hypophysengangsgewächse.

Von

Prof. Dr. D. Krylow.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 23. Juli 1932.)

Am 7. 12. 29 schickte die Propädeutisch-Chirurgische Klinik der Universität Sofia eine ambulatorisch entfernte eigentümliche erbsengroße Gaumengeschwulst zur mikroskopischen Untersuchung in das Pathologische Institut. Für die klinischen Befunde bin ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. P. Stojanow verpflichtet.

Die Geschwulst befand sich unter der Gaumenschleimhaut auf der mittleren Linie, 3 cm hinter den Vorderzähnen, wuchs langsam und war von fester Konsistenz, gut begrenzt, unbeweglich, schmerzlos. Sie wurde leicht und schnell unter örtlicher Betäubung entfernt. Klinische Diagnose: Adenom.

Die weißliche Oberfläche des Querschnittes der in Formalin fixierten Geschwulst zeigte eine unregelmäßig wabige Struktur.

Mikroskopisch erwies sich die Geschwulst als epithelial.

Die einfachste Form der Epithelverteilung ist die Bildung von Zellzügen und kleinen Zellenkomplexen, wie es aus der Abb. 1 ersichtlich ist. Dabei liegen die Zellen dicht aneinander. Ihre Größe ist von den Bedingungen der gegenseitigen Anordnung und des gegenseitigen Druckes abhängig. Die überwiegende Form ist niedrigzyndrisch; Kerne eiförmig, entweder mittel- oder randständig näher zu der Zellenbasis. Sie sind mäßig chromatinhaltig, ihre Chromatinteilchen ziemlich gleichmäßig verteilt. Oft ein oder zwei Kernkörperchen vertreten. Das Protoplasma im allgemeinen gut dargestellt und in den Zellen, die keine besonderen Veränderungen erleiden, ziemlich dunkel; gut mit Eosin u. dgl. färbbar. Zellgrenzen gewöhnlich nicht deutlich. Stellenweise, und zwar häufig, das Protoplasma in den mittleren Zellabschnitten bedeutend heller, wobei die Zellgrenzen besser sichtbar sind, da das Protoplasma sich in der Peripherie scheinbar verdickt. Meistens ist es mit der Zunahme des Zellumfanges verbunden. Nicht selten das perinukleäre Protoplasma so verkümmert, daß die Zellen als bläschenartige Bildungen mit zentral liegenden Kernen erscheinen. Die Kerne dabei bald scheinbar unverändert, bald ein wenig vergrößert und blaß, bald pyknotisch.

Außer den erwähnten Zellzügen und Zellkomplexen in der Geschwulst auch andere epitheliale Bildungen sichtbar, unter denen man vor allem drüsähnliche feststellen kann. Die Abb. 2 veranschaulicht diese Bildungen. In dem zugespitzten Teile der zungenähnlichen Epithelsprossung hier die Querschnitte zweier drüsiger Röhrchen sichtbar. Das Lumen sehr eng, sein Durchmesser um das Vierfache kleiner als die Höhe der ihn umgebenden Epithelzellen. Der Querschnitt

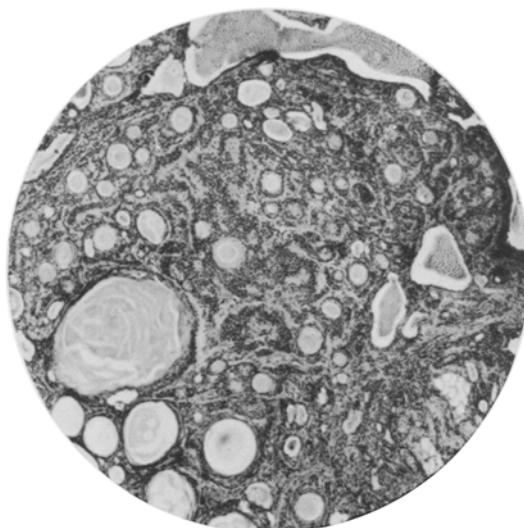


Abb. 1. Übersichtsbild der Geschwulststruktur bei schwacher Vergrößerung. Epithelzige und solide Epithelkomplexe; geschichtete perlenartige Gebilde. Cysten mit verschiedenartigem Inhalt. Paraffinschnitt. Schwächere Vergrößerung. Hämalaun-Eosin.

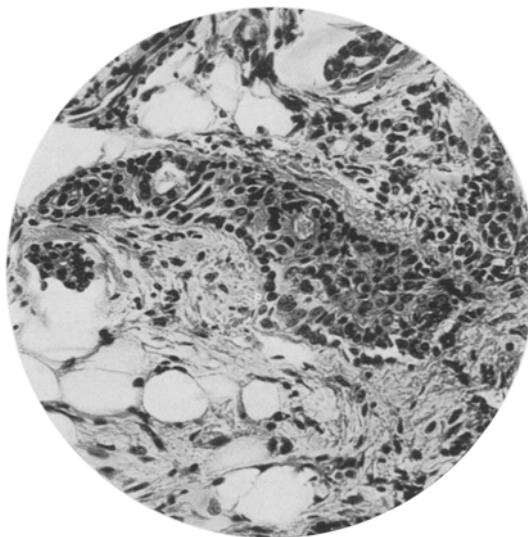


Abb. 2. Im kleinen Inselchen unter der zungenähnlichen Epithelwucherung legen sich die Epithelzellen rosettenartig um das kleine Lumen herum. Im zugespitzten Teile der zungenähnlichen Wucherung sind auch zwei Querschnitte „drüsähnlicher“ Röhren sichtbar. Paraffinschnitt. Stärkere Vergrößerung. Hämalaun-Eosin.

eines solchen Röhrchens in einem unten liegenden kleinen isolierten Epithelinselchen noch deutlicher. Bei Immersion hier die rosettenartige Anordnung der Epithelzellen um das Lumen herum gut sichtbar. In der Richtung zum letzteren verdickt sich das Protoplasma, indem sich hier ein cuticulaähnlicher Saum bildet.

An anderen Stellen auch größere drüsähnliche Bildungen. Auch hier die Lumina von meistens gut erhaltenem, ein-, zwei-, oder sogar mehrreihigem Epithel begrenzt.

Diese drüsähnlichen Röhrchen sind nicht nur weit davon entfernt vollkommen ausgebildet zu sein, sondern auch mißgestaltet. Nirgends solche Bilder, die den echten gutgeformten Drüsen gleichen. Diese Gebilde entstehen hier sozusagen zufällig und verschwinden bald darauf ebenso plötzlich, wie sie zur Bildung kamen. Von einer planmäßigen Entwicklung einer Membrana propria keine Rede. Es fehlt jede Andeutung einer Sekretkörnchenbildung im Zelleib. Die Bildung der genannten cuticulaähnlichen Säume nur bei einigen Röhrchen kleinsten Kalibers deutlich.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß durch Lumenerweiterung solcher „drüsähnlichen“ Röhrchen mehr oder weniger umfangreiche cystische Höhlen entstehen können.

Weiter ist auf die Bildungen hinzuweisen, von denen eine auf der Abb. 3

dargestellt ist. Hier die Epithellagen zu sehen, in welchen die peripherisch angeordneten cylindrischen Zellen eine für das Epithel charakteristische Gestalt und Anordnung erhalten. Die zentralen Abschnitte hier von helleren und größeren Zellen besetzt. Deren Form höchst unregelmäßig, oft vieleckig. Das Protoplasma verkümmert und von Bläschen durchsetzt. Eine deutliche Entwicklung solcher protoplasmatischen Auswüchse, die den Zellen die Sternform verleihen, kann nicht festgestellt werden, aber Andeutungen von solchen Umgestaltungen sind nicht schwer zu finden. Infolgedessen entsteht hier gewissermaßen eine Ähnlichkeit mit den in Adamantinomen zu beobachtenden Epithelwandlungen. Im weiteren auch eine vollständige Verkümmung und Verflüssigung dieser zentral liegenden Zellen feststellbar, wodurch es zur Bildung der verschiedenen großen und vielgestaltigen Cysten kommt.

Zuweilen auch solche Bildungen sichtbar, wo das Epithel in gewisser Ausdehnung in einen schmalen, aber vollständigen Zug ausläuft, der sich aber bald ausbreitet und in seiner Mitte verflüssigt wird, wodurch sich eine kleine, meistens runde Höhle bildet. Darauf der Epithelzug wieder schmäler, aber später wieder breiter mit neuerlicher Bildung eines Lumens. Zwei oder drei, selten vier solcher Verdickungen lösen sich auf ungleichen Entfernungen ab. Bedeutend öfter in den Zellzügen eine Reihe sehr nahe nebeneinander liegender Lumina, wobei die Zellzüge auch im Gebiete der Lumenbildung ihre Dicke nicht verändern.

Ganz besonders erwähnenswert die sich in den solideren Epithelanhäufungen der Geschwulst abspielenden Umwandlungen.

Paraffinschnitte: In den mittleren Abschnitten solcher Zellkomplexe eine besondere Trübung im Protoplasma der sich vergrößernden Zellen, viel seltener eine feine Körnelung, verbunden mit einer Vergrößerung, Verbleichung und schließlich mit einem Schwund der Kerne. Neben der Karyolyse nicht selten deutlicher Kernzerfall. In einigen Epithelanhäufungen eine ziemlich gleichartige trübe Masse, die bei der Färbung nach *Masson* (Hämalaun-Erythrosin-Safran) eine gelbliche bis gelblichbraune Farbe annimmt; hier und da schimmern schattenartig bleiche Kerne durch. In anderen Fällen diese im übrigen scheinbar vollkommen gleiche Substanz bei derselben Färbung mehr oder weniger deutlich ziegel- oder himbeerrot gefärbt. Es ist hier also dem Färbungsverhalten nach keine Einheitlichkeit der chemischen Zusammensetzung vorhanden.

Bei weiterer Entwicklung in der Struktur solcher Massen komplizierte und nicht immer gleiche Umwandlungen feststellbar. Das Wichtigste ist: 1. die Neigung zur Schichtungsbildung, und 2. die Neigung zur schwächeren Färbung bis auf das vollständige Verschwinden der Färbbarkeit. Man kann die Entstehung der kleinen

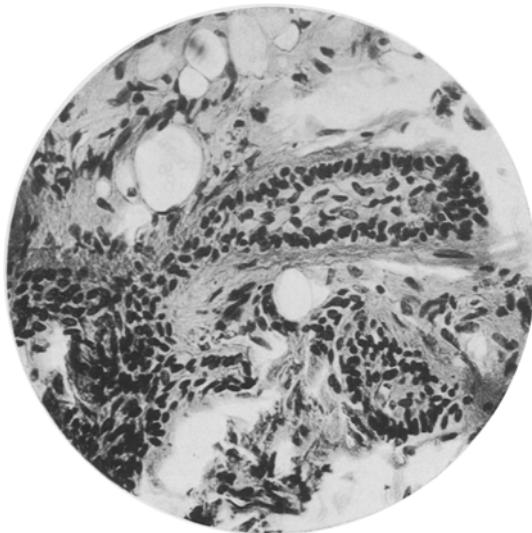


Abb. 3. Epithelzäpfchen mit adamantinomatöser Struktur.
Stärkere Vergrößerung. Paraffinschnitt. Hämalaun-Eosin.

Räume beobachten, deren scheinbar gleichartiger Inhalt sich an den Rändern verdichtet, also dunkler, besonders nach *Masson* ziegel- bis himbeerrot anfärbt. Diese Substanz liegt an der Peripherie wie ein ringförmiger rötlicher Saum, in welchem nicht selten schon eine schwach ausgeprägte Schichtung sichtbar wird. Nach der Mitte zu geht diese Substanz bisweilen ziemlich scharf, bisweilen ganz allmählich in eine schon deutlich geschichtete, aber blaßgelblich gefärbte und oft ganz verfärbte Masse über.

In derselben Mitte oder ein wenig exzentrisch oft eine kleine inhaltlose Höhle. Es sind also (in Paraffinschnitten) auch hier die kleinen höchst eigenartigen Cysten feststellbar.

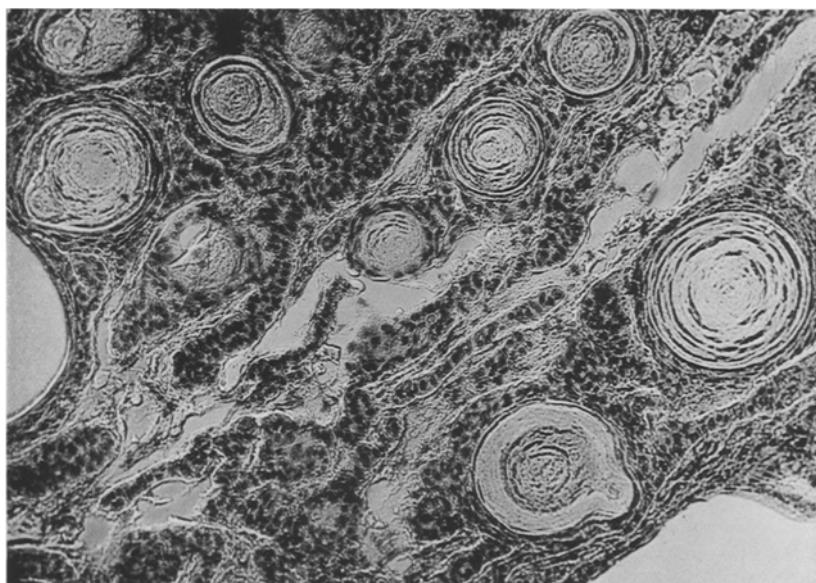


Abb. 4. Perlennartige Epithelumwandlung. Cholesterinreiche keratoide doppelbrechende Sphärolithe. Stärkere Vergrößerung. Gefrierschnitt. Hämalaunfärbung.

Im Gegensatz zu Cysten anderer Herkunft erhält das sie auskleidende Epithel nur in den äußersten Randteilen eine Ähnlichkeit mit dem zylindrischen, und auch dann nicht immer. Nach dem Innern zu flacher und zuletzt schuppenförmig; auch die Kerne abgeflacht. In den Zentralgebieten Kerne oft zerfallen oder aufgelöst. Die Chromatintilchen der zerfallenen Kerne bleichen mit der Zeit ab und verschwinden. Manchmal bilden sich dabei an Keratohyalinkörnchen erinnernde Körner. Später die Kerne nicht mehr zu unterscheiden, die Zellen vollkommen schuppenartig. Als Endergebnis solcher Umwandlungen entstehen geschichtete perlartige Kugeln (Abb. 4).

Nach den Paraffinpräparaten zu urteilen, können die Cysten in der Geschwulst folgendermaßen entstehen: 1. aus „drüsähnlichen“ Formationen, 2. infolge hydropsischer Epithelumwandlungen und 3. infolge der Bildung eigenartiger geschichteter „Perlen“.

Die geschichtete Masse solcher Perlen kann teilweise verschwinden und macht kleinen Höhlen Platz. Die Höhlenentstehung kann bei der Paraffinmethode nicht leicht erklärt werden. Man könnte an Autolyse, an fermentative Vorgänge denken,

aber eine solche Annahme hätte keine sichere morphologische Begründung. Übrigens entscheiden die Gefrierschnitte die Frage ganz einfach. Darüber wird die Rede später sein, wenn wir die Bilder, die uns die Paraffinschnitte darbieten, durchgesehen haben.

Aus dem Obenerwähnten folgt, daß wenn schon das unbewaffnete Auge den unregelmäßigen Bau der Geschwulst auf ihrer Schnittoberfläche bestimmen konnte, dieses Verhalten bei der mikroskopischen Untersuchung seine Erklärung in dem reichlichen Vorhandensein von Cysten findet. Ihre Größe und Form, der Charakter ihrer Wandungen und die Eigenschaften ihres Inhalts sind sehr verschieden. Die Wände überall vom Epithel bekleidet und das Epithel ordnet sich in ein oder zwei, wohl aber auch in mehreren Schichten an. Dort, wo das Epithel zweiseitig, entsteht bisweilen eine auffallende Ähnlichkeit mit der Struktur entsprechender Abteile erweiterter Ausführungsgänge der zusammengesetzten Schleimdrüsen der Gaumenschleimhaut. Dort, wo mehrere Schichten vorhanden, werden die unmittelbar das Cystenum lumen umkreisenden Zellen platter. Dies aber keinesfalls die Regel. Andererseits kann auch in nur mit einer Epithelschicht bekleideten Cysten die Zunahme des Inhaltes das Epithel infolge des Druckes zur Abplattung bringen. Die Cystenumrisse sehr unregelmäßig. Bald die Cyste breiter, bald schmäler; nicht selten springen von den Cystenwänden Sprossen heraus. Diese bilden dann entweder solide Epithelzapfen oder sie neigen wieder zur Cystenbildung. Eine Cyste kann sich mit den anderen vereinigen (Abb. 1).

Aller Wahrscheinlichkeit nach sind diejenigen Cysten als mehr beständig zu betrachten, die aus perlenähnlichen Epithelumwandlungen zu entstehen pflegen. Im allgemeinen erhalten dieselben lange ihre runde oder Eiform. Die oben bezüglich der Bildung kleinerer und wahrscheinlich auch jüngerer Cysten angeführten Besonderheiten, machen sich auch weiter bemerkbar. Auch hier die Schichtung des Cysteninhaltes auffällig, wobei die peripheren bei der Färbung nach *Masson* fast immer durch ihre Dictheit, zuweilen auch durch den Charakter der Färbung, sich von den mittleren unterscheiden. Auch hier kann der Cysteninhalt manchmal verschwinden, indem er den „leeren“ Höhlen Platz macht. Nicht selten sogar die verhältnismäßig großen Cysten mit mehrschichtigem Epithel austapeziert, indem die oben beschriebenen Unterschiede zwischen den peripheren und zentralen Schichten noch wohl zu beobachten sind. Die größeren Cysten entstehen gewiß aus den kleineren, indem sich diese allmählich vergrößern und miteinander vereinigen. Man kann nicht selten solche großen Cysten beobachten, in deren Lumen mehrere konzentrisch geschichtete Kugelbildungen liegen, als ob sie in kleineren Cysten gebildet waren und ihre Selbständigkeit auch nach ihrer Vereinigung behielten. Der Inhalt andersgebildeter Cysten sehr verschieden.

Neben den amorphen und fein- oder grobkörnigen Massen in einigen Cysten, in den anderen eine fast vollkommen gleichartige homogene, genau an Kolloid erinnernde Masse. Bei der Färbung nach *Masson* der Cysteninhalt nicht gleichmäßig und dabei verschiedene Tönungen von gelb, gelbbraun, ziegel- oder himbeerrot annehmend. Diese verschiedenartige Färbung oft auch am Inhalte ein und derselben Cyste feststellbar. Nicht selten auch Cysten, in welchen gleichzeitig eine körnige und eine scheinbar kolloide Masse vorhanden sind; manchmal auch geschichtete Kugelbildungen beigemischt. In anderen Fällen im Cysteninhalt auch Zellen — abgeschuppte Epithelzellen und Leukocyten — sichtbar. Sehr selten, auch solche Cysten zu finden, die fast vollkommen mit diesen Zellen und ihren Resten angefüllt sind.

Die Aufmerksamkeit des Beobachters wird besonders darauf gelenkt, daß auf den Paraffinpräparaten leere Räume im Cysteninhalt sichtbar sind, welche dem Anscheine nach negative Bilder spitzer Krystalle darstellen, wie z. B. der Cholesterinverbindungenkrystalle, die in Paraffinpräparaten der atheromatösen Platten, der

Xanthelasmen usw. vorkommen. Dieses gab eine Veranlassung zur Untersuchung von Gefrierschnitten. Bei ihrer Färbung mit Sudan III erwies es sich, daß der Cysteninhalt auch hier verschiedenartig zusammengesetzt ist. Es gibt solche Cysten, deren Inhalt sich gar nicht mit Sudan färben läßt, also keine Fette und Lipoide enthält. Im Inhalte anderer Cysten äußert sich die Fett- und Lipoidanwesenheit dadurch, daß bei der Sudanfärbung gelbe oder rotgelbe inselartig verteilte Stellen erscheinen. Bisweilen aber färbt sich der ganze Cysteninhalt, wenn auch manchmal nur schwach und blaß. Schließlich gibt es auch solche Cysten, die vollkommen mit einer rotgelben geschichteten Masse gefüllt sind.

Wenn man diese Färbungsergebnisse vom Standpunkt der Cystenentstehung beurteilen wollte, so würde man den Eindruck bekommen, daß die Cysten, welche durch Erweiterung der drüsennähnlichen Röhrchen oder durch hydropische Epithelumwandlungen entstehen, aller Wahrscheinlichkeit nach von Anfang an kein Fett und keine Lipoide enthalten. Das Fett und die Lipoide können sich hier wohl zum Inhalte beimischen, es ist dies aber eine sekundäre Erscheinung. Es steht aber ganz anders mit den Cysten, die durch die perlenartige Epithelumwandlung entstanden sind. In den Paraffinpräparaten haben wir gesehen, daß in den mittleren Schichten der meistens soliden Zellkomplexe eine Zunahme des Zellenumfanges mit einer Trübung des Zelleibes, mit Abbleichen und auch Schwund der Zellkerne Platz greift. In solchen Zellen entdeckt die Sudanfärbung eine diffuse Ablagerung von so feinen Fetteilchen, daß die nach der Alkohol- oder Chloroformeinwirkung verbleibenden Bläschen auch bei Immersionsvergrößerung kaum sichtbar sind. Ohne zuerst kleinere und dann größere Tröpfchen zu bilden, verschmelzen diese Teilchen zu einer Fettkugel, um später die oben beschriebenen geschichteten Kugeln entstehen zu lassen. Die Schichtung der Kugeln ist schon sehr gut in den nur mit Hämalaun gefärbten Gefrierschnitten zu sehen (Abb. 4). Bei der Sudanfärbung ist dieselbe auch sehr deutlich ausgeprägt (Abb. 7).

In verschiedenen Schichten zeigen sie eine ungleich starke Färbung, aber der allgemeine Ton ist dennoch ockergelb. Es wurde öfters festgestellt, daß die Mitte solcher Sphärolithen von einer stärker gefärbten Substanz eingenommen wird, indem sich die peripheren Schichten nur schwach färben lassen. Es kommen aber auch die umgekehrten Verhältnisse vor.

Bei der Untersuchung der nur mit Hämalaun gefärbten Gefrierschnitte im polarisierten Lichte zeigen solche geschichteten Kugeln mit großer Beständigkeit die ausgesprochene Erscheinung der Doppelbrechung und bilden die typischen Figuren eines schwarzen Kreuzes mit weißen mattglänzenden Quadranten (Abb. 5). Auch bei Erwärmung bis zum Erscheinen von Luftblaschen erhalten sie sich doppelbrechend, obschon die Untersuchung an frischem Material geführt wurde, wo die Einwirkung des Formalins nicht länger als 5 Tage gedauert hatte.

Ihre Schichtung bleibt auch im polarisierten Lichte noch bemerkbar und findet ihren Ausdruck auch darin, daß die Linien des schwarzen Kreuzes in verschiedenen

Schichten des Sphäroliths manche Verbiegungen erleiden. Andererseits zeichnen sich die Grenzen der nebeneinander liegenden Schichten, wenigstens in den größeren Sphärolithen, dadurch aus, daß im weißen Quadrant schwarze konzentrische Streifen erscheinen, die sich oft auch auf die benachbarten Quadranten ausbreiten. Manchmal wird festgestellt, daß die Mitte des Sphäroliths von einem sphärischen Körper mit der typischen Figur eines schwarzen Kreuzes gebildet wird, die Randschichten aber einen doppelbrechenden, ununterbrochenen, nicht in Quadranten geteilten Saum bilden. Es werden auch die umgekehrten Verhältnisse beobachtet: in der Mitte liegt eine rundliche oder auch unregelmäßige Verdunklung, an der Peripherie ein doppelbrechender, durch schwarze Linien in regelmäßige oder nicht ganz gleichmäßige Quadranten geteilter Ring. Neben doppelbrechenden Gebilden, die eine auffallende Eben- und Regelmäßigkeit besitzen, auch solche, in welchen die schwarzen Linien der Kreuze sich nach den Rändern hin verbreiten, und, in Übereinstimmung mit der gezogenen unregelmäßigen Sphärolithenform, die glänzenden Quadranten nicht die gleiche Größe haben, sie sind unebenmäßig.

Die Untersuchung im polarisierten Licht bestätigt die schon früher erwähnte Beobachtung, daß ein Teil der größeren Cysten durch ein Zusammenfließen von kleineren gebildet sein muß. Und wirklich, bei gekreuzten *Nicol*-Prismen kann man solche Cysten beobachten, wo zwei, drei oder mehrere doppelbrechende Sphärolithe nebeneinander liegen, von denen jeder seine Selbständigkeit und alle seine Eigenchaften bewahrt hat. In manchen Fällen scheint es, als ob ein kleines doppelbrechendes Kugelgebilde sich im Quadrant eines anderen größeren verbirgt. Auch solche Cysten sichtbar, wo die verstümmelten Sphärolithe scheinbar im Chaos hineingeworfen sind; ihre Doppelbrechungsfähigkeit zweifellos, die erscheinenden Figuren aber äußerst unregelmäßig.

Es ist also anzunehmen, daß die lipoïdhaltigen doppelbrechenden Sphärolithe ein Umwandlungsprodukt der perlenartigen Epithelbildungen sind. Alle Versuche ihre Doppelbrechung durch Erwärmen zu vernichten waren ohne Erfolg.

In den organischen Fettauflösern — Alkohol, Äther, Chloroform — lösen sich dieselben auf, aber die Auflösung geht sehr langsam vor sich und ist unvollkommen. Das Doppelbrechungssymptom bleibt in den meisten Sphärolithen sogar nach einer 30 Minuten langen Einwirkung der genannten Fettlösungsmittel, sogar auch in den Paraffinschnitten noch deutlich. Nach der Auflösung des Lipoidanteils der Sphärolithe bleibt eine schwach acidophile schichtige Masse nach, wovon schon die Rede

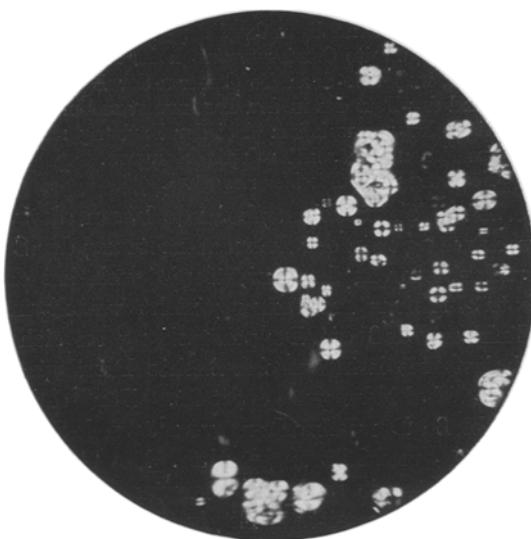


Abb. 5. Cholesterinreiche keratoide doppelbrechende Sphärolithen im polarisierten Lichte bei schwacher Vergrößerung. Gefrierschnitt.

war. Es ist bemerkenswert, daß diese Sphärolithe in den Gefrierschnitten sogar noch nach der 30 Minuten langen Einwirkung von Aceton, Alkohol, Chloroform oder Äther die Sudanfärbung noch annehmen, wenn auch nur sehr mäßig. Bei Einwirkung konzentrierter H_2SO_4 in einer Mischung mit Formalin (5: 2) nehmen diese doppelbrechenden Sphärolithe in Gefrierschnitten eine dunkelblaue Farbe an, wodurch sie sich ganz gut von dem übrigen gelblichen Grunde unterscheiden. Also fällt die Golodetsche Reaktion positiv aus. Dabei erscheinen bisweilen auch blauviolette Tönungen.

Auch die Schultzsesche Reaktion fällt positiv aus: Nach zweitägiger Einwirkung der $2\frac{1}{2}\%$ igen Eisenalaunlösung unter nachfolgender Behandlung mit Schwefel- und Essigsäure (aa) nehmen fast alle Sphärolithen eine grüne oder hellblaue Färbung an.

Nach einer einmaligen Osmierung wurden die Sphärolithe dunkelgraublau-stahlfarben. Die zweite Osmierung (nach der Alkoholbearbeitung) verstärkt etwas diese Färbung, wobei sie doch die Grenzen der tiefblauen Tönungen nicht überschreitet, während das Fett des in der Geschwulst stellenweise eingeschlossenen Fettgewebes kräftig schwarz erscheint. Bei der Färbung nach Lorrain-Smith-Dietrich wurden die fraglichen Sphärolithe dunkelblaugrau.

Färbung nach Fischler negativ¹.

Diese Untersuchungsbefunde lassen also vermuten, daß Cholesterinverbindungen in der Zusammensetzung der Sphärolithe eine große Rolle spielen, obwohl ihre Anisotropie auch bei der wiederholten und dabei beträchtlichen Anwärmung nicht verschwindet. Das steht damit in Einklang, daß die Doppelbrechung an sich in der Charakteristik der Cholesterine kein ausschließliches Privilegium der Cholesterinester und deren Verbindungen darstellt. Für die Cholesterinester ist nicht das bloße Doppelbrechungsvermögen kennzeichnend, sondern auch die Schmelz- und Klärungspunkte. Die Tatsache, daß unsere Sphärolithe die Anisotropie auch bei bedeutender Anwärmung nicht verlieren, ist nun mit den positiven Ergebnissen der Reaktionen nach Golodetz und Schultz zusammenzustellen und daraus ist zu schließen, daß in der Zusammensetzung dieser Sphärolithe das Cholesterin wohl eine sehr bedeutende Rolle spielt, und zwar nicht in seinem Esterzustand, sondern in Form anderer Verbindungen. Nach den Untersuchungen Kawamura² ist es wohl bekannt, daß in unserem Körper solche anisotropen Cholesterinverbindungen entstehen können, welche auch bei Anwärmung bis $120^\circ C$ ihre Anisotropie nicht verlieren, z. B. die anisotropen Stoffe der Nägel und der Epidermis. Nach Kawamura soll es Cholesterin oder eine Mischung desselben mit Fettsäuren sein. Selbstverständlich ist es nicht ausgeschlossen, daß neben dem Cholesterin auch Lipide anderen Charakters und Neutralfett sich an der Zusammensetzung der Sphärolithe beteiligen.

Es ist bemerkenswert, daß bei der Färbung nach Smith-Dietrich manchmal auch der Inhalt jener Cysten, in denen die danebenliegenden Sudanpräparate wenig oder gar kein Fett zur Darstellung bringen, kräftig

¹ Die Färbung mit Nilblausulfat in frischem Material konnte zufallshalber leider nicht ausgeführt werden. Die Methode von Ciaccio wurde nicht angewandt.

² Kawamura, R. und M. Koyama: Zbl. Path. 45, 67 (1929).

schwarz gefärbt ist. Die Färbung ist hier oft bedeutend stärker als diejenige der doppelbrechenden Sphärolithe, da diese nur einen dunkelblaugrauen Ton annehmen. Ins Schwarze färben sich nicht selten nur die äußersten Schichten der Sphärolithe, diejenigen welche nach *Masson* die himbeer- oder die ziegelrote Farbe annehmen.

Bei der Beschreibung der Paraffinpräparate wurde darauf hingewiesen, daß die Schichtung der Sphärolithe dadurch bedingt wird, daß die Epithelzellen flacher werden, ihre Kerne verlieren und sich in homogene schuppige Gebilde verwandeln, was in vielen Beziehungen der Schuppenbildung des verhornten Epithels ähnelt. Da nämlich die Hornschicht der Haut reich an Cholesterin, besonders an Cholesterinesterverbindungen¹ ist, so war es besonders wichtig, die von uns beobachteten Sphärolithe auf ihren Gehalt an Hormonen zu prüfen.

Die Ergebnisse waren folgende. Bei Färbung mit Säurefuchs-Anilinblau-Orange (Methode *Mallory*) wurden die Sphärolithe hellgelb, bisweilen rötlichgelb gefärbt, bei Gramfärbung (auch in *Weigerts* Modifikation) werden die Schuppen schön dunkelblau gefärbt, aber bei der nachfolgenden Einwirkung von Salzsäurealkohol (70% Alkohol 100,0, Off. Salzsäure 1,0) werden sie schnell entfärbt. Die Entfärbung entsteht auch in 1%iger Lösung der off. Salzsäure in absolutem Alkohol, aber bedeutend langsamer: sogar bei einer 30 Minuten dauernden Entfärbung behalten einige Sphärolithe, wenigstens teilweise, ihre blaue Färbung bei.

Nach diesen Befunden ist die Anwesenheit einer vollkommen ausgebildeten Verhornung nicht zu erkennen. Wir können hier aber das Vorhandensein einer dem Keratin² nahestehenden, also keratoiden Substanz nicht ausschließen. Daher könnten wir diese eigenartigen Schichtungskugeln als cholesterinreiche keratoide doppelbrechende Sphärolithe bezeichnen.

Die Untersuchung der Gefrierschnitte gab mir die Möglichkeit auch die Anwesenheit von isotropen Krystallgebilden im Innern mancher Cysten festzustellen. Sie treten sehr selten auf und ich konnte nicht mehr als 8 Exemplare in allen meinen Gefrierschnitten auffinden. Es konnte deshalb keine ausführliche Untersuchung stattfinden, und ich werde nur kurze und ganz allgemeine Andeutungen geben müssen.

Die Abb. 6 stellt das beste Exemplar solcher Krystalle dar.

Dieses krystallinische Gebilde hat, obwohl auch nicht einen vollkommen regelmäßigen, immerhin einen genügend deutlichen strahligen Bau. Es ist nichts anderes als ein Konglomerat von isotropen Nadeln und spitzen Plättchen. Die Abbildung stellt einen größeren Krystall

¹ Siehe z. B. die Tabelle von *Teutschländer*, nach den Befunden von *Unna* und *Golodetz* zusammengestellt. *Virchows Arch.* **218**, 246 (1914).

² Die Frage, welche Methoden der Anfärbung für die Hornsubstanz spezifisch sind, und was sich nämlich nach *Gram* färbt — die früheren Stadien der Verhornung oder schon ausgebildete Hornsubstanz —, sind Fragen an und für sich. Es wäre auch kaum nötig zu unterstreichen, daß in den Geschwülsten, als atypischen Gebilden, auch der Prozeß der Verhornung atypisch verlaufen kann.

solcher Art dar. Die kleineren Krystalle haben vielmehr eine Fächerform. Diese Krystallgebilde, in feine oder grobkörnige Eiweißmassen eingeschlossen, liegen gerade in solchen Cysten, wo eine Sudanfärbung die Abwesenheit von Fetten und Lipoiden anzeigt, oder, wenn solche vorhanden sind, so ist ihre Menge viel zu gering. Die Krystalle sind in den mit Hämalaun oder mit Hämalaunsudan gefärbten Schnitten farblos. Einen mit Hämalaun gefärbten solchen Krystall enthaltenden Schnitt habe ich auf 20 Minuten der Alkoholeinwirkung überlassen: merkbare Veränderungen des Krystalles traten nicht ein.

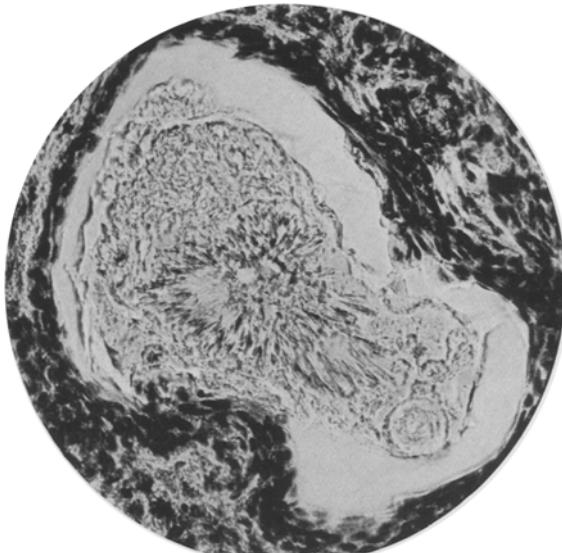


Abb. 6. Eigenartige isotrope krystallinische Gebilde, im Lumen einer Cyste eingeschlossen.
Gefrierschnitt. Stärkere Vergrößerung. Hämalaunfärbung.

Denselben Schnitt wollte ich auch mit Eosin färben lassen, aber unter den nachfolgenden Manipulationen ging das Krystall verloren. In Paraffinschnitten wurden solche Krystalle auch nicht gefunden. Es konnten nur Räume festgestellt werden, die man vielleicht als deren negative Abdrücke anerkennen kann.

Außerdem habe ich in einem Gefrierschnitt auch isotrope Krystalle anderer Art gefunden. Sie sind auf Abb. 7 zu sehen. Man sieht hier einen Teil von einem genügend stark mit Sudan gefärbten anisotropen kertoiden Sphärolith und zwei nebeneinander liegende Cysten, deren Inhalt die Sudanfärbung nur stellenweise, und zwar teilweise annimmt. In der kleineren Cyste am Rande der Abbildung ist ein Konglomerat von isotropen Krystallen sichtbar. Kurze stabartige Krystalle mit abgespulten Enden legen sich wie Tannenzweige aneinander an.

Bedeutende Schwierigkeiten bei der Beschreibung und Beurteilung stellen auch diejenigen Gebilde vor, die auf der Abb. 8 bei schwächerer Vergrößerung und Abb. 9 bei stärkerer Vergrößerung dargestellt sind.

Diese Gebilde liegen ebenfalls in den Cystenlichtungen und kommen oft vor. Sie liegen manchmal sogar im Lumen ein und derselben Cyste in mehreren Exemplaren. Ihre Größe und Form sind verschieden, meistens kommen aber runde und ovale Formen vor. Sehr oft (aber nicht immer) kann man in diesen Gebilden „Rinde“, „Körper“ und „Kern“ unterscheiden.

Bei Hämalaun-Eosinfärbung die „Rinde“ meistens dunkler als der „Körper“ und zeigt mehr oder weniger deutlich radiäre Streifung in der Richtung zur Mitte des Gebildes. Die Zusammensetzung der „Rinde“ zweifellos sehr verwickelt. Es scheint, daß an ihrem Aufbau Stoffe teilnehmen, die ein verschiedenes Lichtbrechungsvermögen besitzen. Das spiegelt sich darin ab, daß man hier, natürlich mit sehr starker Vergrößerung, sehr feine radiäre und spitzenartig geflochtene scheinbare Fasernstrukturen bemerken kann. In manchen Fällen hat aber die „Rinde“ eher ein körniges Aussehen. Nicht selten ist die Rinde zwei- oder sogar dreischichtig. Die Schichten von parallel zur Oberfläche verlaufenden Linien begrenzt. Diese entstehen infolge der Verdickung und vielleicht auch der Verflechtung der obengenannten scheinbaren Fäserchen, welche der „Rinde“ ihre Streifung oder den Spitzencharakter verleihen.

Der Körper solcher Gebilde zeigt auch sehr oft ein feines strahliges Geflecht oder eine strahlige Streifung. Auch hier die Fäserchen nur scheinbar. Manchmal

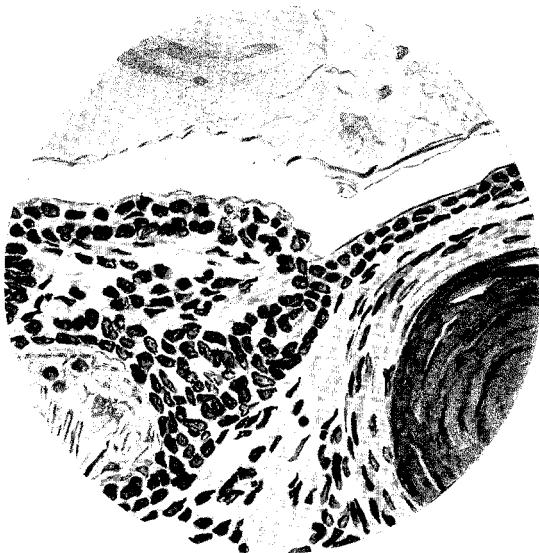


Abb. 7. Ein Teil eines mit Sudan gefärbten Sphärolithen und in der Cyste am Rande des Bildes die stabartigen Krystalle, wie Tannenzweige angeordnet. Stärkere Vergrößerung. Gefrierschnitt. Hämalaun-Sudan III.

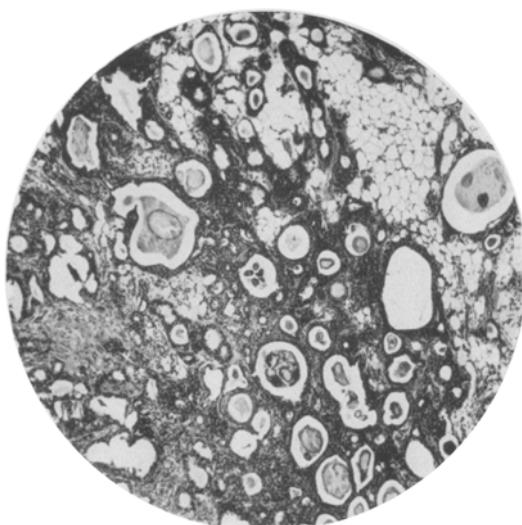


Abb. 8. Eigenartige konkrementähnliche Körper in Cystenlumina eingeschlossen. Schwache Vergrößerung. Paraffinschnitt. Hämalaun-Eosin.

stellen sie eine Fortsetzung der Streifung bzw. des Spitzengeflechtes der „Rinde“ dar und streben immer der Mitte des Gebildes zu, aber bisweilen weichen sie etwas voneinander, verbinden sich durch Seitenzweige usw. Man bekommt auch manchmal den Eindruck, als ob der „Körper“ aus eigenartigen feinen ziemlich unregelmäßigen Krystallen zusammengesetzt wäre. Die „Kerne“ dieser Gebilde stellen meistens eine Körnermasse vor, bisweilen sind sie amorph.

Wenn diese Gebilde sich in den Cystenlumina ablagern, sind sie von einer körnigen oder amorphen Substanz von geronnenem Eiweiß bzw. von Überresten einer an Eiweiß reichen Flüssigkeit umgeben. Sehr selten berührt solch ein Gebilde unmittelbar die Wände der Cyste — ihr Epithel; in solchen Fällen kann die „Rinde“

fehlen. Die „Rinde“ ist also nicht immer deutlich ausgeprägt. Zuweilen fehlt auch der „Kern“ (Schnittebene!). Wenn aber Gebilde solcher Art gut zur Darstellung gelangt sind, so haben sie immer einen „Kern“.

In den Paraffinschnitten bei Färbung, z. B. mit Hämalaun-Eosin, zeigen sich die „Kerne“ im allgemeinen acidophil und lassen sich gut mit Eosin färben. „Rinde“ und „Körper“ dagegen haben eher eine Affinität zum Hämalaun und färben sich bläulich. Die „Rinde“ färbt sich gewöhnlich stärker. In Gefrierschnitten haben diese Gebilde bei Hämalaunfärbung die Gestalt blauer Kugeln, in denen die strahlige Streifung der

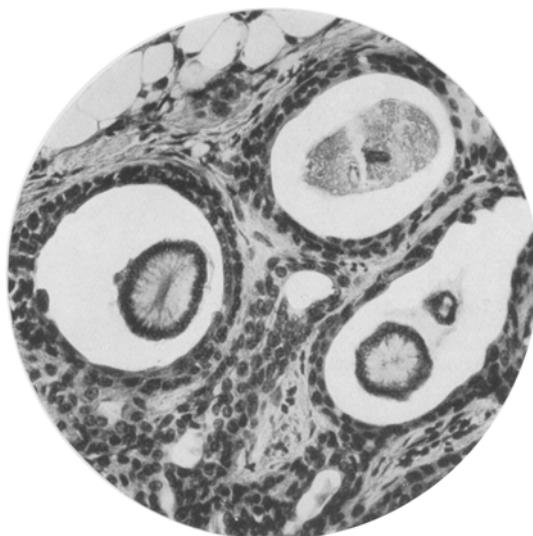


Abb. 9. Eigenartige konkrementähnliche Körper in Cystenlumina eingeschlossen. Stärkere Vergrößerung. Paraffinschnitt. Hämalaun-Eosin.

Rinde, wie es scheint, besser dargestellt ist als der strahlige Bau des Körpers. Aber diese Radiärstrukturen sind hier überhaupt nicht immer deutlich. Die „Kerne“ sind in solchen Präparaten ganz undeutlich.

Beim Suchen jüngster Formen kann man im Cysteninhalt feine rundliche blaue oder sogar dunkelblaue Gebilde ohne bestimmten Bau finden. Die nachträgliche Färbung mit Sudan überzeugt uns, daß das Fett am Bau dieser Gebilde keinen Anteil nimmt, und daß sie sich meistens in solchen Cysten ablegen, in deren Inhalt sich kein Fett befindet. Bei der Untersuchung im polarisierten Lichte zeigen sich solche Gebilde isotrop. Sie sind wahrscheinlich fester als ihre Umgebung, oder sie leisten dem Mikrotommesser einen größeren Widerstand: Gute Schnitte davon finden sich nicht oft; es entstehen meistens Risse, Zerkrümelung und eine Störung der gegenseitigen Verhältnisse zwischen „Rinde“, „Körper“ und „Kern“.

Die Deutung dieser Gebilde begegnet gewissen Schwierigkeiten. Aller Wahrscheinlichkeit nach sind sie nichts anderes als eigenartige Konkremente. Die Neigung zur Hämalaunfärbung läßt vermuten, daß in ihrer Zusammensetzung Kalk eine nicht unbedeutende Rolle spielt.

Zwar hatte die Reaktion *Kossas*¹ kein positives Ergebnis, aber vielleicht aus dem Grunde, weil das Objekt in Formalin fixiert war und die Anwendung dieser Methode verspätet kam.

Die Frage, wodurch sich der strahlige Bau dieser Konkremeante erklären läßt, ob für ihre Entstehung ein Kern unbedingt nötig ist usw., werde ich nicht berühren, denn meine Aufgabe ist es die gegebene Geschwulst zu beschreiben. Diese Fragen können aber ihre Erklärung nur beim Vergleiche mit dem Entstehen anderer Konkremeante bekommen.

Um die Beschreibung der Cysten und ihres Inhalts zu vollenden ist noch ein wesentlicher Befund zu erwähnen. Schon die Hämalaun-Eosinfärbung läßt vermuten, daß zu manchem Cysteninhalt sich zuweilen etwas Schleim beimischt, obschon in einer sehr geringen Menge. Die bei der Färbung mit Thionin und Kresylechtviolett entstehende Metachromasie bestätigt diese Vermutung.

Das Stroma der Geschwulst ist an den Stellen, wo die Epithelzüge und Komplexe dicht aneinander liegen, durch spärliche Kollagenfasern dargestellt. An den Stellen, wo die Epithelanhäufungen sich lockerer verteilen, ist zwischen ihnen auch Fettgewebe eingelagert. Die Zellen des Fettgewebes grenzen zuweilen unmittelbar an das Epithel, manchmal aber befinden sich zwischen dem Epithel und dem Fettgewebe auch Kollagenfasern größerer oder kleinerer Stärke. An den Stellen, wo das Fettgewebe sich tief zwischen den Epithelzügen befindet, erleidet es eine schleimige Umwandlung. Hier entstehen lockere, sehr zarte Fadenstrukturen, die in die homogene Zwischensubstanz eingebettet sind, und die Zellen nehmen einen sternförmigen Charakter an. In solchen Teilen geben Thionin und Kresylechtviolett eine deutliche Metachromasie.

Die Geschwulst muß als sehr arm an Gefäß en bezeichnet werden. Elastische Fasern und Gitterfasern nehmen am Aufbau des Gerüsts keinen Anteil. Einer besonderen Erwähnung bedarf die Tatsache, daß das Stroma oft reich an lymphocytähnlichen und besonders an Plasmazellen ist. Im Gegenteil sind Pseudoxanthomzellen bzw. Lipophagen nicht einmal in Einzel'exemplaren aufzufinden. Auf der Oberfläche der Geschwulst läßt sich das Kollagengewebe bald stärker, bald schwächer darstellen. Stellenweise aber verlegen sich auch hier Epithelzüge, bisweilen auch mit Cystenbildung, mitten in das Binde- und Fettgewebe. Es kann also nicht die Rede davon sein, daß die Geschwulst von einer regelmäßigen Kapsel umgeben sei.

Wie es aus dem oben Gesagten hervorgeht, stellt sich der Bau der betrachteten Geschwulst als sehr verzweigt dar. Insofern als ich nach der mir zugänglichen Literatur urteilen kann, sind solche Geschwülste im Gebiete des harten Gaumens noch nicht beschrieben worden. Es ist aber erstaunlich, daß diese Geschwulst viel Gemeinschaftliches mit den Hypophysengangsgewächsen von *Erdheim* hat. In beiden ist die Neigung zur Cystenbildung, das Vorhandensein adamantinomatösen Baues und die Bildung von Schichtkugeln ausgesprochen.

¹ Es ist zu bemerken, daß auch die Silbermethode von *Bielschowsky* für Gitterfasern diese konkrementähnlichen Gebilde unberührt läßt, indem die doppelbrechenden Sphärolithe sich sehr deutlich imprägnieren und dunkelbraune, fast schwarze Färbung annehmen.

Die Besonderheit meines Falles besteht erstens darin, daß hier eine Beteiligung von Cholesterinverbindungen an der Zusammensetzung der perlenähnlichen Schichtkugeln und die Fähigkeit dieser Sphärolithe zur Doppelbrechung festgestellt werden konnte. Vielleicht spielen hier auch nekrobiotische Myeline eine gewisse Rolle. Wie in vielen Hypophysengangsgewächsen¹, so auch hier, entstehen diese Schichtkörper auf Rechnung einer keratoiden Umwandlung des Epithels. Die wahre Hornsubstanz, wie sie z. B. *Strada*², *Husten*³ u. a. beschrieben hatten, habe ich nicht gesehen. Es ist auch nicht die Anwesenheit von Stachel- oder Riffzellen beobachtet worden.

Eine weitere Besonderheit dieser Geschwulst besteht in dem Auftreten eigenartiger isotroper Krystalle und konkrementähnlicher Gebilde im Inhalte mancher Cysten.

Der Cysteninhalt, soweit man nach den morphologischen und mikrochemischen Befunden urteilen kann, stellt sich in diesem Falle überhaupt als sehr verschiedenartig dar. Dieser Umstand, in Verbindung mit der Anwesenheit anisotroper Sphärolithe und mit dem Auftreten von Konkrementen, läßt vermuten, daß der Cysteninhalt infolge verwickelter und verschiedenartiger Vorgänge entstanden ist und im weiteren konsequenter und dauernden chemischen Umwandlungen ausgesetzt war. Man müßte hier den Kolloiden und ihrem Ausfall die Hauptrolle zuschreiben.

Die Geschwulst verdankt ihre Entstehung einer Entwicklungsstörung (embryonalen Keimen des Mundhöhlenepithels). In einigen Beziehungen kann sie, wie auch die Hypophysengangsgewächse, zu den Basaliomen *Krompechers* gezählt werden. Der Begriff der Basaliome ist aber sehr weit. Ich ziehe es vor diese Geschwulst als ein Epitheliom, vom Typus der *Erdheimschen* Hypophysengangsgewächse zu bezeichnen.

¹ Z. B. der Fall von *O. R. Teutschländer*: Virchows Arch. **218**, 224 (1914).

² *Strada*, *F.*: Virchows Arch. **203**, 1 (1911).

³ *Husten*, *K.*: Virchows Arch. **242**, 222 (1923).