

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor Prof. Dr. R. Rössle].)

Zur Frage der Entstehung der Mischgewächse an Hand von zwei Fällen von Milchdrüsenmischgeschwülsten des Hundes.

Von

Irmgard Schmidt.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 11. März 1933.)

Die folgende Mitteilung über Mischgeschwülste der Brustdrüse des Hundes verfolgt nicht den Zweck, der Zahl der bekannten Fälle zwei weitere hinzuzufügen. Der besondere Bau der Gewächse legt vielmehr die Frage nahe, ob sie nicht in ähnlicher Weise entstehungsgeschichtlich gedeutet werden können, wie *Schürmann*, *Pflüger* und *Norrenbrock* dies für die Hypophysengangsodontome und Parotismischgeschwülste versucht haben. Auf Anregung von Herrn Professor *Schürmann* seien aus einer Reihe von Beobachtungen zwei Fälle ausgewählt.

Fall 1. Kleinwalnußgroßes Gebilde, von Herrn Prof. *Dobberstein* (Tierärztliche Hochschule Berlin) gütigst überlassen. Oberfläche zu etwa zwei Dritteln höckerig, knollig. Die einzelnen Knollen verschieden groß, einige erbsgroß, andere in stecknadelkopfgroße, vielfach papilläre Gebilde untergeteilt. Schnittfläche zum Teil ebenfalls lappig.

Ein histologischer Schnitt aus einer Stelle der Geschwulst, an der die Oberfläche verdeckt war, zeigt etwa haselnußgroßen Knoten (s. Abb. 1), umgeben von wechselnd breiter Gewebshülle. Zwischen dieser und dem Knoten zu etwa zwei Dritteln seines Umfanges ein mehr oder weniger breiter Grenzspalt mit stellenweiser Überbrückung durch spangenartige Gewebstreifen. Basaler Zusammenhang der Geschwulst mit der Umgebung.

Diese besteht aus teils schmalen, teils breiteren Bindegewebslagen mit eingestreutem spärlichem Brustdrüsengewebe. Dessen Drüsenläppchen weisen lockeres Bindegewebe und kolbig verzweigte Tubuli auf, stellenweise jedoch nur einzelne Gänge mit papillären Erhebungen des Epithels unter Mitwuchern von Bindegewebe in die Lichtung.

Der Grenzspalt zeigt eine vorwiegend gestreckte parietale Wand mit meist niedrigem, zum Teil aber hochzylindrischem, manchmal mehrreihigem Epithel. Stellenweise Verwachsungen zwischen Knoten und parietalem Wandepithel. Im Grenzspalt eine teils homogene, teils fädig geronnene Flüssigkeit mit vereinzelt Eiterzellen und einigen abgerundeten großen Zellen mit blassem Protoplasma und ziemlich kleinem Kern.

In die Grenzspaltkammern ragen von visceral her kleine papilläre oder verästelte oder breite knollige, polypöse Gebilde von verschiedener Größe und Beschaffenheit hinein. Die feinsten Papillen (Abb. 3) sind einzellige Knospen mit hellem Protoplasma, ähnlich den bekannten Zellen der Mastopathia cystica des

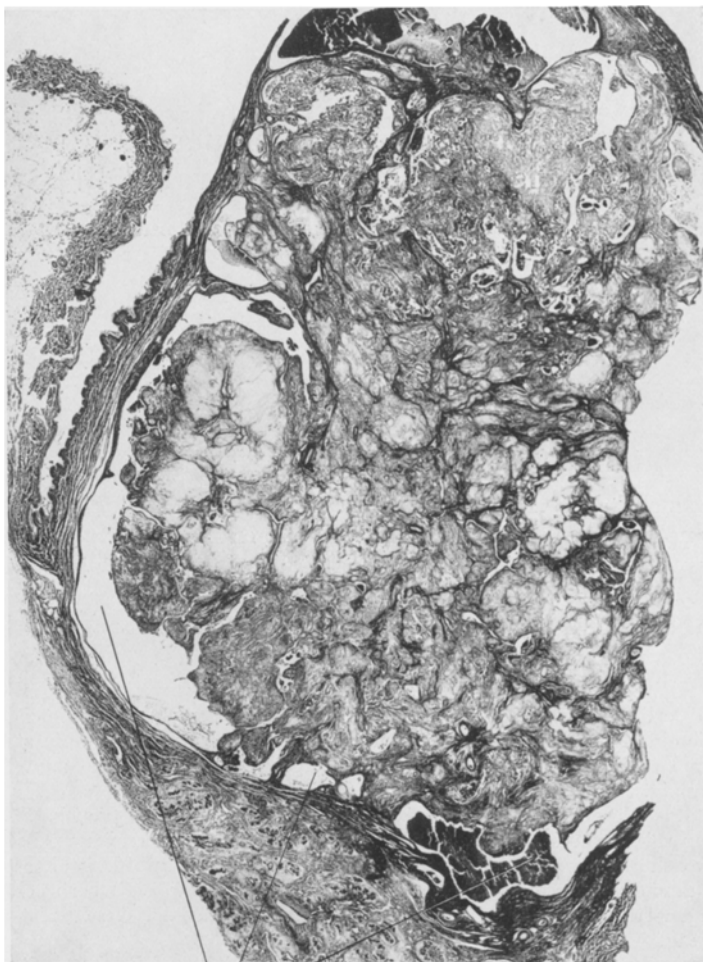


Abb. 1. Übersichtsbild eines Gewebsschnittes der Brustdrüsenmischgeschwulst von Fall 1. Knolliger Bau. Bei a Grenzspalt, durch septenartige Bindegewebszüge in mehrere Kammern unterteilt. Links normales Brustdrüsen-gewebe. Oben äußere Haut.

Menschen. Derartige Epithelerhebungen manchmal zu 5 oder 6 auf kürzerer Epithelstrecke. Eine weitere Stufe stellen Epithelknospen aus 3, 4 oder mehr Zellen dar, die häufig ein zartmaschiges Stroma überziehen und vielfach größeren Papillen aufsitzen. Sie dürften anzeigen, daß hier noch ein Wachstum im Sinne des Bauplanes im Gang ist.

Weiter entwickelt sind etwas größere Papillen, die schon eine bauchige Auftreibung ihres mesenchymalen Grundstockes erkennen lassen (Abb. 2 und 3). Als Ursache dieser Auftreibung läßt sich, wie aus den Abbildungen hervorgeht, eine

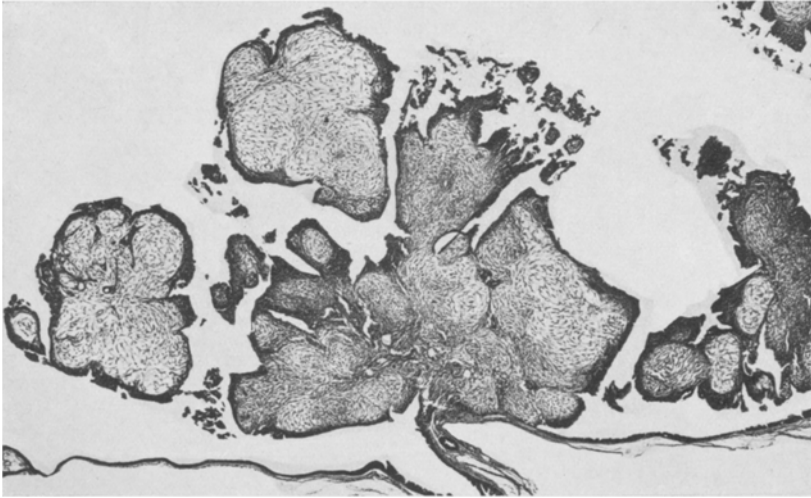


Abb.2. In den Grenzspalt hineinragender kleiner Papillenstock mit verschiedenen großen Papillen. Der mesenchymale Grundstock besteht aus lockerem myxomatösen Gewebe.

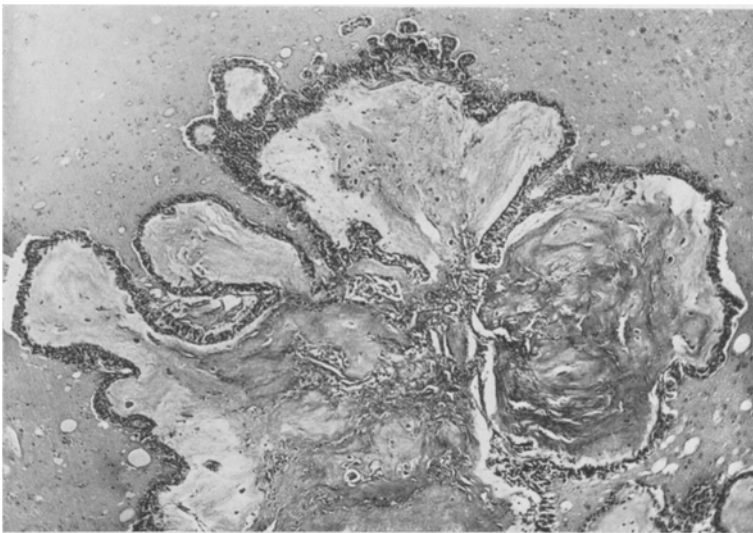


Abb.3. Papillenstock. Einzelne Papillen bestehen nur aus Epithel; die größeren sind bauchig aufgetrieben; an den größten stellenweise eine deutliche Verschiedenheit des mesenchymalen Gewebes: in der peripheren Zone lockeres schleimiges, in der zentralen hyalin-knorpeliges Gewebe.

Aufquellung der Grundsubstanz des mesenchymalen Grundstockes feststellen. Es handelt sich um eine mucoide Umwandlung, wie sie auch am Adenofibrom der menschlichen Mamma zu beobachten ist. Stellenweise weitere Änderung des

mesenchymalen Gewebes, das homogener wird und schließlich Merkmale typischen Knorpelgewebes aufweist (Abb. 4). Das Zentrum dieses Grundstockes besteht vielfach nur aus gefäßtragendem lockerem Stromabindegewebe.

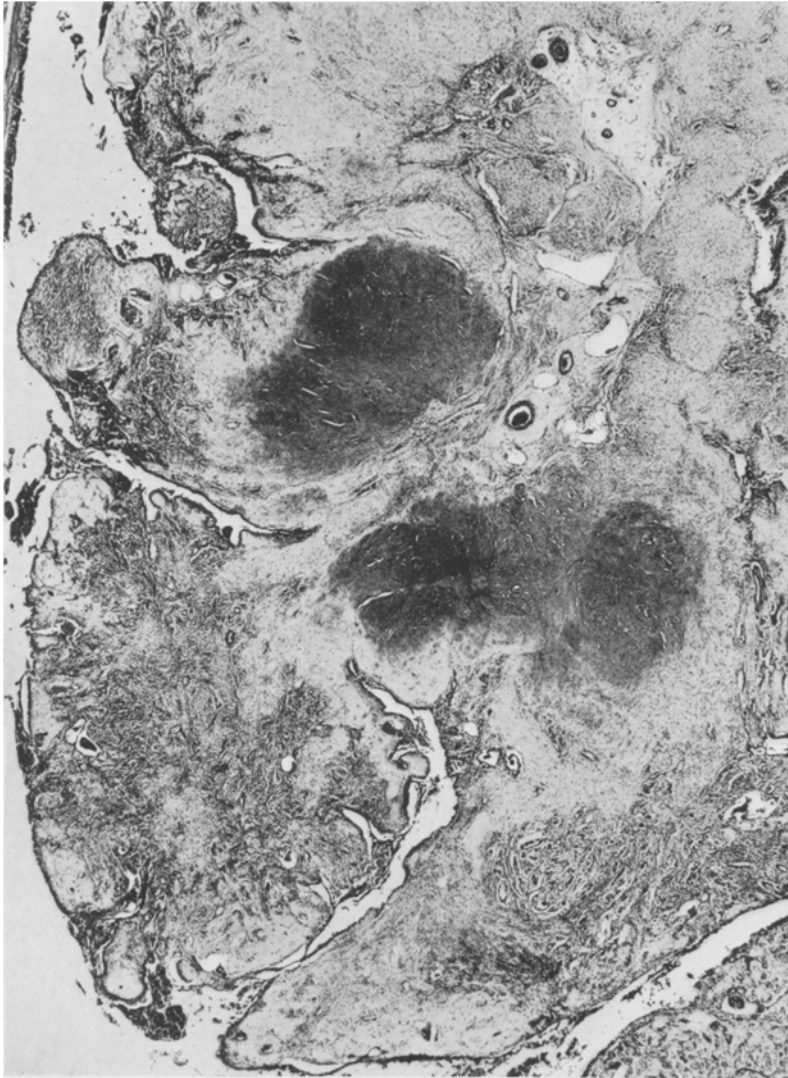


Abb. 4. Großer Papillensockel. Die größeren Papillen stellen schon zusammengesetzte Gebilde dar und weisen Tochter- und Enkelpapillen auf. Basale Haftfläche. Hier lockeres Stroma mit Arterien und Venen, mantelartig von verkalktem hyalinen Knorpel umgeben, der in der äußeren Zone in Knorpelschleimgewebe übergeht.

Die größten Papillen bilden einen Stock mit visceral liegender Basis und Einragen der Teilpapillen in den Randspalt, dessen Raum sie zum Teil ganz einnehmen. Das basal liegende lockere Stroma mit zum Teil starkwandigen Gefäßen entsendet zentralfadenartige Züge in die größeren Papillen (Abb. 4). Diese Züge sind häufig mantelartig umgeben von verkalktem hyalinem Knorpelgewebe; peripher davon

eine Zone mit teils knorpeliger, teils schleimiger Grundsubstanz, der nach außen hin die kleineren Papillen aufsitzen.

Die Zusammenfassung der bisher erhobenen Befunde ergibt, daß eine Mischgeschwulst mit dem Bauplan eines intracystischen papillären Gewächses vorliegt. Die papillären Bildungen sind von verschiedener Größe. Mit der Vergrößerung des Epithelüberzuges nimmt auch der

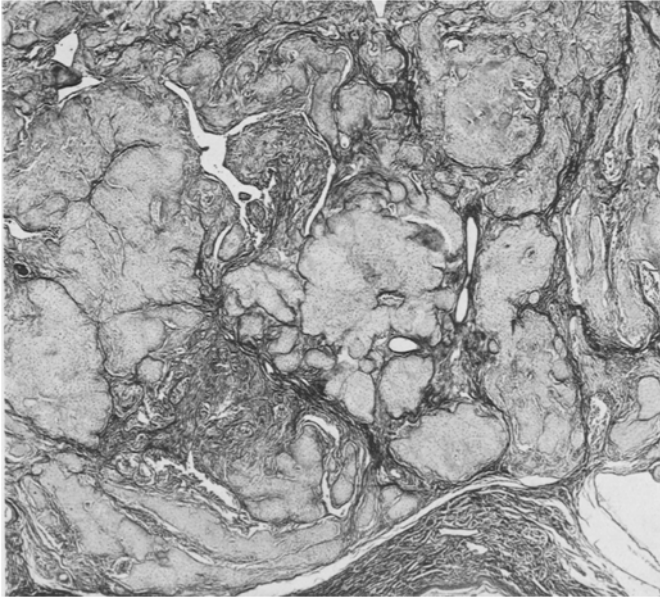


Abb. 5. Mesenchymales Knäuefeld, hervorgegangen aus papillären Bildungen mit myxomatös und knorpelig differenziertem Mesenchym; sekundärer weitgehender Schwund des Epithels.

mesenchymale Grundstock an Masse zu. Dabei zeigen sich bemerkenswerte Umwandlungen des Mesenchyms. An kleinen Papillen ist es im allgemeinen locker gefügt. Je größer die Papillen werden, um so dichter wird ihre Grundsubstanz; sie wird schleimig bis homogen nach Art der Grundsubstanz des hyalinen Knorpels. Schließlich kann sie noch verkalken. Der Übergang der einzelnen Grundsubstanzarten ineinander vollzieht sich gewöhnlich allmählich. Nur das hyaline Knorpelgewebe kann sich scharf von dem übrigen absetzen. Noch weiter entfernt vom Epithel findet sich lockeres gefäßtragendes Stromagewebe. Diese zonenartige Schichtung ist um so stärker, je größer die papillären Gebilde sind.

Dieser Aufbau des Gewächses ist an der Außenzone der Geschwulst mehr oder weniger deutlich erkennbar. Das Gewächsinnere scheint bei oberflächlicher Betrachtung regellos aufgebaut zu sein (Abb. 1 und 5).

An epithelialen Bildungen finden sich mit hohem Epithel ausgekleidete Gänge und Hohlräume, die nach Serienschnittuntersuchung zum Teil mit dem Grenzspalt kommunizieren. Gegenüberliegende Wände der Gänge stellenweise verwachsen, mit Verlust des Epithels und Übergang des Mesenchyms benachbarter Papillen ineinander. Bei ausgedehnteren Verwachsungen sieht man nur noch unterbrochene Epithelzüge, vergleichbar den Resten der Zahnleiste. Kleinere, mit eingedicktem Kolloid gefüllte cystische Hohlräume dürften auf Abschnürung von Gängen infolge solcher Verwachsungen zurückgehen. An manchen solcher Hohlräume papilläre Epithelerhebungen, zum Teil sogar in Form hoher, stellenweise miteinander verwachsener Falten. In diesen adenomähnlichen Partien ist die Schleim- und Knorpelgewebsbildung am geringsten.

Bildungen des Mesenchyms: Die gefäßreichen Stromazüge mit hyalin-kollagenen Fasern und oft hämosiderinhaltigen Zellen sind deutlich zu unterscheiden von dem parenchymatösen Geschwulstanteil des Mesenchyms. Dieses bildet als lockeres oder myxomatöses Bindegewebe umschriebene Knollen mit konzentrischem oder gewundenem Verlauf der Zellen und Fasern; zwischen ihnen atrophische, oft unterbrochene Epithelzüge. Stellenweise entstehen so zug- oder rankenförmige Bildungen (Knäuefelder Abb. 1 und 5). Hierbei wird die Grundsubstanz oft dichter und homogener, die spindeligen oder sternförmigen Zellen runden sich ab nach Art von typischen Knorpelzellen. Die rundlichen fibrösen Knollen sitzen den knorpeligen Bildungen vielfach peripher auf.

Insgesamt erscheint somit diese Mischgeschwulst der Hundebrustdrüse als ein intracystisches Papillom. Es läßt einen basalen bzw. zentralen und einen peripheren Teil unterscheiden. An letzterem ist das Gewächs noch im Wachstum begriffen; hier ist die Bau- und Wachstumsform der Geschwulst deutlich erkennbar; hier sind Beziehungen zwischen Papillengröße einerseits und Menge wie Differenzierungsgrad des zugehörigen Mesenchyms andererseits erkennbar. Am zentralen Teil ist das Epithel sekundär zugrunde gegangen, das Mesenchym benachbarter Papillen geht ineinander über; aber seine Bildungen erlauben noch den Schluß, daß auch dieser ältere Teil ursprünglich nach Art eines Papilloms gewachsen war.

Fall 2. Weniger leicht ist der Aufbau der zweiten, von Herrn Privatdozent Dr. *Auler* (Institut für Krebsforschung) überlassenen Mischgeschwulst zu verstehen.

Makroskopisch ähnlich lappig-knollige Beschaffenheit. Oberfläche zum Teil verdeckt durch abkapselndes straffes Bindegewebe mit lymphocytären Infiltrationen. Zwischen Kapsel und Gewächs auch hier ein Grenzspalt, jedoch mit stärkerer Unterteilung in einzelne kleine Kammern und häufiger Verödung durch Verwachsung von Geschwulst und Kapsel. An den offenen Stellen sind die Epithelzellen der parietalen Wand einreihig und kubisch.

Im Gegensatz zum ersten Fall besteht hier die Geschwulst zum großen Teil aus bindegewebig umgrenzten Läppchen. Nur in der Randzone ragen an einigen Stellen Geschwulstknoten papillenartig in den Grenzspalt hinein oder bis an die Kapsel heran und sind bis auf die basale Haftstelle von Epithel überzogen (Abb. 8). Für den vorigen Fall konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß die mesenchymalen Knoten oder Läppchen papilläre Teilkörper der Gesamtgeschwulst darstellen,

an denen das überziehende Epithel mehr oder weniger weitgehend geschwunden war. Hier liegt ein etwas anderer Bauplan vor.



Abb. 6. Geschwulstteilkörper verschiedener Größen. Bei a einfacher zylindrischer Drüsengang mit gestrecktem Epithelbelag. Bei b kleine papilläre Epithelerhebungen. c Faltige Erhebungen mit Verwachsung der Falten und leichter bauchiger Auftreibung des Faltenstromas. d Intracystischer Papillenkörper mit stärkerer Verwachsung des myxomatösen Mesenchyms. e Intracystisches Papillom; in der Peripherie verwachsene Falten mit bauchiger Auftreibung des Mesenchyms und zylindrischer Erweiterung der sekretreichtigen Gänge; im Zentrum stärkste Auftreibung des Mesenchyms mit Umwandlung in Knorpelgewebe.

An epithelialen Bildungen finden sich: ovale oder gangartige kleincystische Räume mit kubischem oder zylindrischem Wandepithel (Abb. 6a). An manchen dieser Cysten feinzottige oder faltige Erhebungen des Wandepithels (Abb. 6b).

Durch wechselnd starke Faltenverwachsungen entstehen feinkammerige Gebilde vom Typus tubulärer Adenomknoten (Abb. 6c und 7). Nicht selten sind auch echte acinöse Adenombildungen vorhanden.

Diese Bildungen von tubulären und acinösen Adenomen stempeln die Geschwulst noch nicht zu etwas Besonderem, sondern erst weitere Veränderungen am Faltenstroma der tubulären Adenomknoten.

An diesem findet sich die gleiche Zunahme und verschiedenartige Differenzierung wie beim Mesenchym der Papillen des ersten Falles. Übergänge von lockerem, unter Umständen myxomatösem Bindegewebe der kleineren, bauchig aufgetriebenen Falten (Abb. 6c, d und 8 links) zu mehr homogener Grundsubstanz

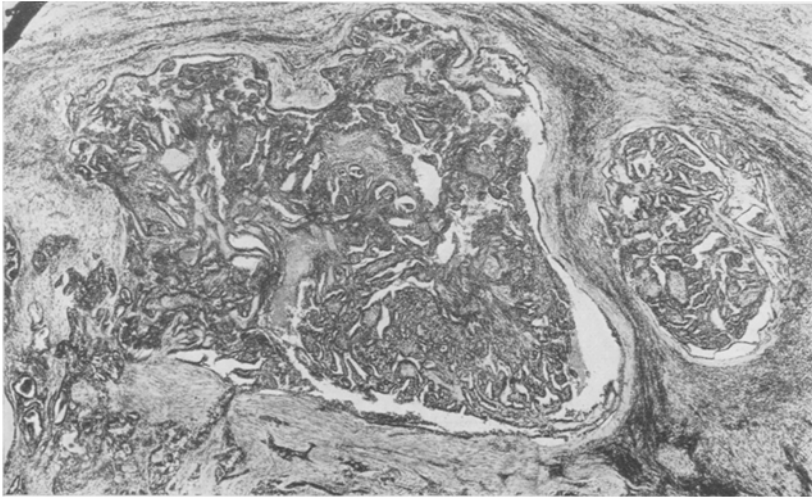


Abb. 7. Intracystisches Papillom mit reichlicher Faltenverwachsung und nur leichter bauchiger Auftreibung und myxomatöser Umwandlung des Faltenstromas.

stärker aufgetriebener Falten bis zur Bildung typischen Knorpelgewebes (Abb. 6e). Durch die starken Auftreibungen können benachbarte epitheliale Falten aneinander gedrückt werden, der Epithelbelag kann schwinden. Andererseits entstehen dadurch Gangabschnürungen, die durch weitere Sekretion des Epithels zu cystischen Hohlräumen werden können (Abb. 6e, 8 links, 7 und 9). Schließlich kann das Mesenchym den Hauptteil des ursprünglich rein epithelialen Läppchens bilden. In seinem Zentrum kann es hyalinen Knorpel, in der parazentralen Zone ein Übergangsgewebe von Schleim- zu Knorpelgewebe und in der Randzone mucoides Bindegewebe aufweisen. Die epithelialen Bildungen können durch das stark entwickelte Mesenchym an den Läppchenrand gedrückt oder zum Schwund gebracht werden (Abb. 8 links). Die Differenzierung des mesenchymalen Gewebes kann weiterhin zu Knochengewebsbildung führen, und zwar sowohl auf dem Wege der enchondralen Ossifikation, wie der Metaplasie. Der höchste Grad der Differenzierung ist mit der Ausbildung eines läppchenartig begrenzten spongiösen Knochens mit zelligem oder mit Fettmark erreicht (Abb. 8 rechts, 9). Von einem epithelialen Mantel ist auf solchen Bildern gewöhnlich nichts mehr zu erkennen. Das Stroma der Geschwulst bildet im basalen Teil breite Züge, von denen schmalere abzweigen und fingerförmig bis in die Peripherie reichen. Im allgemeinen locker gebaut, mit teils dickwandigen,

teils zarten Gefäßen. Stellenweise jedoch Verdichtung der Grundsubstanz, Hyalinisierung der Fasern oder metaplastische Verknöcherung.

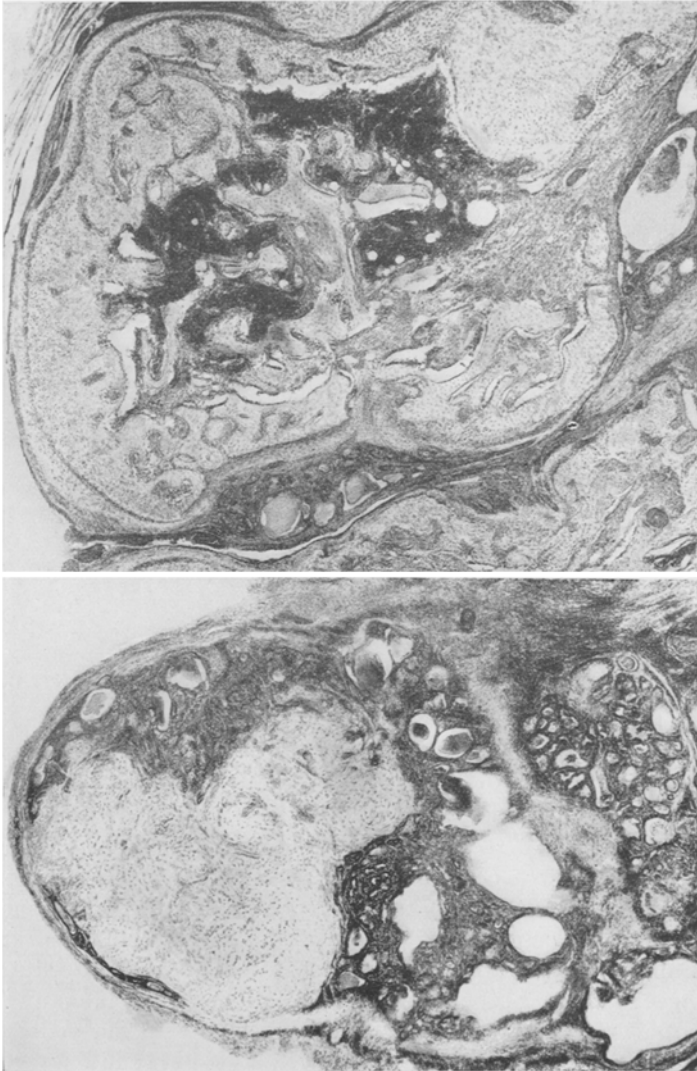


Abb. 8. Links: Mischgeschwulstläppchen, hervorgegangen aus intracystischem Papillom infolge Verwachsung der Falten und Verbreiterung sowie myxomatöser Differenzierung des Faltenstromas.
Rechts: Geschwulstläppchen, fast ganz aus markhaltigem Knochen und knorpeliger Mantelzone bestehend; Epithel fast ganz geschwunden.

Zusammenfassung des Befundes. Im Gegensatz zum ersten Gewächs zeigt das zweite nur stellenweise den Grundriß eines Papilloms, am deutlichsten in peripheren Bezirken. Im Hauptteil liegt eine vielknotige Geschwulst vor. Hier sind es die einzelnen Knoten, die den Bauplan

eines faltigen intracystischen Papilloms erkennen lassen. Ausgehend von der glattwandigen kleinen Milchdrüsenangangscyste (Abb. 6a) kann man verschiedene Entwicklungsstufen feststellen: Cysten mit kleinen papillären oder faltigen Epithelerhebungen (Abb. 6b), solche mit höheren Falten, die zum Teil verwachsen sein können (Abb. 6c und 7). Hier reiht sich bei Weiterentwicklung das alveoläre acinöse Adenom an (Abb. 9 links); bei ihm wuchert nur das Epithel, das Mesenchym verhält sich wie einfaches Stroma. Oder die Weiterentwicklung betrifft

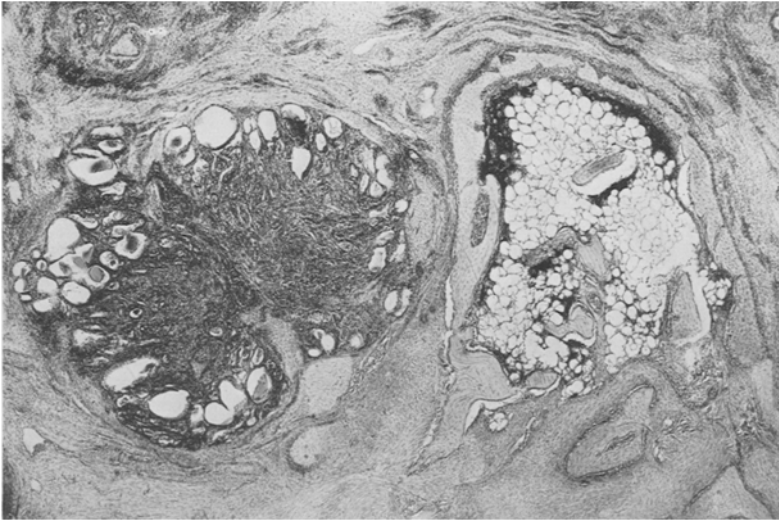


Abb. 9. Zwei kleine Geschwulstläppchen. Links ein intracystisches Papillom mit ausgedehnter Faltenverwachsung und cystischer Erweiterung der dadurch abgeschlossenen Räume; geringe zellreiche Vermehrung des Faltenstromas. Rechts ein Läppchen, das nur noch aus Knochengewebe mit zentralem Fettmark und Corticalis-Mantelzone besteht.

das Mesenchym. Es zeigt dabei einmal eine mengenmäßige Änderung; die Falten werden leicht oder stark bauchig aufgetrieben (Abb. 6c, 7), sind aber als solche noch zu erkennen, oder ihr Mesenchym vermehrt sich so stark, daß es zum Hauptteil des Knotens wird (Abb. 8 links und rechts). Dabei werden die übrigen Läppchenteile an den Rand gedrängt, zusammengedrückt oder sogar zum Schwund gebracht (Abb. 6e und 8). Zum anderen haben die verschiedenen Entwicklungsstadien artmäßige Verschiedenheiten. Das Mesenchym differenziert sich und zwar oft zonenartig zu Schleim-, Schleimknorpel-, hyalinem Knorpel- oder darüber hinaus zu Knochengewebe, unter Umständen mit zelligem oder Fettmark (Abb. 8 rechts, 9).

Dieser zweite Fall ist mit dem ersten in mancher Hinsicht verwandt, in anderer von ihm verschieden. Verschieden ist der Grundriß des

Gesamtbaues. Das zweite Gewächs ist im wesentlichen ein vielknotiges Adenom, d. h. es wird aus vielen selbständigen Geschwulstläppchen aufgebaut. Das erste stellt nur einen, aber sehr großen Geschwulstknoten dar. Das Gemeinsame liegt darin, daß der eine große Knoten des ersten Gewächses den gleichen Bauplan aufweist, den die vielen kleinen Knoten der zweiten Geschwulst erkennen lassen. Es ist der Bauplan eines intracystischen Papilloms, bei dem die Papillen oder Falten, die „konstituierenden“ Teilkörperchen sind. Das Gemeinsame besteht weiterhin darin, daß sich am Mesenchym dieser Papillen die oben genannten mengen- und artmäßigen Besonderheiten finden lassen. Stellt man das Gemeinsame in den Vordergrund der Betrachtung, so erscheint der erste Fall als ein uni-, der zweite als ein multilokuläres intracystisches Papillom mit besonderer Differenzierung des mesenchymalen Anteiles.

Nach diesem Gesamtbefund ist der Bauplan der Geschwülste keineswegs so verwickelt, wie es auf den ersten Blick erscheint. Dennoch kann daran kein Zweifel sein, daß hier echte Mischgeschwülste vorliegen. Die epithelialen und mesenchymalen Gewebe sind wirkliche Geschwulstanteile.

Darüber sind sich auch alle Beobachter einig, die über solche Geschwülste der Hundemamma berichtet haben (Schrifttum s. *Frei*, *Pitschugin*). Sie werden als Cystadenofibroma myxomatodes, Cystadenochondrom oder -osteom, Cystadenofibrochondrom, Cystadenocarcinoma fibrosum, cystöses Chondroadenocarcinom, Chondrofibrocarcinoma ossificans, Osteochondrofibrosarcoma myxomatodes mit adenomatöser Wucherung oder ähnlich bezeichnet. Ob es sich bei den als bösartig bezeichneten Geschwülsten tatsächlich um solche gehandelt hat, ist aus dem Schrifttum nicht mit Sicherheit zu ersehen. Fast alle Untersucher erwähnen, daß die Geschwülste gut abgekapselt waren; Metastasen wurden nicht beobachtet, ebenso wenig Rezidive nach Operationen.

Auch für die menschliche Brustdrüse wird erwähnt, daß osteo-cartilaginöse Mischgeschwülste vorkommen.

Nach *Dietrich* und *Frangenheim* befallen sie als zumeist gutartige Geschwülste, die gelegentlich bösartig werden, vorwiegend ältere Frauen. Nach dem Einzelschrifttum scheint am ehesten der Fall von *von Hacker* hierher zu gehören. Er wird als eine Knorpel und Knochen enthaltende Mischgeschwulst geschildert, die, aus einem Cystadenom hervorgegangen, 23 Jahre bestand und zuletzt carcinomatös wurde. Metastasen waren nicht vorhanden.

Die *Entstehung* der Mischgeschwülste der Hundebrustdrüse wird vielfach auf Keimversprengung zurückgeführt¹. Für die menschlichen Brustdrüsenmischgeschwülste haben *Dietrich* und *Frangenheim* schon darauf hingewiesen, daß diese Auffassung nicht alles erklärt. Die obengeschilderten Befunde scheinen uns eine weitergehende Deutung zuzulassen.

Die Auffassung, daß die Geschwülste nach dem Plan des uni- oder multilokulären Cystadenoma papilliferum gebaut sind, besagt, daß die Papillen oder Falten die konstituierenden Teilkörper der Geschwulst sind. Damit wird für die Histogenese zweierlei gewonnen: daß das Epithel

¹ Die kürzlich erschienene Arbeit von *Nieberle*: „Zur Kenntnis der sog. Mammmischgeschwülste des Hundes“ konnte nicht mehr berücksichtigt werden.

bei der Geschwulstbildung die Führung hat, wie schon *Bencke* und andere für die menschlichen Adenofibrome annahmen, und daß es dort, wo es sich papillär erhebt, Oberflächen-, d. h. Gang- oder Röhrenepithel ist.

Im Gegensatz zur normalen Brustdrüse wächst jedoch die Mischgeschwulst nicht unter Bildung nach außen gekehrter (evertierter), sich verzweigender und streckender Drüsengänge, sondern unter Einwärtswendung (Invertierung) der Teilkörper. In dieser Besonderheit liegt ein Unterschied, zugleich aber auch eine Vergleichsmöglichkeit, die bisher nicht ausgeschöpft wurde. Das sei im folgenden nachgeholt.

Zwei Punkte sind es, die den Vergleich des Wachstums der Brustdrüse und ihrer Mischgeschwülste ergiebig erscheinen lassen: das Längenwachstum der Drüsengänge, ihre Spaltung und Streckung und weiterhin ihr Dickenwachstum.

Ein Vergleich in bezug auf das *Längenwachstum der Drüsengänge* läuft darauf hinaus, zu prüfen, wie weit die Teilkörpertheorie *Heidenhains* auf das Wachstum der Mischgeschwülste anwendbar ist. In allgemeiner Form haben *Hueck* und *Rösle* schon auf die Möglichkeit vorhandener Beziehungen hingewiesen.

Die Brustdrüse scheint durch Sprossung und nach Ausbildung von Gängen durch Spaltung zu wachsen. Jedenfalls lassen sich auch an ihr Teilkörper im Sinne der *Heidenhainschen* Histomeren nachweisen.

Auch die beschriebenen Mischgeschwülste wachsen nach dem Schema der Sprossung und Spaltung. Wie die Abbildungen zeigen, läßt sich an den präterminalen Papillen, die den Endästchen der Gangsysteme entsprechen, immer wieder eine Tochterpapillenbildung und, nachdem sie eine gewisse Größe erreicht haben, eine Enkelpapillenbildung feststellen. So entsteht allmählich eine Stockbildung, die dem *Heidenhainschen* Histocormus vergleichbar ist.

Trotzdem bleibt die Bildung ein Organoid und wird kein Organ; die hierfür maßgebenden Unterschiede sind folgende: Die Neubildung der Papillen scheint nicht nach dem Gesetz der konstanten Proportionen zu erfolgen. Mit Sicherheit würde sich hierüber erst an lückenlosen Serienschnitten oder an Rekonstruktionsmodellen eine Entscheidung treffen lassen. Bestimmt weicht das Geschwulstwachstum darin vom Vorbild ab, daß es unbegrenzt ist. Wo nur Raum vorhanden ist, erscheinen neue papilläre Wucherungen. Das liegt im Geschwulstmäßigen des Epithelwachstums begründet. Ohne diese Besonderheit würde es sich nicht um eine Geschwulst, sondern nur um eine Fehlbildung handeln. Weiterhin scheint das Zeitmaß der Entwicklung ein anderes zu sein. Die Tochter- und Enkelpapillenbildung erfolgt überstürzt; die Spaltung wird nicht so weit durchgeführt, wie an den normalen Röhrensystemen; auch reifen die alten Papillen nicht gleichmäßig weit aus. Durch die unvollständige Spaltung entsteht die knorrige Stockbildung. Eine letzte Abweichung des Wachstums vom Vorbild liegt in dem schon oben erwähnten Befund, daß sich die neu entstehenden Teilkörper nicht nach auswärts (evertierend, expansiv), sondern einwärts in die Lichtung (invertierend, impansiv) entwickeln. Dieses Verhalten bringt die Tatsache dem Verständnis näher, daß die Geschwülste größer werden, obwohl sie von Anfang an von einer Kapsel umgeben sind. Es liegt nahe, anzunehmen, daß sich die Kapsel nur auf Grund passiver Dehnung aktiv vergrößert. Der Dehnungsdruck hängt von dem Impansionsdruck des papillären Wachstums ab. Dieses wird seinerseits durch die Spannung der

Kapsel in Schranken gehalten oder sekundär durch die Raumbeengung beeinträchtigt. Die Papillen drängen sich gegenseitig, das Epithel geht an den Berührungspunkten und -flächen zugrunde, schließlich bleibt nur noch das widerstandsfähigere Mesenchym in Form von Knäuefeldern übrig. Endlich erscheint die Rezidivneigung nach Operationen, wie sie für andere Mischgeschwülste beobachtet wird, verständlicher. Sie könnte darauf beruhen, daß dem wucherungsfähigen Epithel neuer Entfaltungsraum gegeben wird. Warum die Teilkörper einwärtsgekehrt wachsen, ist schwer zu sagen. Vielleicht liegt hierin ein wesentlicher Punkt der Entstehung der Gewächse; vielleicht ist es nur dadurch bedingt, daß die Stützgewebshüllen an den etwas größeren Drüsengängen schon zu fest, zu weit ausgereift sind im Gegensatz zu dem lockeren „embryonalen“ Bindegewebe an den Endverzweigungen der Drüsengänge.

Zwischen dem Wachstum der Mischgeschwülste und dem Längenwachstum der normalen Brustdrüsengänge sind also Beziehungen vorhanden. Aber sie sind nur allgemeinerer Art. Im einzelnen bestehen vielfältige Abweichungen. Es sind anscheinend Verlustabweichungen. Deutet man den Stufenbau eines Organes dahin, daß sich in ihm ein Prinzip, eine Syntonie (*Heidenhain*) auswirkt, so wären diese Abweichungen als Syntonieverlust zu bezeichnen. Sie gehen auf das Geschwulstmäßige des Wachstums zurück und werden durch den Vergleich mit dem normalen Organwachstum nicht erklärt.

Beziehungen zwischen normalem Drüsenwachstum und Mischgeschwulst sind auch in den bisherigen entstehungsgeschichtlichen Deutungen vielfach zum Ausdruck gekommen. Durch Einbeziehung der *Heidenhainschen* Lehre der Synthesiologie werden diese Beziehungen noch deutlicher. Wir möchten glauben, daß die organoiden histocormusähnlichen Geschwülste die Blastome eines *Heidenhainschen* Teilkörpers höherer Größenordnung sind.

Mit dieser Kennzeichnung ist indessen noch nichts für die Klärung der Mischnatur der Geschwülste gewonnen. Sie läßt sich dadurch erzielen, daß das *Dickenwachstum der Drüsengänge* zum Vergleich herangezogen wird.

Dabei sei wiederum davon ausgegangen, daß die epitheliale Wucherung nicht evertierend, d. h. unter Bildung sich verzweigender und streckender Drüsengänge, sondern invertierend vor sich geht. Die kleinen Papillen würden dann einem Gang mit kleinem, die großen einem solchen mit größerem Kaliber entsprechen. Wie ein kleiner Gang nur oder fast nur aus Epithel, ein größerer aus Epithel und akzessorischen (im Sinne *Schiefferdeckers*) mesenchymalen Hüllenschichten besteht, weisen auch die kleinen papillären Bildungen nur wenig, die größeren dagegen reichlich akzessorische Hüllenschichten auf. Wesentlich hierbei ist nur, daß der Accessoriacharakter des Mesenchyms deutlich wird.

Damit würde zunächst das Mengenmäßige des mesenchymalen Anteiles der verschiedenen Papillen dem Verständnis nähergebracht, noch nicht aber das Artmäßige, d. h. die verschiedene Differenzierung der Accessoria und ihre zonenartige Schichtung.

Hierfür sind in der Tat die Drüsengänge der Mamma kein entsprechendes Vorbild. Wir wissen wohl, daß sich unter dem Epithel eine indifferente Zellige befindet (Korbzellen), aber eine Schichtung oder Weiterdifferenzierung der akzessorischen Hüllen tritt nicht ein. Geeigneter zum Vergleich ist der Arterien- oder besser noch

der Bronchialbaum. Bei ihnen zeigt die Accessoria nicht nur um so mehr Gewebsschichten, je größer das Kaliber der Röhren ist, sondern auch eine verschiedene Differenzierung der einzelnen Schichten. Die inneren Schichten sind wenig differenziert; an den Arterien z. B. findet sich unter dem Endothel nur eine ungeformte Grundsubstanz, während mit Annäherung an die Adventitia die Differenzierung zunimmt. Bei den Bronchien findet sich als äußerste Schicht sogar hyaliner Knorpel und jenseits von ihm die gefäßtragende Adventitia. Letztere entspricht an den Papillen der Geschwülste dem zentral-fadenartigen Stroma (Abb. 4).

Eine Erklärung ist auch mit diesem Vergleich nicht gegeben. Er erlaubt uns nur, den zonenartig geschichteten und in den verschiedenen Zonen verschiedenartig differenzierten mesenchymalen Geschwulstanteil unter dem gleichen Gesichtswinkel zu betrachten, unter dem die Accessoria normaler Röhrensysteme betrachtet wird oder betrachtet werden kann. Am Gefäß- oder Bronchialsystem scheint die Accessoria in Abhängigkeit vom Endo- oder Epithel zu entstehen. Wir wissen zwar noch nicht, welcher Art diese Abhängigkeit ist, doch liegt es nahe, anzunehmen, daß das primär wuchernde Epithel auf das Mesenchym einen induzierenden Einfluß ausübt. Damit würde auch für die Entstehung des mesenchymalen Geschwulstanteiles eine Induktions- oder Organisationswirkung des Epithels im Sinne *Spemanns* nahegelegt werden.

Aber auch dieses Syntonieprinzip ist in den Mischgeschwülsten nur in sehr allgemeiner Form wirksam gewesen. Denn ein genau entsprechendes Vorbild für die osteochondromyxoeitheliale Papille ist weder am Gangsystem der Brustdrüse, noch überhaupt unter den Gangsystemen des normalen Organismus zu finden. Und hier bleibt die weitere Deutung zunächst stecken.

Ein Vergleich der Brustdrüsenmischgeschwülste des Hundes mit anderen Mischtumoren, z. B. der Speicheldrüsen oder der Lunge, zeigt, daß es immer wieder Schleim-, Schleimknorpel-, Knorpel- und eventuell Knochengewebe, seltener außerdem noch Fettgewebe ist, das sich dem gewucherten Epithel als akzessorisches Mesenchym zugesellt. Andererseits kann das akzessorische Mesenchym, wie die Hypophysengangs- und gewöhnlichen Odontome zeigen, auch sehr spezifischen Charakter tragen. Anscheinend ist also die Art des Epithels wohl von Bedeutung; aber die Reihe der Vorgänge, die durch seine induktive Wirkung in Gang kommen, ist ursächlich noch nicht zu übersehen. Das gleiche gilt im übrigen auch für die Accessoria normaler Gangsysteme. Anscheinend stellt das Mesenchym in der Schichtung: Schleim-, Knorpel-, Knochengewebe ein System dar, das am leichtesten und von verschiedenen Epithelarten induziert werden kann. Sie entspricht einer fortschreitenden Skeletierung des Mesenchyms. Möglicherweise wirken dabei die zuerst entstehenden epithelnahen Schichten von sich aus induzierend auf die Umgebung; aber es könnte sich auch darum handeln, daß der epitheliale Wuchsstoff sich mit zunehmender Entfernung vom Bildungsort zunehmend verdünnt und dadurch andersartig wirkt. Dann könnte der Unterschied zwischen den menschlichen und den Hundemilchdrüsen-Mischgeschwülsten darauf beruhen, daß hier verschieden starke, im Grunde aber gleichartige Wuchsstoffe vom Gangepithel gebildet würden und zur Wirkung gelangten. Indessen sind dies alles nur Fragen, die aufgeworfen, aber noch nicht beantwortet werden können.

Es lassen sich also auch zwischen dem Dickenwachstum normaler Drüsengänge und den Mischgeschwülsten der Brustdrüse Beziehungen

auffinden. Sie sind ebenfalls nur allgemeiner Art. Im einzelnen bestehen nicht unwesentliche Abweichungen. Da die ursächlichen Vorgänge beim normalen Dickenwachstum der Drüsengänge noch nicht zu übersehen sind, läßt sich über die Wertigkeit dieser Abweichungen nichts aussagen. Wir wissen nicht, ob es Verlust- oder Gewinnabweichungen sind. Nur das ist festzustellen, daß das akzessorische Mesenchym im allgemeinen skeletähnlicher wird, je größer die Papillen werden. Hierin liegt ebenfalls eine Anknüpfung an normale (organische, organismische) Bildungsvorgänge höherer Größenordnung.

Im Lichte der Bildungsvorgänge, die bei der Normalentwicklung drüsiger Organe bzw. ihrer Gangsysteme zu finden sind, erscheinen die Mischgeschwülste solcher Organe nicht mehr so rätselhaft. Allerdings bezieht sich diese Aufhellung ihrer Entstehung nicht auf das Geschwulstmäßige an sich, sondern nur auf das Besondere der Geschwülste. Dieses liegt in ihrem organoiden Bau und ihrer Mischgeschwulstnatur. Beide Besonderheiten werden durch den Vergleich mit der normalen Entwicklung dem Verständnis nähergebracht. Der organoid gebaute Papillenstock ist dem Histocormus vergleichbar, und er stellt die Geschwulstform eines Teilkörpers höherer Größenordnung dar. Die Menge und verschiedenartige Differenzierung des mesenchymalen Geschwulstanteiles hat in der Bildung der akzessorischen Hüllen der Drüsengänge oder Gangsysteme überhaupt ihr Vorbild; dabei entspricht die verschiedenartige Differenzierung einer zunehmenden Skeletierung des akzessorischen Mesenchyms. Beiden Besonderheiten liegt also ein organoider oder organismoider Bildungsvorgang zugrunde.

Diese Auffassung ergibt sich aus der Heranziehung der normalen Entwicklung, nicht jedoch der beschreibenden Entwicklungsgeschichte, sondern der Synthesiologie von *Heidenhain* und der Entwicklungsphysiologie von *Spemann*. Die beiden Syntonie- oder Integritätsprinzipien, die diese Lehren für das normale Entwicklungsgeschehen aufdeckten, sind auch im Mischgeschwulstwachstum erkennbar. Sie wirken hier in sich ergänzender Weise zusammen. Das eine gestaltet den Grundriß und organisiert das Entstandene, das andere stabilisiert das Entstandene und versucht, es einer organismischen Bestimmung zuzuführen. Aber diese Bestimmung wird nicht erreicht; das Gebilde bleibt eine Geschwulst und findet keinen Anschluß an die Funktionen des Organismus. Für die Induktions- oder Organisatorenwirkung besagt das, daß der hier zugrunde liegende Mechanismus ein blind wirkender Mechanismus ist, daß diese Form von Syntonie nicht ganzheitsbezogen ist.

Schlußsätze.

Bei den Mischgeschwülsten der Brustdrüse des Hundes ist die Papille oder Falte der konstituierende Geschwulsteilkörper. Die Papillen bilden gewöhnlich größere zusammengesetzte Papillenstöcke nach Art

des Histocormus. Zum Unterschied von der evertierenden Entwicklung des normalen Milchdrüsengangsystems wächst der Papillenstock des Cystadenoms invertierend, aber nach dem Schema der Spaltung und Sprossung der Drüsengänge im Sinne *Heidenhains*. Die Menge und Differenzierung des mesenchymalen Anteils läßt sich unter dem gleichen Gesichtswinkel betrachten, unter dem die Accessoria epithelialer Gänge betrachtet werden kann (Organisatorenwirkung *Spemanns*). Beide Beziehungen bringen das Organoide der Mischgeschwülste dem Verständnis näher; solche Mischgewächse lassen sich als die Geschwulstform *Heidenhainscher* Histomeren höherer Größenordnung kennzeichnen.

Schrifttum.

Beneke, R.: Zur Histologie der fetalen Mamma und der gutartigen Mammamisch-tumoren. Pathologisch-anatomische Arbeiten. Festschrift zum 25jährigen Prof.-Jubiläum *J. Orth's* von seinen Göttinger Assistenten und Schülern, S. 570. Berlin 1903. — *Dietrich, A.* u. *P. Frangenheim*: Die Erkrankungen der Brustdrüse. Stuttgart 1926. — *Frei, W.*: Kapitel: Milchdrüse. Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere, Bd. 4. Herausgeg. von *E. Joest*. Berlin 1925. — *v. Hacker, V. R.*: Kapitel: Über das Vorkommen von Knorpel und Knochen in einer Geschwulst der weiblichen Brustdrüse. Herausgeg. von *B. v. Langenbeck*. Arch. klin. Chir. **27** (1882). — *Hueck, W.*: Die Synthesiologie *v. Martin Heidenhain* als Versuch einer allgemeinen Theorie der Organisation. Naturwiss. **14**, 149 (1926). — *Nieberle, K.*: Zur Kenntnis der sog. Mammamischgeschwülste des Hundes. Z. Krebsforsch. **39**, 113 (1933). — *Pitschugin, L. M.*: Das Fibromyxochondroadenocystencarcinom der Milchdrüse des Hundes. (Beitrag zur Überschreitung der Formengrenzen einer Gattung seitens der Gewebe.) Virchows Arch. **280**, 136 (1931). — *Rössle, R.*: Kapitel: Wachstum der Zellen und Organe, Hypertrophie und Atrophie. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Herausgeg. von *A. Bethe, G. v. Bergmann, G. Emden, A. Ellinger*, Bd. 14, S. 903. Berlin 1926. — *Schürmann, P., H. Pflüger, W. Norrenbrock*: Die Histogenese ektomesodermaler Mischgeschwülste der Mundhöhle. Leipzig: Georg Thieme 1931. — *Spemann, H.*: Über Organisatoren in der tierischen Entwicklung. Naturwiss. **12**, 1092 (1924).