

(Aus dem Pathologischen Institute und dem Forschungsinstitute für Gewerbe- und Unfallkrankheiten in Dortmund [Direktor: Professor Dr. *Herm. Schridde*].)

Mastopathia cystica (apokrine Drüsencysten) und Carcinom.

Von

Dr. Heinrich Berning und Dr. Joseph Bückner.

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 12. November 1936.)

Auf dem Gebiete der Krebsforschung sind besonders in den letzten Jahren neue Gesichtspunkte in den Vordergrund getreten. Während man früher durch Untersuchung der morphologisch faßbaren örtlichen Krebsveränderungen bzw. der sog. „präcancerösen Vorstadien“ die Krebsentstehung zu erklären versuchte, hat man heute erkannt, daß in dem Verhältnis zwischen dem ganzen Körper und den örtlichen Gewebsveränderungen die eigentliche Ursache liegen dürfte. Ein überzeugendes Beispiel für die Richtigkeit dieser Auffassung brachte *Fischer-Wasels*, indem er im Tierversuch in einer künstlich gesetzten Brandnarbe durch Teerpinselung an einer anderen Körperstelle Krebswachstum hervorrufen konnte.

Die Existenz eines lokalen und allgemeinen Faktors der Krebsentstehung spricht für die Auffassung des Krebses als Mutation, die heute schon von vielen geteilt wird. Sie läßt uns die Bedeutung der sog. „präcancerösen“ Veränderungen in einem neuen Lichte erscheinen. Es dünkt uns aussichtsreich, daß unter diesen Gesichtspunkten die Beziehungen des Geschwulstwachstums zu den sog. „Präcancerösen“ einer kritischen Betrachtung unterworfen werden.

Auf dem Gebiete des Gebärmutterkrebses haben *Schridde* und *Berning* vom pathologischen Standpunkte aus zu diesen Fragen Stellung genommen, insbesondere zur Entstehung des Muttermundkrebses aus den von *Hinselmann* beschriebenen sog. Matrixbezirken, aus denen sich nach dessen Ansicht obligatorisch jeder Muttermundkrebs entwickeln soll. Leider ist bisher von *Hinselmann* zu unseren damaligen Feststellungen keine Stellungnahme erfolgt.

In Fortsetzung dieser Untersuchungen haben wir auf Veranlassung von Prof. *Schridde* nunmehr versucht, auch auf dem Gebiete des Brustdrüsenkrebses und seiner Beziehungen zur Mastopathia cystica zu einer weiteren Klärung zu kommen.

Über die Entstehung der Mastopathia cystica, ihre mikroskopischen Kennzeichen und insbesondere ihre Beziehungen zur Genese des Brustkrebses sind im Schrifttum zahlreiche Veröffentlichungen erfolgt. Ihre

Bildung versuchte man als Degenerationsform der Milchdrüsenepithelien (*Theile, Junge* u. a.), als Ergebnis chronischer Entzündung (*König*), als geschwulstartige Wucherung des Drüsenepithels (*Schimmelbusch*), als atavistische Erscheinung (*Krompecher*) und als Metaplasie (*Askanazy, Loeschke, Prym* u. a.) zu erklären.

v. Saar beschrieb erstmalig (1907) die „blassen Epithelien“ in der Cystenmamma und wies auf ihre große Ähnlichkeit mit den apokrinen Drüsen der Achselhöhle hin. *Krompecher* konnte diese Analogie an Hand umfangreicher Untersuchungen überzeugend darstellen. Diese Auffassung hat sich heute nahezu allgemein durchgesetzt.

Entsprechend den verschiedenen Meinungen wurden auch die verschiedensten Namen geprägt, so unter anderem Cystenmamma, Adenofibrosis cystica, Mastitis chronica cystica, Mastopathia cystica, Cystadenoma mammae, eosinophile bzw. acidophile Cystenmamma.

Über die Beziehungen der Mastopathia cystica zur Krebsentstehung bestehen verschiedene Ansichten. Die meisten vermuten entweder eine Begünstigung der Krebsentwicklung durch die Mastopathia cystica oder eine Krebsentstehung aus dieser über verschiedene Proliferationsphasen. *Deaver* und *Mac Farland* waren die einzigen, die jegliche Beziehungen zwischen Cystenmamma und Krebs ablehnten. *Krompecher* schließt aus seinen Befunden einerseits, daß Carcinome, insbesondere intracanalikuläre Cystadenocarcinome, direkt vom blassen Epithel der apokrinen Drüsen als auch von Cystadenomen ausgehen können, andererseits hält er eine Gleichgewichtsstörung im Sinne *Albrechts* für möglich, wonach die Schweißdrüsen in der Mamma als Fehlbildungen zu betrachten sind und als solche das eigentliche Drüsenepithel der Mamma zur Krebsbildung veranlassen.

In ihrer Arbeit „Untersuchungen und Betrachtungen über den Muttermundkrebs“ haben *Schridde* und *Berning* über das Verhältnis zwischen Mastopathia cystica und Krebsentwicklung folgendes ausgeführt: „So kann man z. B. bei einer Mastopathia cystica mit Epithelproliferationen nur sagen, daß man nicht selten sieht und beobachtet, daß sich bei solchen Mastopathien Krebs findet; niemals aber, daß diese Carcinomentwicklung aus ihr entspringt und sich früher oder später einstellen muß.“

Im Verfolg dieser Auffassung versuchten wir zuerst, durch statistische Erfassung unseres Untersuchungsgutes Klarheit über die Häufigkeit gleichzeitigen Vorkommens von Mastopathia cystica und Carcinom zu bekommen, um daraus Schlüsse auf ihre Beziehungen zueinander ziehen zu können. Wir haben darum unser Einsendungsgut der letzten 15 Jahre daraufhin durchgesehen. Es fanden sich unter 50 119 Einsendungen im ganzen 2283 Mammaexcisionen. Es handelte sich bei der klinischen Fragestellung größtenteils um Ausschluß eines Krebs-

verdachtet bzw. um Bestätigung der klinischen Carcinomdiagnose. Sämtliche Mammaexcisionen sind von Prof. *Schridde* untersucht worden, so daß eine einheitliche Diagnostik vorliegt. Die erhobenen klinischen Befunde konnten leider wegen der meistens ungenügenden* Angaben nicht verwertet werden.

Es wurden bei diesen 2283 Mammaexcisionen folgende Befunde erhoben: 33,8% Carcinome, 21,8% Fibrome, Fibroadenome, Adenome, 17,4% Fibrose, 8,3% Mastopathia cystica mit Epithelproliferationen, 7,8% Mastopathia cystica ohne Epithelproliferationen, 4,2% ohne Befund, 2,9% Abscesse, 1,9% seltene Befunde, 1,6% chronische Mastitis, 1,0% Tuberkulose.

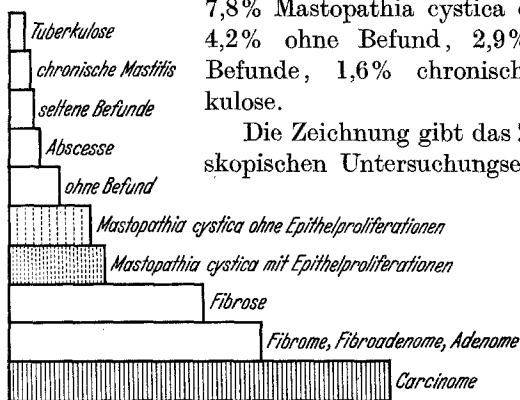


Abb. 1.

Die Zeichnung gibt das Zahlenverhältnis der mikroskopischen Untersuchungsergebnisse wieder.

Von den Carcinomen waren 66,9% solide Krebse, 9,1% gemischtzellige Krebse, 8,9% scirröse Carcinome, 3,1% Adenocarcinome, 1,1% Gallertcarcinome, 0,7% Plattenepithelkrebs, 0,7% Pagetkrebs, 0,1% Naevuscarcinome.

Nebeneinander kamen vor: 8,7% Mastopathia cystica und Carcinom, 0,5% Fibrose und Carcinom, 0,2% Fibroadenom und Carcinom.

Unter den seltenen Befunden fanden sich: 13 Lipome, 7 Sarcome, 5 Hämangiome, 3 Myxome, 2 Lymphogranulomatosen, 2 Cystadenome, 2 Naevi pigmentosi, 1 Fibroepitheliom, 1 Lymphangiom, 1 Aktinomykose, 1 unveränderter Lymphknoten, 1 Molluscum contagiosum, 1 fragliches Ganglioneurom.

Die Fälle, bei denen eine Fibrose als Begleiterscheinung anderer Veränderungen gefunden wurde, haben wir zu diesen und nicht zur Gruppe Fibrose gerechnet. Bei 64 Probeexcisionen, die wir in der Zusammenstellung zur Carcinomgruppe gezählt haben, sahen wir gemeinsames Vorkommen von Mastopathia cystica und Carcinom; das entspräche auf die Gesamtsumme der Carcinome (772) bezogen einem Verhältnis von 8,3%. In 91,7% der Carcinome wurde Krebsentwicklung ohne den Nachweis von Veränderungen im Sinne der Mastopathia cystica beobachtet, also ein um das Vielfache größerer Hundertsatz. In insgesamt 417 Fällen (18% aller Mammaexcisionen) zeigten 189 (45,3%) Mastopathia cystica mit Epithelproliferationen, 164 (39,4%) Mastopathia cystica ohne Epithelproliferationen, während wir 64mal (15,3%) Mastopathia cystica und Carcinom nebeneinander sahen. Diese Zahlen bedürfen aber einer gewissen Einschränkung, da früher die

Diagnose der Mastopathia cystica nicht so streng an den Nachweis der „blassen Epithelien“ gebunden war, wie das heute der Fall ist.

Wir haben diese Untersuchungen unabhängig von unseren, im weiteren Verlauf zu erörternden neuen Ergebnissen so zusammengestellt, um Vergleichsmöglichkeiten zu ähnlichen Untersuchungen, wie sie unter anderem *Dietrich* angestellt hat, zu haben. Dieser kam zu folgenden Ergebnissen. Er fand unter 500 Brustdrüsenpräparaten, die teils aus Probeexcisionen, teils durch Nachuntersuchungen von amputierten Mammæ gewonnen waren, in 40,7% Mastopathia cystica. Davon zeigten 140 (60,1%) Mastopathia cystica ohne Epithelproliferationen, 25 (10,7%) Mastopathia cystica mit Epithelproliferationen, 68 (29,2%) gleichzeitiges Vorkommen von Mastopathia cystica und Carcinom. Gegenüber letzteren ließen sich aber bei 260 Fällen seines Materials keine Beziehungen zwischen Mastopathia cystica und Carcinom nachweisen. *Dietrich* schloß daraus, daß „das Carcinom in der Fibrosis cystica einen sehr wichtigen Boden hat“. Es gibt aber nach seiner Ansicht „eine erheblich große Zahl von Mammacarcinomen, bei denen die Cystenmamma keine vorbereitende Rolle spielt“.

Der wesentlich häufigere Nachweis einer Cystenmamma (40,7%) in den Untersuchungen *Dietrichs* in Vergleich zu unseren Ergebnissen (18%) dürfte unseres Erachtens durch die Verschiedenheit des Materials bedingt sein, da *Dietrich* außer Probeexcisionen auch Nachuntersuchungen exstirpierter Drüsenkörper einbezog, so daß für die Auffindung von entsprechenden Befunden, wie wir später noch näher zeigen werden, wesentlich größere Möglichkeiten bestanden. Das gleiche gilt auch betreffs der fehlenden Übereinstimmung über das gleichzeitige Vorkommen von Mastopathia cystica und Carcinom bei *Dietrichs* Material (29,9%) und dem unserigen (15,3%). Man könnte also auf Grund unserer Untersuchungen vermuten, daß bei Nachweis blasser Epithelcysten in etwa 15% mit einer Krebsentwicklung zu rechnen sei. Die Unbegründetheit solcher Vermutungen wird im weiteren Verlauf unserer Ausführungen noch eingehend besprochen werden.

Bemerkenswert ist bei unserem Untersuchungsgut der hohe Prozentsatz der Carcinome (33,8%), die rund ein Drittel aller klinisch krankhaften, krebverdächtigen Veränderungen der Brustdrüse ausmachen. *Schridde* und *Berning* haben bei ihren Untersuchungen über den Muttermundkrebs bei einem gleichgearteten Material ebenfalls rund ein Drittel Carcinome festgestellt.

Es scheint uns nicht nur ein Zufall zu sein, daß zwei soweit voneinander entfernt liegende Organe wie die Gebärmutter (Muttermund) und die Brustdrüse bei Untersuchungen gleichartigen Materials aus dem gleichen Zeitabschnitt unter krankhaften Veränderungen nahezu übereinstimmend ein Drittel Krebs aufweisen. In diesem Zusammenhang dürfte ferner die relative zahlenmäßige Übereinstimmung der im gleichen Abschnitt

von 15 Jahren eingesandten Probeexcisionen (2283 Mammaexcisionen, 2520 Portioexcisionen) interessieren, die auf die ziemlich übereinstimmende Häufigkeit von Erkrankungen dieser beiden Organe vielleicht schließen läßt. Die eigentlichen inneren Ursachen für diese Beobachtung sind uns bisher nicht bekannt. Wir möchten aber daran denken, daß in der gleichsinnigen hormonellen Beeinflussung von Uterus und Brustdrüse eine gewisse Erklärung dieser Zusammenhänge liegen könnte. Hierfür scheinen auch die im Tierexperiment nach Ovarialhormoninjektionen beobachteten Epithelveränderungen in der Brustdrüse wie auch in der Gebärmutter zu sprechen.

Da uns die rein zahlenmäßige Erfassung nicht die erwünschte Klarheit über unsere Fragestellung brachte, schienen uns Stufenserienschnittuntersuchungen an Mammaexcisionen geeignet, die klinisch krankhaft veränderten Brustdrüsen entnommen waren und bei denen bei histologischer Untersuchung Mastopathia cystica mit und ohne Carcinom gefunden wurde. Es lagen insgesamt 17 geeignete Fälle zur Zeit noch vor, von denen ausreichendes Material vorhanden war. Drei davon zeigten bei der ersten Untersuchung Mastopathia cystica und Carcinom nebeneinander, während die übrigen 14 Fälle Veränderungen im Sinne der Cystenmamma mit und ohne Epithelproliferationen erkennen ließen. Aus Raumersparnis möchten wir die wesentlichen mikroskopischen Befunde zusammenfassend wiedergeben.

Die histologischen Kennzeichen der Mastopathia cystica sind von *v. Saar*, *Theile*, *Sasse*, *Schultz* u. a. und insbesondere von *Krompecher* ausgezeichnet dargestellt worden und stimmen im wesentlichen mit den von uns erhobenen Befunden überein. Beweisend für die Art der Bildungen ist der Nachweis der „blassen Epithelien“ mit eosinophilen Granula bzw. der „blassen Epitheleysten“, von denen wir auch in allen Fällen die Diagnose abhängig machten.

Diese gekörnten Zellen sahen wir teils als kubische, teils als hohe Zylinderzellen, doch kamen sie in Cysten mit größerem Lumen häufiger als abgeflachte, kubische Zellen vor. Unabhängig von der Größe des Cystenlumens traten sie ein-, zwei- und mehrreihig auf. Der Kern lag insbesondere bei den hohen Zylinderzellen durchweg im unteren Zellteil, war im Vergleich zum Zellprotoplasma verhältnismäßig klein und hatte rundliche Form. Von Interesse war die färberische Darstellung der eosinophilen Zellgranula, die zuerst von *Theile* und später auch von anderen häufig in den „blassen Epithelien“ nachgewiesen wurden. *Loeschke* sprach sogar von eosinophiler Cystenmamma.

Auch wir konnten diese Körnchen in den Schnitten unabhängig von der Zellform in den „blassen Epithelien“ feststellen. Im Durchschnitt sind die Granula etwas größer als die eosinophilen Granula der Leukocyten und liegen überaus dicht. Man sieht sie immer im lumenwärts gelegenen Oberende der Zelle, doch sind sie bei ausgesprochen

randständiger Lage des Kerns im größten Teil des Zellprotoplasmas nachweisbar. Zum Kern und zum Randkontur der Zelle hin ist immer ein granulafreier Protoplasmasaum sowohl im Längs- wie im Querschnitt zu beobachten. Mit der Elasticafärbung nach *Olivecrona* nehmen sie eine dunkelblau-bräunliche Farbe an.

Das im Schrifttum geschilderte helle Aussehen der „blassen Epithelien“ kommt dadurch zustande, daß der relativ kleine, rundliche Kern im Verhältnis zu dem großen Zellprotoplasma zurücktritt, obschon sich das Protoplasma selbst dunkler als in den normalen Mammadrüsenläppchen färbt.

In fraglichen Fällen ist eine sichere Unterscheidung der „blassen Epithelcysten“ von erweiterten Ausführungsgängen neben dem Nachweis eosinophiler Granula auch durch die Elasticafärbung (*Olivecrona*) möglich. Die Ausführungsgänge weisen eine dicke elastische Membran auf. Die „blassen Epithelcysten“ wie auch die normalen Drüsenläppchen zeigen demgegenüber nur eine sehr dünne elastische Grenzmembran.

Neben den einfachen, ein- und mehrschichtigen „blassen Epithelcysten“ sahen wir häufig in diesen ausgesprochene Epithelproliferationen mit teils einfachen, teils verzweigten, echten und pseudopapillären Bildungen. Diese kamen nicht nur in großen, sondern oft auch in ganz kleinen Cysten vor. Dazu war manchmal eine ganz ausgesprochene Polymorphie der Zellformen vorhanden. Aber in keinem Schnitt waren Kernteilungsfiguren in größerer Zahl, als der Norm entspricht, oder infiltrierendes Tiefenwachstum zu sehen. Auch bei ein und derselben Mamma wurden mehrfach an verschiedenen Stellen „blasse Epithelcysten“ mit und ohne Epithelproliferationen gefunden.

Die „blassen Epithelcysten“ sind bei sonst normalem Mammagewebe in gruppenförmiger Anordnung inmitten normaler Drüsenläppchen in der Nähe eines Ausführungsganges gelegen. Das entspricht auch den Befunden *Loeschkes*, der mit Hilfe des Plattenmodellverfahrens ihre Lage genau untersucht hat und zu gleichen Ergebnissen kam. Häufig konnten wir im umgebenden Mammagewebe eine mehr oder weniger ausgesprochene Fibrose feststellen. Der Grad der Atrophie des Drüsengewebes war dann in den einzelnen Mammaabschnitten ein völlig verschiedener. Stellenweise lag eine völlige Atrophie der Drüsenläppchen vor, während diese in anderen Abschnitten noch gut erhalten waren. In einem Schnitt waren unveränderte „blasse Epithelcysten“ inmitten eines gutartigen papillären Adenoms sichtbar. Ihr Vorhandensein wechselte in allen Fällen von Schnitt zu Schnitt schon bei Stufen von wenigen Millimetern sehr stark.

Bedeutungsvoll für uns waren die Fälle, bei denen „blasse Epithelcysten“ und Carcinom nebeneinander bestanden. Hier sah man auch

in den verschiedensten Stufenschnitten die krebsigen Bezirke in unverändertem bzw. etwas atrophischem Mammagewebe liegen, stellenweise mit starker lymphocytärer Einlagerung in der Umgebung.

Völlig davon getrennt beobachteten wir die „blassen Epithelcysten“, die keine Reaktion von seiten des umgebenden Gewebes zeigten. Auch an den Stellen, an denen das Carcinom nahe an diese herangewachsen war, bestand immer noch ein schmaler Streifen unveränderten Mammagewebes.

In den Carcinomzellen waren niemals eosinophile Granula nachzuweisen.

Die „blassen Epithelcysten“ zeigten teils Epithelproliferationen mit echten bzw. pseudopapillären Bildungen ohne Tiefenwachstum und ohne Kernteilungsfiguren, teils einfachen Bau ohne derartige Befunde. Außer sicher krebsigen Bildungen sahen wir bei einem anderen Fall mit „blassen Epithelcysten“, bei dem kein Carcinom vorlag, solide Epithelzapfen ohne infiltrierendes Wachstum und ohne Kernteilungsfiguren, die unseres Erachtens als völlig gutartig anzusprechen sind, von verschiedenen Seiten nach der Literatur zu urteilen aber wahrscheinlich als „beginnendes Carcinom“ diagnostiziert wurden. Ähnliche Fälle hat *Limburg* aus dem Institut von *Robert Meyer* beschrieben, die sich bei klinischer Nachkontrolle nach mehreren Jahren, ohne daß eine Mammaphymektomie vorgenommen war, als gutartig erwiesen.

Während die bisher beschriebenen Ergebnisse an klinisch und histologisch veränderten Brustdrüsen gewonnen wurden, haben wir zur weiteren Klärung auch klinisch unveränderte Brustdrüsen einer eingehenden Untersuchung unterzogen. Ein weiterer Grund hierzu war die Annahme (*Schridde*), daß, nach den Forschungsergebnissen zu urteilen, die Häufigkeit des Vorkommens der Mastopathia cystica in der Brustdrüse unterschätzt wird. Zudem sahen durchweg alle Untersucher in ihr eine krankhafte Veränderung. Um auch hierüber eine überzeugende Klarheit zu gewinnen, untersuchten wir 50 klinisch nicht krankhaft veränderte Brustdrüsen, die ohne Wahl von weiblichen Leichen gewonnen wurden, mit der Stufenserienschnittmethode.

Wegen des Umfanges der histologischen Befunde können wir unsere Ergebnisse nicht einzeln aufzeichnen, wir haben sie deshalb in der folgenden tabellarischen Übersicht zusammengefaßt. Aus ihr sind außer dem Alter und den Todesursachen die histologischen Befunde in bezug auf Drüsenparenchym, Vorkommen apokriner Drüsen („blasser Epithelien“), Verhalten und Aussehen der „blassen Epithelien“ ersichtlich. In der Rubrik — apokrine Drüsen — ist durch die Anzahl der + ihre Häufigkeit zu erkennen.

Unsere Annahme, daß apokrine Drüsen bei genauer und eingehender Durchsicht der Brustdrüsen sehr häufig anzutreffen sind, wurde auf das Weitgehendste bestätigt. Von den 50 untersuchten Brustdrüsen konnten

Tabelle I.

S.-N.	Alter	Todesursache	Brustdrüse	Vorkommen von apokr. Dr.	Aussehen und Verhalten der blassen Epithelien
275	16	Diphtherie	Nur Ausführungsgänge entwickelt	— —	—
273	17	Naevuscarcinom	Nur Ausführungsgänge entwickelt, Fibrose	— — —	—
386	18	Peritonitis	Wenig Drüsengewebe entwickelt	+	Kubisches Epithel, Papillen, klein
288	22	Scharlach	Desgl.	+	Kubisches Epithel, klein
367	22	Chronische Chorea	Hochgradige Fibrose mit Atrophie	—	—
324	28	Lungentuberkulose	Nur Ausführungsgänge, Fibrose	—	—
396	28	Epilepsie	Wenig Drüsengewebe entwickelt	++	Hohes Zylinderepithel, klein
448	30	Lungentuberkulose	Leichte Fibrose	+++	Zylinderepithel mit Kuppelform, Pseudopapillen
305	35	Paralyse	Lactierende Mamma	+++	Flache, neben hohen zylindrischen Epithelien, weite Drüsen
323	35	Coloncarcinom	Lactierende Mamma	—	—
2308	35	Ohne Diagnose	Reichlich Drüsengewebe	++	Hohe Zylinderepithelien und flache Epithelien, Pseudopapillen
365	35	Carcinoma uteri	Atrophische Drüsen, Ausführungsgänge erweitert	++	Hohes Zylinderepithel mit Kuppelform
271	37	Fettembolie	Hyaline Fibrose, Atrophie	— —	—
272	38	Carcinoma uteri	Atrophische Drüsen	+	Kubisches Epithel, klein
306	38	Hirntumor	Nur Ausführungsgänge, Fibrose	—	—
463	38	Coxitis tuberculosa	Leichte Atrophie der Drüsen	+++	Zylinderepithel mit Kuppelform, Pseudopapillen
397	38	Lungentuberkulose	Desgl.	+	Kubisches Epithel, Papillenbildung
448	38	Nierentuberkulose	„	++	Hohes Zylinderepithel, Kuppelform, Pseudopapillen
409	42	Apoplexie	Reichlich Drüsengewebe	++	Zylinderepithel, Papillen, mittelweite Drüsen
337	42	Miliartuberkulose	Atrophische Drüsen	++	Kubisch-zylindrische Epithelien, Papillen
343	43	Paralyse	Drüsen gut erhalten	+	Kubisch-zylindrische Epithelien
2827	44	Ohne Diagnose	Drüsen gut erhalten	+	Desgl.
2557	44	Desgl.	Leichte Fibrose	+++	Flaches mit Übergang zu hohem Zylinderepithel

Tabelle 1 (Fortsetzung).

S.-N.	Alter	Todesursache	Brustdrüse	Vorkommen von apokr. Dr.	Aussehen und Verhalten der blassen Epithelien
228	44	Ovarialcarcinom	Atrophie, Fibrose	++	Zylinderepithel, weite Drüsen
2499	45	Ohne Diagnose	Drüsen gut erhalten	++	Flaches Epithel mit Übergang zu Zylinderepithel, Pseudopapillen, weite Drüsen
269	46	Pneumonie	Atrophie der Drüsen	+++	Flaches und hohes Zylinderepithel, Kuppelform
317	47	Lungentuberkulose	Hyaline Fibrose, Atrophie, weite Ausführungsgänge	++	Hohes Zylinderepithel
2750	47	Ohne Diagnose	Atrophische Drüsen	++	Desgl.
237	49	Lues cerebri	Reichlich Drüsengewebe	+++	Hohes Zylinderepithel, Papillen
362	51	Carcinoma uteri	Atrophie der Drüsen	++	Hohes Zylinderepithel
3380	52	Ohne Diagnose	Drüsengewebe gut erhalten	+++	Hochzylindrisches Epithel, Papillen
352	53	Apoplexie	Atrophie der Drüsen	++	Zylinderepithel, mittelweit
339	54	Taboparalyse	Atrophie, Fibrose	+	Kubisch-zylindrische Epithelien
279	57	Apoplexie	Atrophie, stark erweiterte Ausführungsgänge	++	Schmale Zylinderepithelien
349	57	Emphysem	Atrophie der Drüsen	+++	Mäßig hohes Zylinderepithel, weite Drüsen
307	58	Halsphlegmone	Atrophie der Drüsen	++	Mäßig hohes Zylinderepithel
296	59	Herzschwien	Atrophie, stark mit Fettgewebe durchsetzt	—	—
391	59	Embolie	Stark atrophisch	++	Hohes Zylinderepithel, Papillen
395	59	Apoplexie	Hochgradige Atrophie	+++	Hohes zylindrisches und flaches Epithel, weite Drüsen
295	60	Diabetes	Atrophie der Drüsen	+++	Kubisch-zylindrisch, Papillen
1644	60	Ohne Diagnose	Atrophie der Drüsen	++	Flaches und kubisch-hochzylindrisches Epithel, weit
241	62	Eitrige Cholangitis	Drüsen schlecht erhalten	++	Kubisches Epithel, klein
223	66	Apoplexie	Atrophische Drüsen	+	Zylinderepithel, mittelweit
377	70	Bronchopneumonie	Atrophie	++	Hohes Zylinderepithel
359	70	Dementia senilis	Atrophie	+	Kubisch-zylindrisches Epithel
276	70	Lungenkarzinom	Atrophie, stark erweiterte Ausführungsgänge	+	Desgl.

Tabelle 1 (Fortsetzung).

S.-N.	Alter	Todesursache	Brustdrüse	Vorkommen von apokr. Dr.	Aussehen und Verhalten der blassen Epithelien
484	36	Lungentuberkulose	Reichlich Drüsengewebe	+++	Hochzylindrisches Epithel
486	49	Perniziöse Anämie	Fibrose, Atrophie, erweiterte Ausführungsgänge	+++	Hohes Zylinderepithel
487	38	Uteruscarcinom	Lactierende Mamma	++	Kubisches Epithel
501	33	Septischer Abort	Lactierende Mamma	++	Zylinderepithel

42mal, manchmal allerdings erst nach Durchsicht vieler hundert Schnitte, einwandfrei apokrine Drüsen festgestellt werden.

Ein sicheres Kriterium der apokrinen Drüsen waren für uns immer die eosinophilen Granula in den Epithelzellen, die nicht nur bei der hochzylindrischen Zellform, sondern auch bei kubisch flachem Epithelbesatz sichtbar waren. So konnten wir, wenn andere Merkmale versagten, die Art der Zelle als apokrine Drüsenzelle eindeutig festlegen. Dieses Kennzeichen war bei der Diagnostik kleinster Zellgruppen äußerst wertvoll.

Die Größe der apokrinen Drüsen wechselte in den verschiedenen Brustdrüsenabschnitten häufig außerordentlich. Übergänge vom hohen bis zum flachen Epithel in einer meist weiten Drüse kamen vor. In 6 Fällen konnten wir durch Nachweis der eosinophilen Granula Drüsen mit endothelartigem Epithelbesatz als sichere apokrine Drüsen feststellen, bei denen die eosinophilen Granula durchweg seitlich vom Kern lagen. Daneben waren in diesen Fällen auch hohe Zylinderepithelformen vorhanden. Diese flachen Epithelbildungen, die *Krompecher* als Mosaikepithelcysten beschrieben hat, und deren Übereinstimmung mit den apokrinen Drüsen der Achselhöhle nicht sicher erschien, sind durch unseren Nachweis eosinophiler Granula in ihnen ebenfalls als typische apokrine Drüsen aufzufassen. Unseres Erachtens handelt es sich bei ihnen nicht um Epithelbildungen eigener Art, sondern um Flachschnitte echter apokriner Drüsen. Zur Lage der apokrinen Drüsen in bezug auf das Drüsenparenchym ist besonders zu betonen, daß sie vorzüglich inmitten normaler Drüsenläppchen in der Nähe von Ausführungsgängen lagen. Entzündliche Veränderungen oder sonstige reaktive Vorgänge sahen wir in der Umgebung dieser apokrinen Drüsencysten niemals.

Die 8 ergebnislos verlaufenen Brustdrüsenuntersuchungen zeigten besonderen Aufbau des Mammagewebes. Sie boten mit Ausnahme von zwei (S.-N. 296 und 323) ein besonderes makroskopisches und mikroskopisches Bild. Bei S.-N. 296 war die untersuchte Brustdrüse in höchstem Maße von Fettgewebe durchwachsen. Nur wenige schmale Bindegewebszüge mit atrophischen Drüsenläppchen, erweiterten Ausführungs-

gängen und lymphocytären Zelleinlagerungen im Bindegewebe konnten gefunden werden. Wir sind der Ansicht, daß Gewebsmangel dieses negative Ergebnis bedingte. Nur im Fall S.-N. 323 wurden trotz reichlichem Parenchym einer lactierenden Mamma keine apokrinen Drüsen gefunden. Bei den S.-N. 271, 273, 275, 306, 324, 367 handelte es sich um durchweg jüngere Frauen, deren Brustdrüsen schon makroskopisch einen derben, festen und beim Schneiden lederartig zähen Eindruck machten. Mikroskopisch sah man nur entweder eine hochgradige hyaline Fibrose, bei der nur Ausführungsgänge und gar keine Drüsenläppchen angelegt waren, also eine Hypoplasie (S.-N. 273, 275, 324), oder die hier und da liegenden Drüsenläppchen waren im höchsten Grade unterentwickelt bei engen nicht erweiterten Ausführungsgängen (S.-N. 271, 306, 367). Das Alter der 6 Fälle, bei denen völlig unterentwickelte, bzw. fibrös-atrophische Brustdrüsen gefunden wurden, betrug 16, 17, 22, 28, 36 und 37 Jahre. Das hier festgestellte Fehlen der apokrinen Drüsen wird angesichts der Tatsache, daß auch kein Drüsengewebe angelegt und entwickelt war, ausreichend erklärt. Die Feststellung, daß in jeder normalen Brustdrüse apokrine Drüsen gefunden wurden, bleibt davon völlig unberührt.

Die Tatsache, daß in Brustdrüsen, bei denen Parenchym und Bindegewebe dem normalen Aufbau entsprechen, und auch in Fällen, in denen infolge vorgeschrittenen Alters oder zehrender Krankheiten eine mehr oder weniger starke Atrophie des Parenchyms besteht, regelmäßig ja nahezu 100%ig apokrine Drüsen gefunden wurden, muß besonders betont und berücksichtigt werden. Denn sie beleuchtet die *Krompecher*-schen Gedankengänge, der neben vielen anderen Autoren aus dem gleichzeitigen Vorkommen von apokrinen Drüsen und Mammacarcinom ursächliche Schlüsse betreffs der Krebsentstehung zog, von einer ganz anderen Seite. *Krompecher* sah bei seinen untersuchten Mammacarcinomen immer apokrine Drüsen. Das veranlaßte ihn, die Entstehung des Cystadenocarcinoms direkt von den apokrinen Drüsen abzuleiten. Seine Auffassung war bei der damaligen Kenntnis über die Häufigkeit des Vorkommens apokriner Drüsen in der Brustdrüse verständlich. Andererseits dachte er beim soliden Krebs der Mamma an die *Albrechtsche* Theorie, wonach die apokrinen Drüsen als Fehlbildung eine Gleichgewichtsstörung hervorriefen, die zur Krebsbildung führen könne.

Da wir nun beweisen konnten, daß in jeder parenchymführenden Brustdrüse apokrine Drüsen vorhanden sind, bestehen diese Argumente nicht mehr zu Recht, denn *apokrine Drüsen werden bei umfassender Durchsicht in nahezu jeder ausreichend entwickelten Brustdrüse gefunden. Man kann sie daher als normale Befunde der Brustdrüse für die Frage der Krebsentwicklung im Krompecherschen Sinne nicht werten.*

Es war in den meisten Fällen notwendig, das Material an den verschiedensten Stellen zu schneiden und mehrere hundert Schnitte bis zum

positiven Ergebnis durchzumustern. Nach heute geltender Ansicht von Pathologen und Klinikern, die sich mit dieser Frage beschäftigten, ist bei Nachweis von Mastopathia cystica bis zu 50% Krebs früher oder später zu erwarten. Unter der Voraussetzung der Richtigkeit dieser Auffassung, müßten wir daher eigentlich bei der eingehenden Durchsicht so zahlreicher Schnitte aus den verschiedensten Brustdrüsenabschnitten aller Altersklassen das eine oder das andere Mal auf krebsverdächtige bzw. krebsige Bildungen gestoßen sein. Dies war aber niemals der Fall.

In vielen Fällen, wie die Tabelle zeigt, wurden epitheliale Pseudopapillen und auch echte Papillen mit Epithelproliferationen gesehen, die bisher als besonders carcinomverdächtig betrachtet wurden. Wir fanden jedoch hier nie ein Carcinom. Öfter sahen wir große, weite apokrine Drüsen, deren Hohlräume durch mächtige Lagen von Epithelzellen ausgefüllt schienen. Die Stufenschnittmethode zeigte, daß es sich hier um Tangentialschnitte und nicht um gewucherte Epithelien handelte.

Hinsichtlich der Genese der apokrinen Drüsen ist zu sagen, daß wir sie als echte heteroplastische Bildungen aufzufassen haben. Die Ektodermzelle bildet in der Achselhöhle apokrine Drüsen, in der Brustdrüse Mammadrüsenläppchen. Sie hat also 2 Potenzen. Da die apokrinen Drüsen der Brustdrüse morphologisch völlig mit den apokrinen Drüsen der Achselhöhle übereinstimmen, handelt es sich um intrauterin entstandene, den apokrinen Schweißdrüsen wesensgleiche, ortsfremde Epithelgewebe. Die gleichen Verhältnisse liegen beispielsweise auch im Oesophagus vor. Hier entstehen im embryonalen Leben aus der ursprünglichen Entodermzelle über Zylinderzellen, Flimmerzellen und polygonale, glykogenreiche Zellen Plattenepithelzellen, heteroplastisch aber Magenschleimhautinseln, wie sie von *Schridde* bei 70% aller Menschen gefunden wurden.

Über die ortsfremden Epithelgewebe des Menschen hat *Schridde* grundlegende Untersuchungen und Betrachtungen angestellt. Er fand, daß sämtliche Heteroplasien völlig ausdifferenzierte Gewebe sind, deren Ausbildung gänzlich derjenigen der Organe entspricht, in denen diese Gewebe normal vorkommen. Nach seiner Ansicht liegt die Abnormität dieser Gebilde nur in ihrer Lokalisation. Die Tatsache, daß sie fast bei allen Menschen an derselben Stelle gefunden werden, spricht für ihre Vererblichkeit. Die Ausbildung dieser Gewebe bleibt aber durch die Abnormität ihrer Lage und ihrer Entstehung unbeeinflusst. Ihre Entstehung im extrauterinen Leben wurde nie beobachtet. In den Magenschleimhautinseln der Speiseröhre sah *Schridde* auch nie Unregelmäßigkeiten oder Verbildungen.

Da die gesetzmäßigen Abläufe der Zellentstehung für Ekto-, Meso- und Entoderm als die gleichen aufzufassen sind, können wir die Erkenntnisse, die *Schridde* besonders für die heteroplastischen Gebilde des

Entoderms sichergestellt hat, auch für die analogen ortsfremden Epithelgewebe des Ektoderms, hier die apokrinen Drüsen der Mamma, anwenden. Entsprechend den heteroplastischen Bildungen des Entoderms sehen wir sie in unveränderter Mamma immer an derselben Stelle inmitten normaler Drüsenläppchen in der Nähe eines Ausführungsganges liegen, was auch *Loeschke* mit Hilfe des Plattenmodellverfahrens sicherstellen konnte. Für ihren angeborenen Charakter spricht ferner das meist doppelseitige Vorkommen bei fast allen Frauen.

Daß diese Befunde in männlichen Brustdrüsen seltener erhoben werden, ist bei deren mangelhafter Entwicklung und dem Fehlen der Drüsenläppchen leicht verständlich. Sogar ihr Vorkommen bei Säuglingen und Kindern wurde mehrfach beschrieben. Auch ist niemals ihre Entstehung im extrauterinen Leben gezeigt worden.

Schwierigkeiten könnten bei der Deutung der Epithelproliferationen in einem heteroplastischen Gebilde entstehen. Demgegenüber möchten wir betonen, daß die sog. Epithelproliferationen häufig fälschlich als solche aufgefaßt werden, während sie auf Grund unserer Stufenschnittuntersuchungen zum großen Teil als Flachschnitte zu deuten sind. Wir müssen außerdem der hormonellen Beeinflussung eine wesentliche Bedeutung beimessen, die bei den bisher untersuchten ortsfremden Epithelien des Entoderms nicht eine so wichtige Rolle spielt. Durch Untersuchungen von *Buschke* an Achselhöhlendrüsen von Frauen im und jenseits des geschlechtsreifen Alters ist auch bekannt, daß in diesen analog zur Brustdrüse Cystenbildungen und Epithelproliferationen auftreten. Es ist also nur folgerichtig, daß in den heteroplastischen apokrinen Drüsencysten Veränderungen sichtbar sind, die am Ort, an dem sie normal vorkommen, beobachtet werden. Hierfür sprechen auch die von verschiedenen Untersuchern im Tierversuch durch Ovarialhormoninjektionen in der Brustdrüse hervorgerufenen, der Mastopathia cystica analogen Gewebsveränderungen.

Die Feststellung der apokrinen Drüsen in der Mamma als echte, intrauterin entstandene Heteroplasien ist von großer Wichtigkeit. Insbesondere wird damit deren Auffassung als Metaplasie völlig hinfällig. Metaplastische Prozesse finden sich nämlich immer nur bei regenerativen Vorgängen. Wir beobachteten aber die apokrinen Drüsen bei sonst unveränderter Brustdrüse immer inmitten normaler Drüsenläppchen in der Nähe eines Ausführungsganges unabhängig von regenerativen oder proliferativen Veränderungen. Außerdem spricht gegen die Annahme einer Metaplasie die Regelmäßigkeit ihres Auftretens an denselben Stellen, während metaplastische Bildungen ohne bestimmte Lokalisation je nach dem Sitz regenerativer Vorgänge vorkommen.

Ferner beleuchtet die heteroplastische Genese der apokrinen Drüsen in der Mamma eindeutig ihre bisher stark umstrittenen Beziehungen zum Geschwulstwachstum. Bei den sog. dysontogenetischen Heteroplasien

handelt es sich nach *Schridde* um ein völlig ausdifferenziertes Gewebe, das sich in seinen biologischen Funktionen in nichts von dem Organ unterscheidet, in dem dieses Gewebe normalerweise vorkommt. Abnorm ist nur seine Lokalisation. Bei allen Heteroplasien, über die wir bisher ausreichend unterrichtet sind, ist ihre Gutartigkeit anerkannt. So wurde nie bewiesen, daß aus einer Magenschleimhautinsel des Oesophagus, aus Cardiadrüsen des unteren Oesophagusabschnittes, aus Darmdrüsen der Magenwand, aus Pankreasanlagen im Darm unter anderem Geschwulstwachstum hervorging.

Man könnte höchstens denken, daß sich vereinzelt indifferente Zellen, wie sie von *Schridde* und anderen in anderen Organen beschrieben worden sind, in den apokrinen Drüsen befänden und als Ursprung eines Geschwulstwachstums in Frage kämen. Aber solche indifferenten Zellen wurden in den apokrinen Drüsen der Mamma weder von anderen Autoren noch von uns beobachtet. Da nun das nahezu hundertprozentige Vorkommen der apokrinen Drüsen in der Mamma auf Grund unserer Untersuchungen gesichert ist, will es uns nicht mehr berechtigt erscheinen, in diesen eine Ursache des Carcinomwachstums in der Mamma erblicken zu wollen.

Die Auffassung der *Mastopathia cystica*, der *apokrinen Drüsencysten*, wie wir diese Veränderung auf Vorschlag von Prof. *Schridde* kennzeichnend nennen möchten, als „Präcancerose“ wird auf Grund unserer Untersuchungen und Betrachtungen damit hinfällig.

Nach der Niederschrift unserer Arbeit erschien aus dem Freiburger Institute eine Dissertation von *Mauer*, in der er zu den Vorstadien des Mammacarcinoms Stellung nimmt. Sein Eintreten für die Berechtigung der „Präcancerose“ auf morphologischem Gebiet unter dem Gesichtspunkt der Erfassung des „Gesamtbildes des irritierten Zellgefüges“ erscheint uns nicht überzeugend. Denn jener „Sturm“, der gegen die „Präcancerose“ gelaufen worden ist, erfolgte nur aus dem Grunde, weil man nach den heutigen Kenntnissen nicht nur aus dem morphologischen Verhalten der Einzelzelle, wie *Mauer* meint, sondern auch des Zellgesamtbildes hinsichtlich einer Krebsentstehung bei entsprechenden histologischen Befunden keine Voraussage treffen kann. So bezog sich die Stellungnahme von *Schridde* und *Berning* zu den von *Hinselmann* beschriebenen „präcancerösen“ Portioveränderungen immer nur auf deren histologisches „Zellgesamtbild“, und nicht auf das Verhalten von Einzelzellen. Außerdem ist es unseres Erachtens nicht gerechtfertigt, wie es *Mauer* tut, erweiterte Ausführungsgänge zu dem fest umschriebenen Begriff der *Mastopathia cystica* zu rechnen und dann Schlüsse betreffs der Krebsentstehung zu ziehen, obschon die erweiterten Ausführungsgänge durch den Nachweis der elastischen Membran und das Fehlen der eosinophilen Granula sicher von den apokrinen Drüsen der Mamma getrennt werden können und müssen. Wir haben festgestellt, daß für

die Diagnose der Mastopathia cystica, der apokrinen Drüsencysten, unbedingt als sicheres Kriterium das Vorhandensein eosinophiler Granula erforderlich ist, da gerade dieses ihre Gleichheit mit den apokrinen Drüsen der Achselhöhle sicherstellt. Wie oben erwähnt, fanden wir die Granula immer in den apokrinen Drüsen, auch in den sog. „gefüllten Cysten“ mit Epithelproliferationen und papillären Bildungen. Aus den mikroskopischen Befunden *Mauers* ist keineswegs ersichtlich, daß die von ihm beschriebenen „präblastomatösen“ Cysten sichere apokrine Drüsen sind. Auch die von ihm beobachteten „Rundzelleninfiltrate“ in der Umgebung von „gefüllten Cysten“ als Zeichen einer Irritation des Gewebes konnten wir bei den von uns untersuchten echten apokrinen Drüsen der Mamma mit und ohne Epithelproliferation selbst bei gleichzeitigem Vorkommen von Krebs nicht bestätigen. Da unseres Erachtens die apokrinen Drüsen der Mamma auch nach den Abbildungen zu urteilen in den Untersuchungen *Mauers* nicht den Erfordernissen entsprechend als solche sichergestellt sind, können wir ihre „charakteristischen Anzeichen drohender maligner Degeneration“, wie sie von ihm beschrieben wurden, nicht anerkennen.

Literatur.

Askanazy: Beitr. path. Anat. **87** (1931). — Schweiz. med. Wschr. **1925** **I**, 45. — *Buschke*: Arch. Gynäk. **152**, 431. — *Deaver* u. *Mac Farland*: Zit. nach *Schultz*. — *Dietrich*: Die Erkrankungen der Brustdrüse. Neue deutsche Klinik, Bd. **35**, 1926. — Med. Welt **1932**, 23. — *Fischer-Wasels*: Zit. nach *Büngeler*. Frankf. Z. Path. **39**, 334. — *König*: Z. bl. Chir. **1893**, 3. — *Krompecher*: Virchows Arch. **250** (1924). — Beitr. path. Anat. **63** (1916). — *Limburg*: Z. Geburtsh. **111**, 3. — *Loeschke*: Verh. dtsch. path. Ges. **25** (1930). — *Meyer, R.*: Z. Geburtsh. **91**, 464. — *Prym*: Beitr. path. Anat. **81** (1928). — *Saar, v.*: Arch. klin. Chir. **84** (1907). — *Schimmelbusch*: Arch. klin. Chir. **44** (1892). — *Schmieden*: Arch. klin. Chir. **142**, 512. — *Schridde*: Die ortsfremden Epithelgewebe des Menschen. Jena: Gustav Fischer 1909. — *Schridde* u. *Berning*: Münch. med. Wschr. **1935** **I**, 5. — *Schürch*: Z. Krebsforsch. **32**, 449; **33**, 1. — *Schultz-Brauns* Handbuch von *Henke-Lubarsch*, Bd. **7,2**, 1933. — *Schultz*: Handbuch von *Henke-Lubarsch*, Bd. **7,2**, 1933. — *Sternberg*: Wien. klin. Wschr. **1934** **I**, 36. — *Theile*: Arch. klin. Chir. **88**. — *Wieser*: Arch. Gynäk. **154**, 3.