

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Wien
[Vorstand: Prof. *H. Chiari*].)

Systematische Untersuchungen über Epithelveränderungen in der weiblichen Brustdrüse in ihren Beziehungen zum Alter des Individuums und zum Krebs der Mamma.

Von

Béla Korpássy,

Mitglied des Collegium Hungaricum in Wien.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 6. März 1937.)

Einleitung.

Zahlreiche Untersucher haben sich schon mit den Epithelveränderungen in der Brustdrüse befaßt und bereits seit langer Zeit bemühen sich Pathologen und Kliniker, in der Brustdrüse Veränderungen zu umgrenzen, die als Vorstadien des Krebses gelten könnten. Trotz der vielen einschlägigen Arbeiten gibt es vielleicht kein anderes Gebiet der Pathologie, auf dem die Meinungen so stark voneinander abweichen. Gewiß aber hat sich in der letzten Zeit dieses Chaos in der Literatur dank der wichtigen Ergebnisse, hauptsächlich der experimentellen Geschwulstforschung zum Teil geklärt, wenn auch viele Fragen noch unbeantwortet geblieben sind. Eine systematische Untersuchung an einem größeren Material soll zur Lösung dieser Fragen einen Beitrag liefern.

Die uns für unsere Fragestellung besonders interessierenden Beziehungen der Mastopathia cystica zur Krebsentwicklung in der Brustdrüse sind auch heute noch stark umstritten. Zuzufolge der Meinung der meisten stellt die Mastopathia cystica eine zum Carcinom prädisponierende oder sogar zu diesem führende Erkrankung dar. Nach *Campbell* (1934) sprechen sich 42 Untersucher für den „präcarcinomatösen“ Charakter dieser Erkrankung aus, wogegen 23 die Veränderungen für gutartig halten. Über die Häufigkeit einer sicheren krebsigen Entartung finden sich sehr verschiedene Angaben. Der Hundertsatz schwankt zwischen 8% (*Schimmelbusch*) und 50% [*Bloodgood* (1906)]. Als Ausgangspunkt der Krebsentwicklung auf dem Boden der Mastopathia cystica kämen einmal die Drüsenfelder, dann die Ausführungsgänge und schließlich die Cysten in Betracht. Ein Teil der Cysten ist mit sog. „blassem Epithel“ ausgekleidet (*v. Saar*), das dem der apokrinen Drüsen gleicht. *Askanazy* und *Prym* sehen dies als Folge einer Epithelmetaplasie an. Eine zweite Cystenform stellen die Mosaik- oder Plattenepithelcysten (*Krompecher*) dar.

Über die Beziehungen zwischen den *gutartigen Geschwülsten* und dem Krebs der Brustdrüse stimmen die Meinungen fast überein. Was die Entwicklung eines Carcinoms aus einem Fibroadenom betrifft, liegen darüber nach *Schultz-Brauns* nur unbestimmte Angaben vor. Demgegenüber kann die Entartung der intracanaliculären Papillome als nicht selten bezeichnet werden.

Eigene Untersuchungen.

Material. Wir untersuchten systematisch die beiden Brustdrüsen von 300 weiblichen Leichen, deren Lebensalter zwischen 14 und 89 Jahren lag und reichten sie ohne Wahl in unser Material ein. Die Todesursache stand in keiner Beziehung zur Brustdrüse, abgesehen von puerperalen Erkrankungen. *Klinische Krankheitszeichen* seitens der Mammæ waren nie wahrnehmbar gewesen. Nach gründlicher makroskopischer Untersuchung auf mehreren Sagittalschnitten, wurden entsprechend dem vorhandenen Drüsenparenchym möglichst große Stücke histologisch verarbeitet. Falls das Brustgewebe dem freien Auge normal erschien, wurde je eine große Scheibe von beiden Seiten eingebettet, dagegen mehrere Stücke, wenn bei der makroskopischen Untersuchung das Drüsengewebe irgendwelche Ungleichmäßigkeiten aufwies. Die in Paraffin eingebetteten Schnitte wurden meist mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt, gegebenenfalls die Färbung nach *van Gieson* benützt, manchmal auch die elastischen Fasern gefärbt und als Farbstoff auch Mucicarmin verwendet. Fast immer wurde stufenweise geschnitten, öfters in kleinen Schnittserien.

Histologischer Teil. Im Hinblick auf die Beziehungen zu den Vorstadien des Brustkrebsses interessierte uns vor allem die Beschaffenheit des Epithels. Neben dieser wurde von uns jedoch auch stets der Beschaffenheit des Stromas Augenmerk geschenkt.

Die pathologische Epithelproliferation in der Brustdrüse fanden wir meistens mit *Cystenbildung* vergesellschaftet. Kleinere, bzw. größere Cysten kommen, wie allgemein angenommen, durch die Erweiterung der Endbläschen, der kleineren Milchgänge und Ausführungsgänge zustande. Die Gangsektasie stellt nach allgemeiner Ansicht eine ungemein häufige Erscheinung der weiblichen Brustdrüse dar, so daß sie schwer als pathologisch, eher als physiologischer Grenzfall zu bezeichnen ist. Wir konnten dies an unserem Material bestätigen, sahen wir doch Gangsektasien, bzw. Cystenbildung in $\frac{2}{3}$ aller unserer Fälle. Ohne Zweifel lag auch in unseren Fällen die Hauptursache der Cystenbildung in der *Epithelwucherung*. Denn in unserem Material fanden wir bei 146 von 300 Fällen mit Anzeichen einer Epithelwucherung verschiedenen Grades 124mal Cysten. Gewiß kommt die Cystenbildung in der Brustdrüse auch ohne Epithelwucherung vor: 154 Fälle, die keinerlei Zeichen einer pathologischen Epithelproliferation aufwiesen, zeigten dennoch in 58 Fällen kleinere und größere Cysten. Letztere Cysten waren meistens

mit den durch das gestaute Sekret abgeplatteten Epithelzellen in einfacher Lage ausgekleidet. In den Brustdrüsen älterer Frauen konnten wir in letzteren Fällen neben der Verminderung, bzw. dem Schwund des Drüsenparenchyms auch Zeichen einer Involution beobachten, welche sich in einer verschiedenen schweren *Fibrose* äußerte. Die Fibrose selbst hatte offenbar durch Zusammendrücken einzelner Kanälchenteile zu einer Cystenbildung geführt. *Goens* bezeichnet diese meist glattwandigen, einfachen Erweiterungscysten als *Involutionscysten*, deren

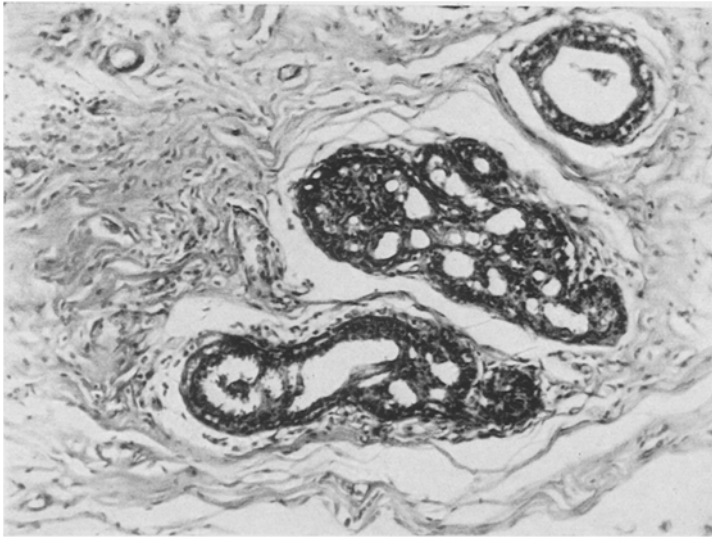


Abb. 1. Beginnende Epithelproliferation mit Papillen- und Arkadenbildung. 73jährige Frau (R. P. 434/36).

Ursache ohne irgendwelche Beziehung zu epithelproliferativen Prozessen rein mechanischer Natur sei, was wir bestätigen können.

Mehr interessierten uns *diejenigen Cysten*, die mit einer *Epithelwucherung vergesellschaftet* waren, bei denen offensichtlich die Epithelproliferation den primären Vorgang darstellte. Auf Grund der Durchsicht unserer Fälle möchten wir als *erstes Stadium der Epithelproliferation* die *intracanaliculäre Knospung* bezeichnen. Die Epithelwucherung war in diesen Fällen die unmittelbare Ursache der Gangsektasie. Diese intracanaliculären Epithelknospen bildeten durch Spitzenvereinigung nebeneinander stehender Knöpfe oftmals sog. „*Arkaden*“, ebenso wie durch Verwachsung gegenüberliegender Papillen, *Epithelbrücken*, Septen zustande kamen (Abb. 1). Die wuchernden Epithelzellen entsprachen dem *normalen dunklen Milchgangs- bzw. Acinusepithel*, wobei die einzelnen Zellen vollständig regelmäßig gebaut waren. In mehr als 50% unserer positiven Fälle zeigte der Zustand des Epithels diese milden,

anfänglichen Proliferationserscheinungen. In anderen Fällen traten schon *größere Epithelnester* auf, zwischen denen zunächst noch verhältnismäßig weite Lücken bestanden, an anderen Stellen — anscheinend mit dem Fortschreiten des Prozesses — bildeten sich umfänglichere, kompakte Verbände. Manchmal war das Hineinwachsen zarter Gefäße in die Epithelknospen zu beobachten, die mit lockerem Bindegewebe umgeben waren.

Neben dieser Proliferation der dunklen Brustdrüsenepithelien beobachteten wir in 115 Fällen mit sog. *blassen Epithelien* ausgekleidete



Abb. 2. Größeres Areal von blassen Epithelcysten mit starker Papillenbildung des Epithels. 67jährige Frau (R. P. 1041/36).

Cysten, was wir als die *häufigste* der verschiedenen Formen der Epithelveränderungen ansehen möchten. Diese auffallend hohen, großen, mit eosinophilem Plasma versehenen Zellen bildeten nicht selten die einreihige Auskleidung von vereinzelt liegenden kleinen Cysten und hoben sich deutlich von dem übrigen Drüsengewebe ab. In der großen Mehrzahl der Fälle drückte sich die Neigung zur Wucherung dieses blassen Epithels jedoch in der Bildung von dicht nebeneinanderliegenden Epithelpapillen aus. Diese Papillen besaßen oft einen bindegewebigen Grundstock, zeigten aber selten baumartige Verzweigungen. In der Lichtung derartiger Cysten sahen wir in 9 Fällen einen allmählichen Übergang des dunklen Epithels mittels Zwischenformen zu hohen blassen Zellen. In einigen Fällen kamen in ein und demselben Drüsenfeld nebeneinander von dunklem, bzw. blassem Epithel ausgekleidete Acini vor. Nach *Askanazy* kann dieses durch Metaplasie entstandene Epithel so-

wohl von der inneren, als auch, und zwar seltener, von der äußeren Epithelschichte der Tubuli seinen Ausgang nehmen. Auch wir beobachteten in einigen Fällen eosinophiles Basalepithel. Diese blassen Epithelcysten bildeten nicht selten kleinere oder größere Gruppen, so daß es öfters den Anschein erweckte, als ob die einzelnen Cysten nur durch die Membrana propria voneinander getrennt seien (Abb. 2). Nicht selten bestand eine ausgesprochene Größendifferenz zwischen einzelnen Kernen der blassen Epithelzellen. Öfters zeigten sich dunkelgefärbte Kerne 2—3mal so groß wie die Kerne der Nachbarzellen, bisweilen fanden sich auch zweikernige Elemente. Unregelmäßigkeiten in der

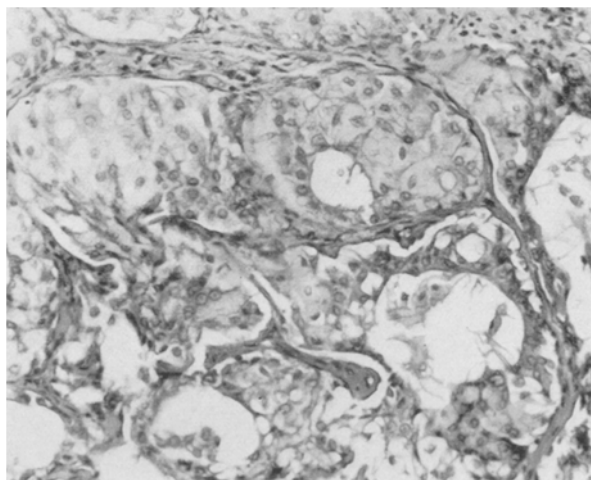


Abb. 3. Mit „Mosaikepithel“ zum Teil ausgefüllte Cysten. 81jährige Frau (R. P. 366/36).

Schichtung konnten ebenfalls festgestellt werden. Trotz dieser oft sehr lebhaften Proliferation derartiger blasser Epithelzellen traten niemals schwerere Formen dieser Epithelwucherungen in Erscheinung. Wir beobachteten sehr selten und nur bei kleineren Hohlräumen, mit blassen Epithelzellen zur Gänze ausgefüllte Kanälchen, nie dagegen echte Papillome ausschließlich aus solchen Zellen bestehend, noch einen Durchbruch durch die Membrana propria.

Auch andere Formen der Epithelmetaplasie, allerdings nur sehr selten, kamen vor. In 3 Fällen fanden wir Cysten mit großen, sich scharf gegeneinander abgrenzenden, an *Plattenepithel* erinnernden Epithelzellen ausgekleidet (Abb. 3). Ein interessantes Bild zeigte sich in einer Mamma einer 81jährigen Frau, in welcher zahllose nebeneinanderliegende, kleine, mit Plattenepithel bekleidete Cysten zu finden waren. Ein Teil der Cystchen war sogar schon von den wuchernden Epithelien zur Gänze ausgefüllt. Im Gegensatz zu den blassen Epithelzellen baute

sich dieses Epithel aus pflastersteinähnlichen, mehr kubischen oder platten Zellen auf, deren Plasma ebenfalls blaß, aber nicht eosinophil erschien und deren Kerne verhältnismäßig klein waren.

Neben diesen gut bekannten Zellformen fanden wir in einem Falle auch Zellarten, die bisher unseres Wissens im Schrifttum nicht erwähnt worden sind. Wir sahen bei einer 39jährigen Frau ein kleines Feld ein sehr enges Lumen zeigender, drüsiger Bildungen von hohen, zylindrischen Zellen ausgekleidet, deren wie schaumiges, auch gröbere Körnchen zeigendes Plasma, im Hämatoxylynschnitt deutlich blau getönt

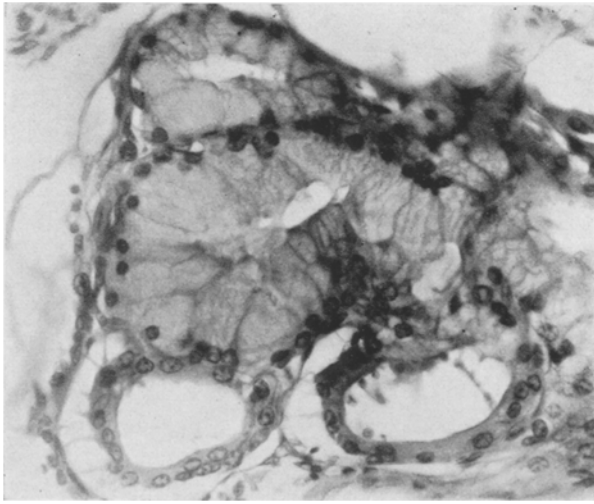


Abb. 4. Schleimbildende Zellen in der Mamma einer 39jährigen Frau (R. P. 817/36).

erschien. Die kleinen, chromatinreichen, runden Kerne lagen an der Basis der Zellen (Abb. 4). Bei Mucicarminfärbung zeigte das Plasma dieser Zellen eine deutliche rote Färbung, gab also eine positive Schleimreaktion. Es dürfte sich hier somit um eine Epithelumwandlung in der Richtung mucinproduzierender Zellen handeln. Diese schleimbildenden, jedenfalls sehr selten zur Beobachtung kommenden Zellen — wir sahen sie unter 600 Mammae nur einmal — spielen vielleicht bei der Genese des gallertigen Krebses in der Brustdrüse eine Rolle. Zwar erwähnt *del Rio*, daß es ihm gelungen sei, in intakten Epithelien normaler Brustdrüsen Schleimtröpfchen nachzuweisen und führt auch eine diesbezügliche mündliche Mitteilung von *Masson* und *Géry* an. Die der Arbeit *del Rios* beigegebenen Abbildungen zeigen jedoch Bilder, die durchaus nicht den von uns gesehenen Zellen gleichen.

In Fällen mit starker Wucherung der dunklen Epithelzellen hatte diese Proliferation zur vollständigen Ausfüllung der Lichtung geführt

(Abb. 5). In derartig ausgefüllten Gängen, bzw. Cysten zeigte das Epithel neben Unregelmäßigkeiten der Form der Zellen ein Fehlen der normalen Schichtung, vergesellschaftet mit einer Vergrößerung und einem Blasigwerden der Kerne. In solchen Fällen überzeugten wir uns in Serienschnitten, ob nicht schon infiltratives Wachstum eingetreten sei, was jedoch nicht statthatte.

In 10 Fällen beobachteten wir neben den beschriebenen Anzeichen der Epithelwucherung das Auftreten von *intracanaliculären Papillomen*.

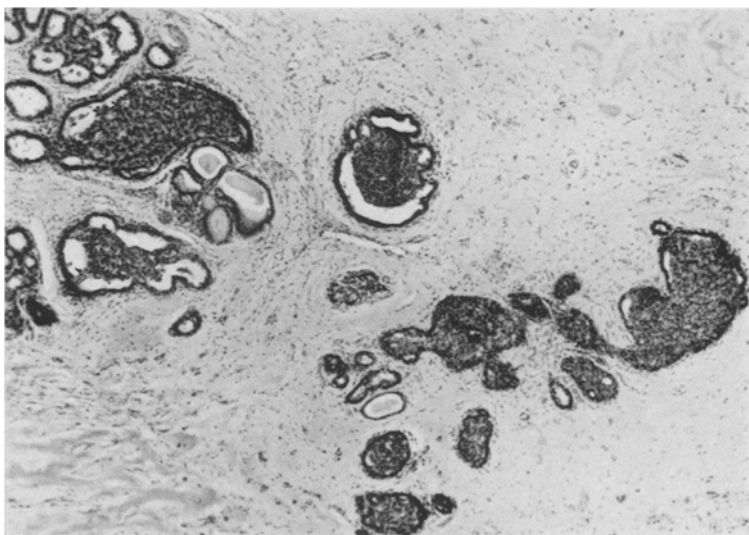


Abb. 5. Mit wuchernden Epithelien zur Gänze ausgefüllte Cysten. 27jährige Frau (R. P. 849/36).

Diese waren meistens multipel, gewöhnlich nur klein. Nur einmal waren *beide Mammae* Sitz derartiger Bildungen, 9mal beschränkten sie sich auf bloß *eine* Brustdrüse. Der bindegewebige Grundstock wurde fast immer von gewöhnlichem, dunklem Milchgangsepithel überzogen, das nicht selten auch mehrere Schichten bildete. Nur in einem Falle war ein kleiner Teil des Papilloms von blassem Epithel bedeckt. Krebsige Entartung konnte nicht beobachtet werden.

Die Erscheinung von „*Drüsenfeldproliferationen*“ (*Aschoff-Mauer*) war in unserem Material, vorwiegend bei jüngeren Frauen zu sehen und war meist mit deutlicher, cystischer Erweiterung der Acini verbunden. Dieses Bild wies bestimmte Ähnlichkeiten mit den cyclischen Veränderungen der Brustdrüse auf. Bei den Drüsenfeldproliferationen unserer Fälle war jedoch einerseits die für die cyclischen Veränderungen so charakteristische Mitbeteiligung des Stromas nie zu beobachten, andererseits waren auch die Wucherungen nicht gleichmäßig über die ganze

Brustdrüse verteilt, so daß wir sie als sicher pathologische Veränderungen ansehen konnten. Verhältnismäßig selten beobachteten wir die mit der Bildung solider Stränge einhergehenden Drüsenfeldwucherungen (Abb. 6). Die entstehenden sprossenartigen Bildungen zeigten in solchen Fällen aus einem Zentrum strahlenförmig hervorgehende Verzweigungen. In derartigen Strängen lagen manchmal nur 2—4 längliche oder spindelförmige Zellen nebeneinander. In ausgesprochenen Fällen änderte sich das gewohnte Bild des Drüsenproliferationsfeldes

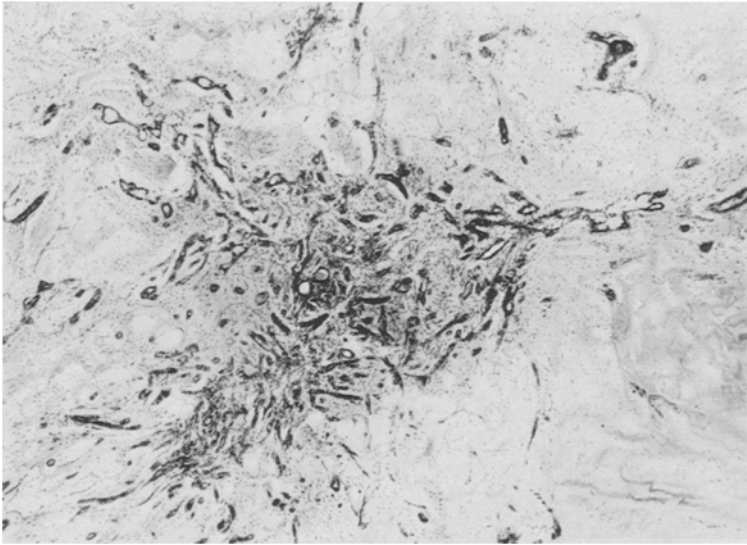


Abb. 6. „Drüsenfeldproliferation“. 64jährige Frau (R. P. 1089/36).

und es kamen an beginnenden Scirrhus erinnernde Bilder zustande. Meistens machten sich nur bei einzelnen Drüsenfeldern, oft auch nur in *einer* Mamma solche unruhige Bilder bemerkbar, jedoch fanden wir bei einer 64jährigen Frau *beiderseitig* an mehreren Stellen Veränderungen, die den oben beschriebenen Drüsenfeldproliferationen entsprachen.

Unter den von uns untersuchten Fällen kamen, wie bereits oben erwähnt, Mammæ, die während des Lebens klinische Erscheinungen verursacht hatten, nicht vor. Die histologische Untersuchung deckte trotzdem überraschenderweise in 2 Fällen einen Brustkrebs auf. In dem einen Falle war in beiden Brüsten einer 80jährigen Frau ein teils solider, teils scirrhöser Krebs vorhanden. Die krebsige Wucherung hatte auf keiner der beiden Seiten größere Ausdehnung erreicht, Brustdrüsenparenchym war fast überhaupt nicht vorhanden und zeigte, was hervorgehoben sei, keine Epithelproliferation. In dem anderen Falle (60jährige Frau)

beobachteten wir einen kleinen (ungefähr erbsengroßen) krebsigen Knoten, welcher einem Scirrhus entsprach und mit mittelschweren, intracanaliculären Wucherungen vergesellschaftet war. Die Anzeichen eines infiltrierenden Wachstums waren zweifellos vorhanden, im übrigen erschien der Knoten als das vollentwickelte Stadium einer Drüsenfeldproliferation.

Die *Veränderungen des Stromas* seien nur kurz erwähnt. In senilen Brüsten fanden wir meistens eine mächtige *Bindegewebsvermehrung*, das grobfaserige, kernarme Bindegewebe zeigte öfters *hyaline Entartung*. Um die kleineren oder größeren Milchgänge war bei älteren Individuen eine *Vermehrung der Elastica* bemerkbar. Die *Gefäße* zeigten in diesem Alter gewöhnlich eine schwere Sklerose. Einmal beobachteten wir in hyalinisiertem Bindegewebe, das einen fast obliterierten Milchgang ausfüllte, *Knochenbildung*. *Rundzellige Infiltrationen* im Stroma fanden wir nur selten ausgesprochen. Die Rundzellenanhäufungen hatten auch unseres Erachtens wenig mit Entzündung zu tun, sie waren eher als örtliche, sekundäre Resorptionsercheinungen aufzufassen.

Statistischer Teil. Wie schon erwähnt, fanden wir unter den 300 untersuchten Fällen 146mal Epithelwucherungen, was einer *Häufigkeit* von 48,7% entspricht. 67mal, also in 22,3% aller Fälle waren die Veränderungen beiderseits vorhanden. Das *Alter* der untersuchten Frauen erstreckte sich von 13—89 Jahren. Gruppieren wir unsere Fälle nach Dezennien, so wird die pathologische Epithelwucherung in der Brustdrüse im höheren Alter bei immer mehr und mehr Frauen vorgefunden. Während in der ersten Altersklasse, in die wir die 13—29-jährigen Frauen eingereiht haben, unter 21 Fällen nur 1 Fall mit Epithelwucherungen vorkommt (was 4,7% entspricht), zeigt die relative Häufigkeit in den folgenden Dezennien immer höhere Zahlen, um schließlich bei Frauen über 70 Jahren das Maximum mit 75,4% zu erreichen (Tabelle 1).

In einer 2. Tabelle haben wir den mittleren Fehler und die erlaubten Schwankungen der auf der 1. Tabelle mitgeteilten Prozentzahlen angeführt. Um größere Zahlen zu gewinnen, vereinigten wir die Fälle von 13—39, bzw. von 40—59 Jahren in je einer Gruppe.

Tabelle 1. Das Vorkommen von pathologischen Epithelwucherungen in der weiblichen Brustdrüse in verschiedenen Lebensaltern.

Lebensalter	Zahl der untersuchten Fälle	Fälle mit Epithelwucherung	%
13—29	21	1	4,7
30—39	36	6	16,7
40—49	30	13	43,3
50—59	70	33	47,2
60—69	78	44	56,5
70—	65	49	75,4
Gesamtzahl	300	146	48,7

Der mittlere Fehler (m) wurde nach der Formel $m = \sqrt{\frac{p(100-p)}{n}}$ ausgerechnet, wo „p“ Prozentsatz und „n“ die Zahl der untersuchten

Fälle in der betreffenden Gruppe bedeutet. Liegt „p“ nicht allzu nahe bei 0% oder bei 100%, so gilt streng die Regel, daß der wahre Wert sicher zwischen $p \pm 3 m$ liegt (*Reichel, Johannsen, van der Waerden*).

Tabelle 2. Das Vorkommen von Epithelwucherungen der Brustdrüse mit Berücksichtigung der mittleren Fehler und erlaubten Schwankungen.

Lebensalter	Zahl der untersuchten Fälle	Fälle mit Epithelwucherung	% p	Mittlerer Fehler m	Erlaubte Schwankungen % $p \pm 3 m$
13—39	57	7	12,3	4,4	0—25,5
40—59	100	46	46,0	5,0	31,0—61,0
60—69	78	44	56,5	5,7	39,3—73,5
70—	65	49	75,4	5,3	59,5—91,3

Aus dieser Tabelle ist mit Sicherheit nur zu schließen, daß pathologische Epithelwucherungen der Mamma bei Frauen über 40 Jahren häufiger vorkommen, als bei Frauen unter 39 Jahren. Das häufigere Vorkommen der Veränderungen bei Frauen über 70 Jahren

im Vergleich zu jenen unter 59 Jahren liegt allerdings auch an der Grenze der Sicherheit. Wenn wir uns aber mit der *Wahrscheinlichkeit* begnügen ($p \pm 2 m$ bedeutet schon Wahrscheinlichkeit, *van der Waerden*), so ist auch hier eine stufenweise steigende Häufigkeit der Epithelwucherungen der Mamma mit zunehmendem Lebensalter festzustellen.

Das histologische Bild in den einzelnen von uns untersuchten Fällen wies, was *Intensität* und *Charakter* der Epithelproliferation anlangt, so große Differenzen auf, daß wir, um einen klaren Überblick zu erhalten, in dieser Beziehung unsere Fälle in drei Gruppen eingeteilt haben. Zu der *ersten Gruppe* rechnen wir die Fälle mit den einfachen (beginnenden) Formen der Epithelproliferation: vereinzelte blasse Epithelcysten, die auch geringgradige Papillenbildung zeigen, daneben Mehrreihigkeit oder Arkadenbildung des gewöhnlichen Milchgangs- bzw. Acinusepithels. In der *zweiten Gruppe* treten die Erscheinungen der Epithelproliferation viel stärker hervor: die blassen Epithelcysten bilden größere Areale und Konglomerate und lassen starke Papillenbildung erkennen. In den stärker ausgeweiteten Milchgängen, bzw. in den Acini zeigt das dunkle Epithel lebhaftere Wucherung, es kommt zu einem epithelialen Netzwerk, das schon kleinere Lücken aufweist, dabei ist die Epithelwucherung im *Gesamtbilde* der Brustdrüse auch viel ausgesprochener als in der ersten Gruppe. Auch einige Fälle mit einfachen Drüsenfeldproliferationen haben wir zu dieser Gruppe gerechnet. In den Fällen der *dritten Gruppe* treten zu diesen Formen der Epithelproliferation mit gewuchertem Epithel *ausgefüllte* große Cysten, bzw. Gänge und mit bindegewebigem Grundstock versehene echte intracanalculäre Papillome hinzu.

Tabelle 3 zeigt die Gruppeneinteilung unserer Fälle einerseits nach *Intensität* der Epithelwucherungen, andererseits in Bezug auf das *Lebensalter*. Die relative Häufigkeit der einzelnen Grade der Epithelwucherungen weist auch hier eine Steigerung im höheren Lebensalter auf. Von

146 positiven Fällen erscheinen mehr als die Hälfte, nämlich 77 in der ersten Gruppe. Der zweiten Gruppe gehören 50 Fälle an, $\frac{2}{3}$ davon sind Frauen über 60 Jahren und $\frac{1}{3}$ unter 59 Jahren. Die der dritten Gruppe zugeordneten, die Epithelwucherungen höchsten Grades aufweisenden 18 Fälle, entfallen beinahe zu $\frac{4}{5}$ auf Frauen über 60 Jahren und nur zu $\frac{1}{5}$ auf Frauen unter 59 Jahren.

Tabelle 3. Verteilung der Epithelwucherungen nach der Schwere in Bezug auf das Lebensalter.

Lebensalter	Zahl der untersuchten Fälle	I.		II.		III.	
		Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%
13—39	57	6	10,5	—	—	1	1,7
40—59	100	26	26,0	17	17,0	3	3,0
60—	143	45	31,5	33	23,1	14	9,7
Gesamtzahl	300	77	25,6	50	16,7	18	6,0

Tabelle 4 zeigt die *Häufigkeit der verschiedenen Arten der Epithelwucherungen*. Unter den 300 untersuchten Fällen waren bei 115 (38,3%) „blasse Epithelcysten“ vorhanden, welche also die häufigste beobachtete Epithelwucherung darstellen. Die Verteilung derselben zeigt zwar eine mathematisch gesicherte Zunahme der Frequenz mit steigendem Alter zwischen der Gruppe der 13—39jährigen und der über 40jährigen, der Unterschied der Frequenzwerte in diesen Altersklassen ist jedoch nicht so ausgesprochen, wie bei der nächsthäufigsten Epithelwucherung, näm-

Tabelle 4. Verteilung der verschiedenen Arten der Epithelwucherungen nach dem Lebensalter.

Lebensalter	Zahl der untersuchten Fälle	Blasse Epithelcysten		Wucherung der dunklen Epithelien		Papillome	
		Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%
13—39	57	6	10,5	1	1,8	—	—
40—59	100	38	38,0	26	26,0	2	2,0
60—	143	71	49,7	58	40,6	8	5,6
Gesamtzahl	300	115	38,3	85	28,3	10	3,3

lich der Wucherung der gewöhnlichen *dunklen Epithelien*, die wir unter 300 Fällen 85mal (28,3%) gesehen haben. Was das *gemeinsame* Vorkommen der beiden Arten der genannten Epithelwucherungen anlangt, so sahen wir dies in 57 Fällen, aber nicht bei Frauen im Alter von 13 bis 39 Jahren, während bei den über 40jährigen in annähernd gleicher Zahl diese Vergesellschaftung zu beobachten war. Bemerkenswert erscheint noch, daß unter unseren 10 Fällen von *intracanaliculären Papillomen* 2 bei 40—59jährigen Frauen und 8 bei Frauen über 60 Jahren gesehen wurden; niemals fanden wir solche Geschwülstchen in unserem Material bei Frauen unter 40 Jahren.

Schließlich bringt Tabelle 5 das Vorkommen von *Epithelwucherungen* der Mamma bei *Krebskranken* und bei *nichtkrebsigen Individuen*. In unseren 300 Fällen wurde 77mal Krebs verschiedener Organe beobachtet. Bei 77 Frauen mit Krebs fanden wir 56 mal (72,7%) Epithelwucherungen verschiedenen Grades in der Brustdrüse, dagegen bei 223 nichtkrebsigen Individuen nur 89mal (39,9%).

Tabelle 5. Vorkommen von Epithelwucherungen in der Brustdrüse bei sonst mit Krebs behafteten Individuen und bei Individuen ohne Krebs nach dem Lebensalter geordnet.

Lebensalter	Mit Krebs behaftete Individuen				Individuen ohne Krebs				„k“
	Fälle	mit Epithelwucherung	%	mittlerer Fehler	Fälle	mit Epithelwucherung	%	mittlerer Fehler	
13—39	4	1	25,0	—	53	6	11,3	—	—
40—59	32	18	56,2	8,7	68	28	41,2	6,0	1,4
60—	41	37	90,3	4,6	102	55	54,0	4,9	5,3
Gesamtzahl	77	56	72,7	5,1	223	89	39,9	3,3	5,4

Wollen wir uns überzeugen, ob diese vorgefundene *Differenz* zwischen den Prozentzahlen bei den krebsigen und nichtkrebsigen Individuen nicht eine zufällige, sondern eine reelle ist, die einen sicheren Schluß gestattet, so müssen wir nach den Regeln der Wahrscheinlichkeitsrechnung verfahren. Das rechnerische Verfahren besteht darin, daß eine Größe „k“ bestimmt wird, aus deren Zahlenwert die Entscheidung getroffen werden kann, ob es sich um eine signifikante Differenz handelt oder nicht. Bedeuten „p₁“ und „p₂“ die gefundenen Prozentzahlen und „m₁“ und „m₂“ deren mittleren Fehler, so wird die Größe „k“ berechnet nach der Gleichung:

$$k = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}.$$

Als allgemeine Regel gilt, daß eine Differenz als sicher signifikant anzusehen ist, wenn „k“ größer als 5 ist (*Pütter*), nach *van der Waerden* ist die Differenz schon eine reelle, wenn sie den 3fachen mittleren Fehler (also $\sqrt{m_1^2 + m_2^2}$) übersteigt.

Mit Ausnahme der ersten Altersgruppe, in der nur 4 Fälle von Krebs vorkamen, und die wir daher vernachlässigen wollen, haben wir auf Tabelle 5 die Werte der mittleren Fehler und „k“ angeführt. Da bei der Gesamtzahl und in der Gruppe bei Frauen über 60 Jahren „k“ größer als 5 ist, kann man mit Sicherheit sagen, daß bei *Krebskranken Epithelwucherungen der Brustdrüse häufiger vorkommen als bei nichtkrebsigen Frauen*. Dies geht auch daraus hervor, daß von 146 Frauen, die Epithelwucherungen in der Brustdrüse zeigten, 56 (d. s. 38,4%) an Krebs irgendeines Organes litten, während sich unter den 154 Fällen ohne Epithel-

wucherungen in der Mamma nur 21 (d. s. 13,6%) Krebsträger fanden. Auch diese Prozentzahlen ergeben, nach den oben angeführten Regeln überprüft, eine *sichere* Differenz, einen einwandfreien Unterschied.

Diskussion.

Unsere statistischen Angaben weisen deutlich darauf hin, daß die Zeichen der *pathologischen Epithelwucherungen* und damit vergesellschaftete Cystenbildungen, kurz die Zeichen der *Mastopathia cystica* in der weiblichen Brustdrüse *mit steigendem Alter immer häufiger* vorkommen. Dieses stufenförmige Ansteigen der Epithelveränderungen ergibt die größte Häufigkeit des Vorkommens bei den ältesten Frauen. Auch wenn wir die verschiedenen Epithelwucherungen nach ihrer *Schwere* gruppieren, zeigt sich, daß die Merkmale einer beträchtlich erhöhten Epithelaktivität, die massenhaften und unruhigen Epithelwucherungen im höchsten Lebensalter am häufigsten zu finden sind. In der Altersgruppe der jüngeren Frauen dagegen sind fast ausschließlich nur Merkmale einer einfachen, noch nicht sehr lebhaften Epithelwucherung zu sehen. *Tietze*, der in 25% der senilen Brustdrüsen Veränderungen seitens des Epithels fand, weist als erster auf die Beziehungen zwischen *Mastopathia cystica* und physiologische Altersveränderungen hin. *Bloodgood* vergleicht diese Veränderungen der Mamma mit der Hypertrophie der Prostata und spricht von einer „senilen parenchymatösen Hypertrophie“. *Hahn* untersuchte die Mammæ von 48 Frauen unter 40 Jahren und fand nur bei 11 Epithelveränderungen, welche der bei der *Mastopathia cystica* beschriebenen entsprechen. Jenseits des 40. Lebensjahres nimmt Epithelwucherung und Cystenbildung erheblich zu, so fand *Goens* dies in 60 Fällen 20mal und auch *Hellwig* gelangt zu den gleichen Ergebnissen hinsichtlich der Altersverteilung und Schwere der Epithelveränderungen an seinem allerdings nur verhältnismäßig kleinem Materiale (60 Frauen). *Bertels*, *Semb*, *W. Fischer* fanden für das Auftreten der *Mastopathia cystica* ein Durchschnittsalter von 44 Jahren.

Die Epithelwucherungen können dabei nur in *einer* Mamma auftreten, also *einseitig* sein, oder was nach unseren Ergebnissen annähernd gleich häufig ist, beiderseitig vorliegen. (Unter 146 positiven Fällen 79mal nur eine Mamma betroffen, 67mal beide Brustdrüsen befallen.) *Borchardt* und *Jaffé* stellten allerdings in 70% ihrer 100 Fälle, die jedoch nur Frauen jenseits des 40. Lebensjahres betrafen, ein beiderseitiges Auftreten von Cystenbildung in der Mamma fest.

Echte Papillombildung fand sich in unseren Fällen nur in den *höchsten* Altersklassen. Von unseren 10 Patientinnen, bei denen Papillome zu finden waren, betreffen 8 Frauen um das 70. und nur 2 Frauen unter dem 60. Lebensjahr. Dies deckt sich mit den Angaben *Sembs*, nach welchem das Durchschnittsalter der Papillomfälle, welches höher ist

als jenes der Mastopathia cystica-Fälle, die keine Papillome aufweisen, 45 $\frac{1}{2}$ Jahre beträgt.

Auch zwischen der Zunahme der pathologischen Epithelwucherungen mit dem Alter und der Beziehung des *Brustkrebses* zum Alter ist eine Parallelität festzustellen. Allerdings liegt das *absolute* Häufigkeitsmaximum des Mammacarcinoms bei Frauen um das 50. Lebensjahr und nach *Pack* und *Lefèvre* kommen nur 2,6% aller Brustdrüsenkrebs im Alter von über 75 Jahren vor, so daß sie auf eine geringere Krebsbereitschaft bei sehr alten Frauen schlossen. Gegenüber diesen Zahlen zeigen jedoch die vom Völkerbund jüngst zusammengestellten Länderstatistiken eine *relative* Zunahme bis in die höchsten Altersgruppen, die in England zu einer Verdoppelung, in Holland sogar zu einer Verdreifachung der relativen Häufigkeit in der Altersgruppe von über 90 Jahren gegenüber der Gruppe von 60—64 Jahren führt. Die Annahme einer geringeren Krebshäufigkeit im höheren Alter kann also für das Carcinom der Brustdrüse nicht aufrecht erhalten werden (*Schultz-Brauns*), es nimmt also mit höherem Alter zu, ebenso wie aus unseren Untersuchungen hervorgeht, daß die schwersten Epithelwucherungen der Mastopathia cystica ihre größte Häufigkeit in den höchsten Altersklassen erreichen.

Die Mastopathia cystica zeigt aber nicht nur in Bezug auf das Lebensalter, sondern auch in der *Beeinflussung durch generative Tätigkeit* ein gleiches Verhalten wie das Mammacarcinom. Sowohl bei der Mastopathia cystica (*Semb*, *Lewis* und *Geschickter*) wie beim Brustkrebs (*Schultz-Brauns*) ist die größte relative Häufigkeit bei unverheirateten Frauen zu beobachten. Ihnen folgen die verheirateten mit wenigen Kindern, und schließlich kommt die niedrigste relative Häufigkeit bei verheirateten Frauen mit vielen Kindern vor.

Wir untersuchten bei unseren Fällen auch die Beziehungen zwischen vorausgegangener Gravidität und dem Auftreten von Epithelwucherungen in der Mamma. Es war leider nicht möglich, genaue klinische Angaben über jeden Fall zu erhalten, wir geben daher nur die Daten von 157 Frauen über 40 Jahren; unter 157 Fällen war Epithelwucherung in 92 vorhanden. Bei 84 kinderlosen Frauen fanden wir Epithelwucherungen in 53 (62%) und bei 73, die geboren hatten, in 39 Fällen (53,4%). Nach diesen Angaben scheinen die Epithelwucherungen der Mamma bei kinderlosen Frauen etwas häufiger vorzukommen. Die in den beiden Gruppen gefundene Differenz ist aber zu niedrig, als daß sichere Schlüsse daraus gezogen werden könnten, obwohl sie im gleichen Sinne wie die Angaben *Sembs* spricht.

Für Beziehungen zwischen der Funktion der Genitalorgane und der Mastopathia cystica spricht auch der Umstand, daß bei an Mastopathia cystica leidenden jüngeren Frauen oft Menstruationsstörungen festgestellt wurden (*Moszkowicz*, *Dietrich*, *Rodman*, *Schultz*, *Taylor*).

Dieser Einfluß offensichtlich hormonaler Faktoren wurde ja auch durch tier-experimentelle Untersuchungen erwiesen. Gelang es doch *Goormaghtigh* und *Amerlinck*, bei weißen Mäusen durch *Follikulin*-injektion die charakteristischen Erscheinungen der Mastopathia cystica hervorzurufen, was von *Wieser* sowie *Lewis* und *Geschickter* bestätigt wurde. Und *Burrows* konnte durch lange Zeit fortgesetzte Oestringaben auch die *Progredienz* der Epithelveränderungen verfolgen, die in 2 Fällen in der Entwicklung eines Mammakrebses gipfelten. Ob männliche Keimdrüsenhormone ähnliche Wirkung auf das Epithel der männlichen Brustdrüsen auszuüben vermögen, möchten wir späteren Untersuchungen vorbehalten.

Zwar ist es auch durch direkte Zufuhr von anderen erfahrungsgemäß Epithelwucherungen erzeugenden Stoffen in die Mamma von Versuchstieren gelungen, schwere Epithelveränderungen hervorzurufen; *Yamagiwa* und *Murayama*: Teer (Canceroid oder Adenocarcinoid bei Kaninchen), *Kennaway* und *Sampson*: auf 800⁰ erhitztes Cholesterin (Milchgangspapillome bei Kaninchen). Aber auch diese tier-experimentellen Ergebnisse liefern eine Stütze für die Annahme hormonaler, und zwar ovarialer Faktoren bei der Entstehung der Mastopathia cystica, da *Ascheim* und *Hohlweg* nachweisen konnten, daß Erdöl, Torf, Braunkohle, Steinkohle und Steinkohlenteer oestrogene Stoffe enthalten; andererseits ergab die Reindarstellung des Oestrins (*Doisy*, *Veler* und *Thayer*, *Butenandt* und *Marrian*), daß es sich dabei um ein Phenanthrenderivat handelt, wie solche einen Bestandteil des Teeres bilden. Durch eine Umänderung des Moleküls könnte aus dem physiologisch wirksamen Hormon ein carcinogener Stoff entstehen (*Kennaway* und *Cook* setzen ganz allgemein eine endogene Entstehung von carcinogenen Stoffen voraus). Es ist somit vorstellbar, daß im alternden Organismus eine Störung des hormonalen Stoffwechsels eintreten kann und die vorher physiologischen Phenanthrenderivate in einen Epithelwucherungen anregenden Stoff übergehen.

Die oben angeführten Untersuchungen von *Burrows* sprechen auch für die hauptsächlich von *Cheate* behauptete *progressive* Entwicklung der Mastopathia cystica. Im selben Sinne sind unsere histologisch-statistischen Untersuchungen zu werten. Die Epithelveränderungen der Brustdrüse gehen demnach mit den sonstigen Zeichen des Alterns Hand in Hand. Nach dem oben Gesagten ist die Ursache dieser Veränderungen in der Mamma mit größter Wahrscheinlichkeit in den Ovarialhormonen bzw. in der Störung ihres Gleichgewichtes zu suchen. Daß trotz dieser Progredienz der Veränderungen, wie sie aus unserem Materiale hervorgeht, es nicht stets zur Carcinombildung kommt, scheint uns nicht gegen die Annahme einer inneren, hormonalen Ursache zu sprechen. Denn Menge und Art der entstehenden, zur Epithelwucherung führenden Stoffe werden im Einzelfall große Verschiedenheiten zeigen können, wie dies auch aus den Experimenten *Kennaways* hervorgeht. Andererseits spielen neben den carcinogenen Stoffen eine Organ- und Individualdisposition, also innere Faktoren sicherlich eine bedeutsame Rolle.

Welche der vorkommenden Epithelwucherungen können wir nun in der Mamma als *präcancerös im engeren Sinne* betrachten?

Die Epithelwucherungen sind bei den jüngeren Frauen so gut wie ausschließlich, bei den in höherem Lebensalter stehenden dagegen in etwas weniger als der Hälfte der Fälle geringfügiger Natur. Die häufigere Erscheinung der schwereren Epithelwucherungen im späteren Lebensalter weist darauf hin, daß nach dem oben Gesagten in diesem Zeitraume die Störung des hormonalen Gleichgewichtes stärker wird, und daß vielleicht stärkere Epithelwucherungen erzeugende Stoffe zur Wirkung gelangen. Man kann also den Zustand des Epithels vielleicht als Indikator des im Organismus aufgetretenen, zur Epithelproliferation

führenden Stoffes ansehen. Die schwersten Grade der Epithelwucherungen — die aber noch nicht bösartigen Charakter zeigten —, beobachteten wir in 18 Fällen (6% des Gesamtmateriales). Von diesen 18 Fällen entfielen 14 auf Frauen über 60 Jahren. In diesen Fällen war nicht nur eine vermehrte Epithelaktivität im *Gesamtbilde* zu verzeichnen, sondern die Polymorphie der Zellen, die wechselnde Kerngröße und Färbbarkeit wies bereits auf eine gewisse Unruhe des Epithels hin. Unseres Erachtens können wir die in unsere dritte Gruppe eingereihten 18 Fälle — gekennzeichnet in erster Linie durch mit dunklem Epithel *zur Gänze* erfüllte Cysten bzw. Gänge sowie intracanaliculäre Papillome, — als das vorletzte Stadium einer langen Entwicklungsreihe ansehen, welches ohne Zweifel als *präcancerös* zu bezeichnen ist. Es erscheint dies um so mehr berechtigt, als *Cheattle* in ähnlichen Fällen, manchmal an einer oder mehreren Stellen, destruktives Tiefenwachstum nachweisen konnte.

Ein weiterer Umstand, der in unserer Untersuchungsreihe auf mehr *allgemeine* Zusammenhänge zwischen den geschilderten Epithelwucherungen und Krebs hinweist, ist die Tatsache, daß Krebs verschiedener Organe häufiger bei Frauen vorkam, in deren Mamma Epithelproliferationen zu finden waren, als bei solchen Frauen, deren Brustdrüsenepithelien keine Abweichungen von der Norm boten.

Schließlich sei noch auf das *analoge Verhalten* der *Epithelwucherungen* in der *Mamma* und jenen an *anderen Stellen* des Organismus hinsichtlich ihres gehäuftten Auftretens im alternden Organismus hingewiesen. *Feyrter* hat als erster einwandfrei dargetan, daß die *adenomatösen Dickdarmpolypen* in höherem Alter immer häufiger zu finden sind. Ebenso konnten *Baló* und Verf. zeigen, daß, gleichwie die adenomatösen Dickdarmpolypen, auch die *senilen Warzen* der Haut und die *Leukoplakien der Speiseröhre* mit zunehmendem Lebensalter an Zahl zunehmen, und aus der vorliegenden Untersuchungsreihe ergibt sich, daß die Epithelwucherungen in der Brustdrüse in gleicher Weise mit steigendem Alter immer öfter vorkommen.

Zusammenfassung.

1. Es wurden 600 Mammae von 300 weiblichen Leichen im Alter von 13—89 Jahren hinsichtlich des Vorkommens von Epithelwucherungen untersucht.
2. Pathologische Epithelwucherungen verschiedenen Grades und verschiedener Art wurden in 146 Fällen (48,7%) gefunden.
3. Die Häufigkeit der Epithelwucherungen in der Mamma zeigt ein Ansteigen mit zunehmendem Lebensalter, um in der Gruppe der über 70jährigen Frauen ihr Maximum (75,5%) zu erreichen.
4. Die verschiedenen Formen der Epithelwucherungen in der Mamma, die meist mit Cystenbildung und mit einer verschieden schweren Fibrose

vergesellschaftet sind, stimmen in ihrer Gesamtheit mit den bei der Mastopathia cystica zu sehenden Veränderungen überein.

5. Neben den bereits bekannten Epithelveränderungen wurde in einem Falle auch das Auftreten von schleimbildenden Zellen beobachtet.

6. Die Epithelveränderungen wurden nach ihrer Schwere in drei Gruppen eingeteilt. Als initiale Veränderung (Gruppe 1) möchten wir das Auftreten von Epithelknospen, „Arkadenbildung“ und „blasser Epithelien“ bezeichnen. Als zweiter Grad werden papilläre Exerescenzen sowohl des dunklen wie des blassen Epithels, die größere Areale einnehmen und an mehreren Stellen der Brustdrüse zu finden sind, angesehen. Als dritter Grad sind jene Veränderungen charakterisiert, wo es zur völligen Ausfüllung von Gängen oder Cysten durch solide Epithelmassen dunkler Zellen und zum Auftreten echter Papillome gekommen war.

In jeder Gruppe war eine Häufigkeitszunahme der Veränderungen bei älteren Frauen zu beobachten. Die schwersten Formen der Epithelwucherungen kamen in $\frac{4}{5}$ der Fälle bei Frauen über 60 Jahren vor.

7. Bei krebsigen Individuen wurden die Epithelwucherungen häufiger beobachtet als bei nichtkrebsigen.

8. Die statistische Auswertung des untersuchten Materials weist auf eine allmähliche, progressive Entwicklung der Epithelwucherungen in der Brustdrüse hin, doch können auch die offensichtlich initialen Proliferationserscheinungen erst bei Individuen höheren Alters gefunden werden. Die mit gewucherten Epithelien ausgefüllten Cysten, die intracanalikulären Papillome und die Drüsenfeldproliferationen stärkeren Grades können als letzte Stufe vor der Krebsentwicklung betrachtet werden.

9. Die beschriebenen Epithelwucherungen der Mamma weisen, was ihre Beziehung zum Lebensalter anlangt, Analogien mit anderen Epithelwucherungen des alternden Organismus auf.

Nachtrag.

Nach der Niederschrift dieser Arbeit erschien in diesem Archiv Bd. 298, Heft 3 eine Untersuchung von *Berning* und *Bücker*, die sich mit den von „blassen Epithelien“ ausgekleideten „apokrinen Drüsencysten“ und Carcinom befaßt. Sie kommen zu dem Schluß, daß es sich hier um bereits intrauterin entstandene Heteroplasien handle, und lehnen eine metaplastische Entstehung derselben, ebenso wie die Auffassung der apokrinen Drüsencysten als Präcancerose ab. Aus unseren statistischen Untersuchungen ergibt sich jedoch eine sichere Zunahme auch für die Häufigkeit der blassen Epithelcysten in den höheren Altersgruppen. Daneben sei noch hervorgehoben, daß, während wir die *schwereren* Formen der Wucherung der blassen Epithelien — größere Areale, mit starker Papillenbildung — in der Gruppe der 13—39jährigen

Frauen überhaupt nicht beobachteten, sie in 9% bzw. 12% der Frauen von 40—59 bzw. von über 60 Jahren vorkamen. Die Häufigkeitszunahme der dunklen Epithelwucherungen erscheint jedoch ausgesprochenener, und so möchten auch wir den blassen Epithelien eine gewisse Sonderstellung gegenüber den anderen Epithelwucherungen in der Mamma zuschreiben, um so mehr, als auch wir niemals ein infiltrierendes Wachstum dieser Zellen gesehen haben.

Schrifttum.

- Aschheim* u. *Hohlweg*: Dtsch. med. Wschr. 1933 I, 12. — *Askanazy*: Schweiz. med. Wschr. 1925 II, 1017. — Beitr. path. Anat. 87, 396 (1931). — *Baló* u. *Korpássy*: Warzen, Papillome und Krebs. Budapest: Eggenberger und Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1936. — *Bertels*: Dtsch. Z. Chir. 124, 9 (1913). — *Bloodgood*: Surg. etc. 3, 722 (1906). — Arch. Surg. 3, 445 (1921). — Ann. Surg. 90, 886 (1929); 93, 235 (1931). — *Borchardt* u. *Jaffé*: Beitr. klin. Chir. 155, 481 (1932). — *Burrows*: Brit. J. Surg. 23, 191 (1935). — *Butenandt*: Naturwiss. 17, 879 (1929). — *Campbell*: Arch. Surg. 28, 1001 (1934). — *Cheatle*: Brit. J. Surg. 8, 149 (1920); 9, 235 (1921); 13, 509 (1925). — Ann. Surg. 82, 673 (1925). — Arch. Surg. 17, 535 (1928). — Lancet 1929 I, 37. — *Dietrich*: Dtsch. Z. Chir. 195, 145 (1926). — Med. Welt 6, 797 (1932). — *Doisy*, *Veler* und *Thayer*: J. of biol. Chem. 86, 499 (1930). — *Feyrter*: Beitr. path. Anat. 86, 663 (1931). — *Fischer*, *W.*: Dtsch. Z. Chir. 192, 1 (1925). — *Goens*: Thèse de Genève 1919, zit. nach *Hahn*. — *Goormaghtigh* et *Amerlinck*: Bull. Assoc. franç. Étude Canc. 19, 527 (1930). — *Hahn*: Virchows Arch. 262, 531 (1926). — *Hellwig*: Arch. klin. Chir. 159, 763 (1930). — *Johannsen*: Elemente der exakten Erblchkeitslehre. Jena: G. Fischer 1926. — *Kennaway*: J. of Path. 27, 233 (1924). — Biochem. J. 24, 497 (1930). — *Kennaway* and *Cook*: J. Soc. chem. Ind. 51, 521 (1932). — *Kennaway* and *Sampson*: J. of Path. 31, 609 (1928). — *Krompecher*: Beitr. path. Anat. 62, 403 (1916). — Virchows Arch. 250, 495 (1924). — *Lewis* and *Geschickter*: Amer. J. Surg. 24, 280 (1934). — *Marrian*: Biochem. J. 23, 1090 (1929). — *Mauer*: Beitr. path. Anat. 97, 358 (1936). — *Moszkowicz*: Arch. klin. Chir. 142, 374 (1926); 144, 138 (1927). — *Pack* and *Lefèvre*: J. Canc. Res. 14, 167 (1930). — *Prym*: Beitr. path. Anat. 81, 221 (1929). — *Pütter*: Die Auswertung zahlenmäßiger Beobachtung in der Biologie. Berlin u. Leipzig: Walter de Gruyter & Co. 1929. — *Reichel*: Arch. Rassenbiol. 24, 168 (1930). — *Rio, del*: Ann. d'Anat. path. 4, 257 (1927). — *Rodman*: Amer. J. Surg. 28, 452 (1935). — *Saar, v.*: Erg. Chir. 1, 413 (1910). — *Schimmelbusch*: Arch. klin. Chir. 44, 117 (1892). — *Schultz*: Henke-Lubarsch' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 7/2, S. 77. Berlin: Julius Springer 1933. — *Schultz-Brauns*: Henke-Lubarsch' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 7/2, S. 209. Berlin: Julius Springer 1933. — *Semb*: Acta chir. scand. (Stockh.) 1928. Ref. Z.org. Chir. 45, 449 (1929). — *Taylor*: Surg. etc. 57, 627 (1933). — *Tietze*: Dtsch. Z. Chir. 56, 512 (1900); 75, 117 (1904). — *Waerden*, *van der*: Klin. Wschr. 15, 1718 (1936). — *Wieser*: Arch. Gynäk. 154, 548 (1933). — *Yamagiwa* and *Murayama*: J. Canc. Res. 8, 119 (1924).