

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

Über die Myothelien (myo-epithelialen Elemente) der Brustdrüse.

Von

H. Hamperl.

Mit 23 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 1. September 1939.)

1. Einleitung S. 170. 2. Die normalen Myothelien S. 172. 3. Alleinige Wucherung der Myothelien S. 176. 4. Gemeinsame Wucherung der Epithelien und Myothelien (epi-myotheliale Wucherungen) S. 178. 5. Papilläre epi-myotheliale Wucherungen S. 186. 6. Die Beteiligung der Myothelien am Aufbau von Fibroadenomen und Adenomen S. 189. 7. Die Myothelien in den Brustdrüsengeschwülsten der Tiere, besonders des Hundes S. 193. 8. Eigentümliche Geschwülste der menschlichen Brustdrüse S. 199. 9. Die Myothelien in bösartigen Geschwülsten (Carcinosarkom) S. 203. 10. Zur Einteilung der Geschwülste S. 207. 11. Zusammenfassung S. 213. 12. Literaturverzeichnis S. 215.

1. Einleitung.

Es gibt in manchen drüsigen Organen Zellen, die eine eigentümliche Zwitterstellung einnehmen: gestaltlich gleichen sie mehr oder minder vollkommen den vom Mesenchym abzuleitenden glatten Muskelfasern, ihrer Herkunft und Lagerung nach handelt es sich aber um epitheliale Zellen. Sie werden gewöhnlich als myo-epitheliale Elemente bezeichnet. Aus sprachlichen Gründen und um ihre Sonderstellung gegenüber den Epithelzellen besonders hervorzuheben, will ich sie in den folgenden Ausführungen bloß „Myothelien“ (Mt.) nennen. In der pathologischen Histologie haben diese Zellen bisher keine nennenswerte Rolle gespielt, zumindest nicht in der deutschen Pathologie, während französische Forscher vor allem *Peyron* und *Masson* ihnen seit langem Aufmerksamkeit schenken. Aufgabe dieser Mitteilung ist es, die in klinischer und pathologisch-histologischer Hinsicht bedeutsame Rolle dieser besonderen Zellform zunächst an einem Organ, der Brustdrüse, zu verfolgen. Unsere Betrachtungen werden uns dabei gewissermaßen zwangsläufig an allgemeinere Probleme heranführen, wie das der Spezifität der Zellen und Gewebe und der Einteilung der Geschwülste.

Für die Überlassung von Untersuchungsmaterial möchte ich hier Herrn Prof. *Dobberstein* (Berlin), Prof. *Feyerter* (Danzig) und Prof. *Koch* (Berlin) meinen herzlichsten Dank sagen.

2. Die normalen Myothelien.

Die Stelle, an der man die Mt. am leichtesten beobachten kann und an der sie auch zuerst beschrieben wurden (*Kölliker* 1849) sind die Schweißdrüsen, und zwar besonders die *apokrinen Schweißdrüsensschläuche* in der Achselhöhle. Hier liegen die Mt. der Membrana propria innen auf und bilden gewissermaßen eine Art Basalschicht unter dem die Lichtung auskleidenden, absondernden Epithel. Die Form der einzelnen Zelle ist spindelig und entspricht etwa der einer glatten Muskelfaser. In der Zellmitte liegt ein ziemlich chromatinreicher Kern, der die Form eines rundlichen Stäbchens besitzt. Die Mt. sind in spiralig verlaufenden Zügen um

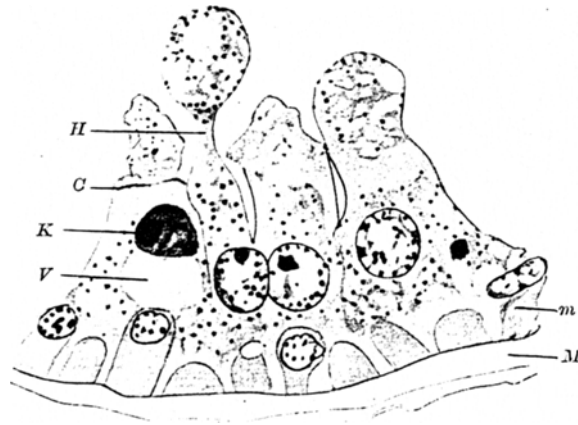


Abb. 1. Wand eines apokrinen Schweißdrüsenschlauches. *M* Membrana propria, der die Myothellen (*m*) aufsitzen. Darüber die absondernden Zellen der Drüsen: *K* pyknotischer Kern; *V* Vakuole; *C* Reste des Körnchensammes; *H* gestielter Sekrettroph. Aus *Schaffer* (2) in v. *Möllendorffs* Handbuch, Bd. II/1.

die Längsachse je eines Drüsenschlauches angeordnet, wie man sich leicht an Flachschnitten überzeugen kann. Auf Querschnitten (s. Abb. 1) bekommt man entweder die kernfreien Zellteile als kleine, von der Basalmembran lichtungswärts vorspringende Protoplasmaflecken zu Gesicht oder, wenn gerade die kernhaltige Mitte der Zelle getroffen ist, einen rundlichen von einem Protoplasmasaum umgebenen Kern. Der Zelleib enthält feinste Fibrillen, die durchaus denen der glatten Muskelfasern entsprechen. Auch seine Färbbarkeit ist dieselbe: er nimmt bei *van Gieson*-Färbung eine gelbliche Farbe an, während er sich bei der *Massonschen* Trichromfärbung mit dem Säurefuchsin-Ponceau de Xylidine-Gemisch rötlich färbt.

Als besonders geeignet, um den Mt. nachzuspüren, hat sich die von *Masson* angegebene Trichromfärbung mit Hämalaun-Erythrosin-Safranin erwiesen, da die leuchtend rot gefärbten Mt. sich deutlich — gewissermaßen umgekehrt wie im *van Gieson*-Präparat — von dem gelben Bindegewebe und den Membranae propriae abheben. Eine weitere, wie der

Autor aber selbst betont, sehr launische Färbung, ist die von *Bertkau* benützte Darstellung der Mt. nach einem von *Benda* zur Färbung der glatten Muskelfasern angegebenen Verfahren: chromiertes Material wird nach Vorbehandlung mit Kalium hypermanganicum, Natrium sulfurosum und Oxalsäure in einem Krystallviolett-Anilinwassergemisch gefärbt. Gelingt die Färbung, dann erscheinen die Mt. genau so schwarz wie echte glatte Muskelfasern. Die Fibrillen des Zelleibes werden bei entsprechender Differenzierung durch die *Heidenhainsche* Eisenhämatoxylin-Lackmethode dargestellt. *Richter* hat in etwa der Hälfte aller untersuchten Fälle in den Mt. Eisenpigment nachweisen können.

Bemerkenswert sind auch die *Lagebeziehungen* der Mt. zu der Umgebung. Nach außen haften sie fest an der Basalmembran, lassen sich aber schließlich doch von ihr isolieren. Lichtungswärts werden sie vom basalen Teil der Epithelzellen umflossen, die zwischen je 2 immer etwas auseinanderliegenden Mt. die Basalmembran erreichen. Zwischen Epithel und Myothel ist keinerlei Zwischensubstanz eingeschaltet. Die Zellen liegen also richtig im epithelialen Verband. Aber schon bei geringer kadaveröser Veränderung löst sich das Epithel von der Basalmembran und den mit ihr in Verbindung bleibenden Mt. ab, so daß man an der Basalfläche der abgehobenen Epithelien deutlich die rinnenförmigen Einkerbungen erkennen kann, in denen die Mt. gelegen waren. Verfolgt man die Mt. gegen den Ausführungsgang zu, so erkennt man, daß sie die typische Form und Färbbarkeit immer mehr einbüßen und unmerklich in die basale Epithellage des von zweischichtigem Epithel ausgekleideten Ganges übergehen.

Ganz wie die Mt. in den apokrinen Schweißdrüsen sich verhaltende Zellen sind seit langem in den *schweißdrüsenähnlichen Gängen der Mamma* bekannt, die bei der Mastopathia cystica auftreten. Hat man doch geradezu das Vorhandensein von Mt. als einen Beweis für die Ähnlichkeit dieser Schläuche mit den Schweißdrüsen angesehen [*Krompecher* (1)].

Mt. sind aber auch schon in der *normalen Mamma* vorhanden (*Lung-hans* 1873), und zwar an kleineren Ausführungsgängen. Sie gehen ebenfalls nach den größeren Gängen zu, unter Verlust ihrer Eigentümlichkeiten, in die basale Epithellage über; gegen die Drüsenbläschen werden sie immer schütterer und verändern auch ihre Form: sie erscheinen platter, ihre spindelig zugespitzten Enden splintern sich auf (s. d. Abb. von *Dreyfus*), so daß die Mt. dann von der Fläche gesehen eine vielfach ausgezackte, innen der Membranae propria aufliegende Protoplasamasse darstellen, in der Fibrillen eingebettet sind. Für derartige Zellen ist auch die Bezeichnung Korbzellen gebräuchlich.

In den *Speicheldrüsen* der Mundhöhle kommen Mt. nur in Form solcher Korbzellen vor, und zwar besonders im Bereich der albuminösen Drüsen. Sie können hier auch reichlich Abnutzungspigment enthalten (*Hamperl*). In den Schleimdrüsen bilden die Mt. eine zusammenhängende Lage

platter Zellen auf der Membranae propria. Im Pankreas ist merkwürdigerweise das Vorkommen von Mt. nicht ganz sicher. *Zimmermann* konnte sie nicht feststellen, während *Schaffer* ihr Vorhandensein annimmt. Aber auch wenn sie hier vorkommen, so sind sie doch im Gegensatz zu den Mundspeicheldrüsen außerordentlich spärlich.

Die *Funktion* aller dieser Mt. wird jetzt allgemein darin erblickt, daß sie durch ihre Zusammenziehung den Inhalt der Drüsenbläschen oder Ausführungsgänge ausdrücken und weiterbefördern. Allerdings handelt es sich hier nur um eine Schlußfolgerung, die sich auf die gestaltliche Ähnlichkeit der Mt. mit den zur Zusammenziehung befähigten glatten Muskelfasern stützt; eine wirkliche Zusammenziehung der Mt. ist nur von *Drasch* an den Nickhautdrüsen des Frosches bei Trigeminusreizung gesehen worden. *Holzlohner* und *Seelich* meinen, daß die Mt. zwar die Endstücke der Drüsen ausdrücken könnten, doch würden dadurch nur ganz geringe Sekretmengen bewegt werden. Als ihre viel wesentlichere Aufgabe sehen sie die Abstützung der Drüsenwandungen gegen den erheblichen Innendruck an, der durch Wasseraufnahme des denaturierten Sekreteiweißes im Innern der Endstücke entsteht.

Die *Entwicklungsgeschichte* der Mt. ist besonders von *Peyron* (2) und seinen Mitarbeitern am Pferdeembryo, von *Brouha* beim Menschen untersucht worden. Von einem gewissen Zeitpunkt ab kann man an dem bis dahin einheitlichen Epithel der sich entwickelnden Brustdrüsengänge 2 Lagen unterscheiden: eine dunklere, welche die Lichtung bildet bzw. auskleidet und eine hellere, mehr basale Lage. Solche Bilder sind schon bei Pferdeembryonen von 51 cm zu erheben (*Peyron* und Mitarbeiter); *Drouha* bildet die helle Basalschicht bei einem neugeborenen Menschen ab, auch *Kuru* hat sie hier beobachtet. Aus diesen Zellen entwickeln sich dann im weiteren Verlauf die Mt.

Die *Deutung* der Mt. als epithelialer glatter Muskelfasern ist nunmehr in der normalen Histologie [s. *Schaffer* (2), *Zimmermann*] allgemein anerkannt. An und für sich ist die Tatsache, daß das Epithel zur Zusammenziehung befähigte Elemente und Fasern liefern kann, nicht so überraschend. Wir brauchen uns nur an die Bewegungen zu erinnern, die das regenerierende Hornhautepithel über einen Defekt hinübergleiten lassen; auch sie sind ja nur als Zusammenziehung und Streckung der Zellen zu verstehen. Schließlich gibt es im menschlichen Auge einen ganz vom Epithel gelieferten Muskel, den Erweiterer der Pupille: seine Fasern sind ebenfalls ein Produkt des Irisepithels und bleiben zeitlebens mit ihm im Zusammenhang.

Epitheliale Muskelfasern kommen *im Tierreich* weitverbreitet vor (*Maurer*). Bei Cölenteraten besitzen z. B. die Zellen des äußeren Keimblattes contractile glatte Fibrillen. Solche Zellen erreichen zum Teil noch die äußere Körperoberfläche („Epithelmuskelzellen“) oder liegen in der tieferen Epithelschicht („epitheliale Muskelzellen“) oder können

sich, wie das bei den Aktinien und Würmern der Fall ist, ganz vom Epithel ablösen („epithelogene Muskelzellen“). Schon die Anuren weisen an ihren Hautdrüsen innerhalb der Membrana propria gelegene sowie aus dem Corium in das Oberflächenepithel einstrahlende glatte Muskelfasern auf. *Maurer* knüpft an diese Feststellung die Frage, ob nicht auch die *Arrectores pilorum* der höheren Tiere und die glatten Muskelfasern der Tunica dartos des Hodens ektodermalen Ursprungs sein könnten. Schließlich sei darauf hingewiesen, daß bei den Vögeln im Auge sogar epitheliale quergestreifte Muskelfasern vorkommen (*Nussbaum, Herzog*).

Es ist freilich nicht verwunderlich, wenn frühere Beschreiber einzelne Formen oder überhaupt alle der oben angeführten Mt. dem Bindegewebe bzw. dem Mesenchym oder den aus ihm hervorgehenden echten glatten Muskelfasern zurechneten. Bestimmend für die Einordnung der Mt. unter die Epithelien ist — wenn wir von der Histogenese absehen — vor allem die Festsetzung der Grenze zwischen Bindegewebe und Epithel, die uns die Darstellung des Grundhäutchens mit den neuzeitlichen Methoden, besonders aber die Silberimprägnation ermöglicht. Die Mt. liegen dann, wie besonders gegenüber *Dieckmann* betont sei, einwandfrei auf der epithelialen Seite dieses Trennungsstriches. Mit den mesenchymalen Bildungen auf der anderen Seite der Grenze haben sie, wenigstens unter normalen Verhältnissen, keinen Zusammenhang. Wir können daher z. B. *Krompecher* und *Kuru* nicht zustimmen, wenn sie die Korbzellen in den Mammadrüsenbläschen von den Capillarwandungen (Endothelien) ableiten: mögen diese noch so innig dem Epithel bzw. dem Mt. anliegen, immer läßt sich mit der Versilberungsmethode die trennende Grenze auf das deutlichste nachweisen. Schließlich geht es auch nicht an, die Mt. schlechtweg als „Basalzellen“ aufzufassen und so zu bezeichnen, wie dies z. B. *Zimmermann* bei der Besprechung der Speicheldrüsen tut. Mag dieser Ausdruck durch die Lage der Zellen an der „Basis“ noch so sehr gerechtfertigt sein, in der pathologischen Histologie kann er nur Verwirrung stiften, da hier unter Basalzellen allgemein mehr oder minder undifferenzierte Zellen verstanden werden, von denen aus die Regeneration des Epithels erfolgt. Die Mt. stellen aber in jeder ihrer Erscheinungsformen Zellen dar, die als ebenso ausdifferenziert gelten können, wie die Epithelzellen, denen sie anliegen.

Aus dieser Auffassung der Mt. gehen für die pathologische Histologie zwei wichtige Tatsachen hervor:

1. Es gibt vom Epithel abzuleitende Zellen, die gestaltlich nicht von denjenigen glatten Muskelfasern zu unterscheiden sind, welche vom Bindegewebe (Mesenchym) abstammen. Nur ein einziger Unterschied ist zu erwähnen. Um die mesenchymalen glatten Muskelzellen entwickelt sich ein mit den Imprägnationsmethoden darstellbares, gitterfasernführendes Häutchen, das den epithelialen Muskelzellen fehlt. Diese sitzen vielmehr,

wie andere Epithelzellen auf einer Basalmembran und grenzen ohne Zwischenschaltung eines trennenden Häutchens an typische Epithelzellen — sie liegen im epithelialen Verband. Die Feststellung, daß zwei von ganz verschiedenen Gewebsarten abstammende Zellenarten einander gestaltlich so nahe rücken, daß wir sie nicht unmittelbar voneinander unterscheiden können, sondern dazu ihre weiteren Beziehungen zur Nachbarschaft zu Hilfe nehmen müssen, ist auf den ersten Blick etwas verwunderlich und doch sind ähnliche Tatsachen als sog. Konvergenzerscheinungen in der Gewebelehre längst bekannt (s. *Putzelt*).

2. Wir müssen feststellen, daß *das Epithel einer sich entwickelnden Drüse imstande ist, sowohl sezernierende Epithelien wie auch kontraktile, den glatten Muskelfasern gleichende Elemente zu liefern*. Nun wissen wir aber, daß auch den Geweben des erwachsenen Organismus vielfach noch embryonale Potenzen innewohnen, die erst unter besonderen (krankhaften) Umständen in Erscheinung treten. Daher wird es uns nicht überraschen, wenn wir bei Gewebswucherungen in den mit Mt. versehenen Drüsen auch die Fähigkeit zur Bildung dieser Zellart in größeren oder geringerem Umfange oder auch in verzierter Form verwirklicht finden.

3. Alleinige Wucherung der Myothelien.

Auf meine Veranlassung hat *R. Günther* vor kurzem Wucherungen von Mt. an den Ausführungsgängen der weiblichen Brustdrüse beschrieben und durch mehrere Abbildungen belegt. Wie die Verfasserin ausführt, kommt es vorwiegend bei älteren Frauen zu einer Vermehrung dieser Zellen, während die die Lichtung auskleidenden Epithelien keine wesentlichen Veränderungen zeigen. Die Wucherung der Mt. erfolgt nicht gleichmäßig, sondern sie ordnen sich zu Bündeln an, die unter Beibehaltung des spiraligen Verlaufs, sich nach außen gegen das Stroma vorwölben. Dabei wird gewissermaßen das Grundhäutchen nach außen vorgetrieben, so daß auf reinen Querschnitten im versilberten Schnittpräparat statt der glatten Umgrenzung eine ganz kennzeichnende Rosettenfigur sichtbar wird. Ohne Anwendung der Versilberung wäre man nur zu leicht geneigt, ein Fehlen des Grundhäutchens anzunehmen (*Kuru*), oder es viel weiter lichtungswärts zu suchen, etwa an der Grenze zwischen Epithel und Mt.; auf diese Weise würde man dann die Mt. fälschlicherweise dem Mesenchym zurechnen.

Derartige Wucherungen scheinen schon früher von einzelnen Forschern gesehen worden zu sein. So spricht z. B. *Krompecher* (2) von „subepithelialen Muskelknospen“ (Fall 15) und beschreibt 3 Fälle, bei denen größere Ausführungsgänge keine richtige Epithelauskleidung besaßen, sondern allein von glatten Muskelfasern umgrenzt waren. Solche Bilder konnte ich zwar nie finden, wohl aber ist es möglich, daß die zentrale, von Epithel ausgekleidete Ganglichtung unter der Masse der

gewucherten Mt. fast völlig verschwindet. Auch *Kuru* spricht von gelegentlich auftretenden Vermehrungen der spindeligen basalen Zellen,

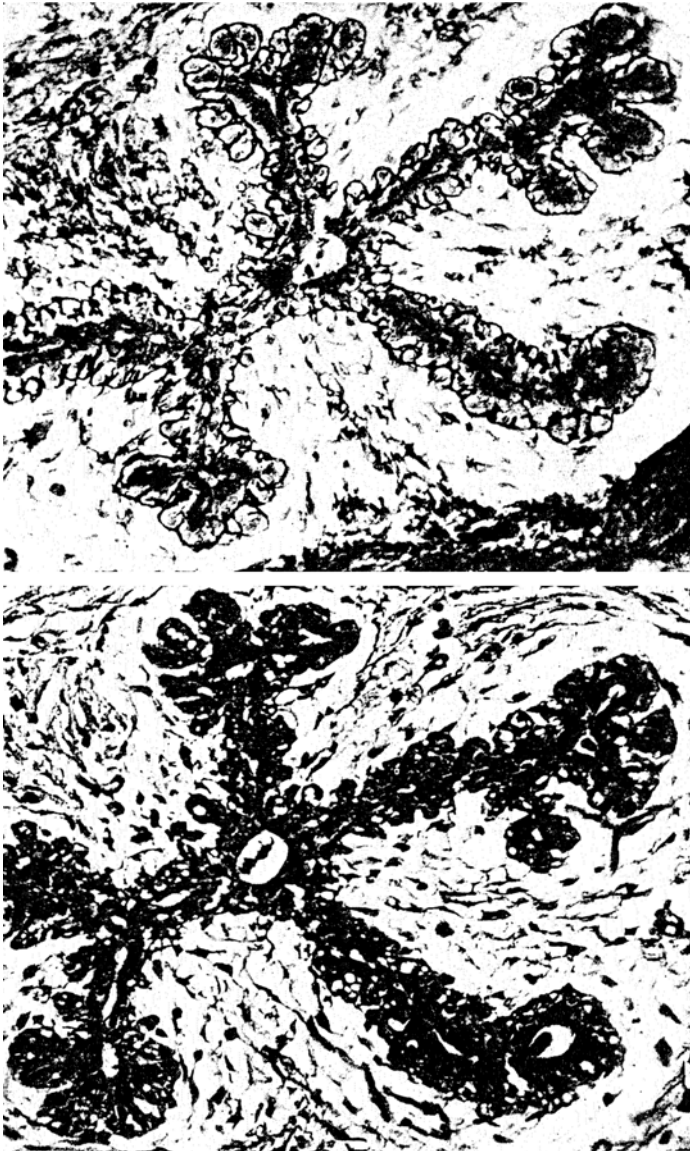


Abb. 2. E.-Nr. 687/39. Ausführungsgang mit gewucherten Myothelien. a Hämalan-Erythrosin-Safraninfärbung, b Silberpräparation. Man beachte die rosettenförmigen Ausbuchtungen des Grundhäutcheins, die die Myothelien umschließen.

also der Mt. (wie besonders aus Abb. 6 und 8 hervorgeht). Auch die Anordnung der Mt. in Bündeln ist ihm bereits bekannt.

Nicht immer müssen aber die gewucherten myothelialen Züge ihre normale spiralförmige Anordnung beibehalten: es gibt Stellen, an denen die Spiraltouren flacher werden, ja fast Ringmuskelzügen entsprechen oder überhaupt keinen gesetzmäßigen Verlauf aufweisen (s. Abb. 2).

Diese Angaben sind noch durch 2 kleine Besonderheiten zu vervollständigen. Die gewucherten Mt. neigen sehr zu vacuolärer Degeneration, so daß man vielfach in den nach dem Stroma zu vorspringenden Buckeln größere Hohlräume erkennt; *Kuru* scheint ähnliches beobachtet zu haben (s. seine Abb. 7). Weiterhin ist die Abgrenzung jeder einzelnen Mt.-Zelle von einer gleich gearteten Nachbarzelle nicht immer mit Sicherheit möglich; nur manchmal erstreckt sich zwischen die einzelnen Mt. eines Bündels eine Scheidewand hinein, die vom vorgebuckelten Grundhäutchen ausgeht und etwa in der Höhe seiner ursprünglichen Lage mit einer kleinen Verdickung endet. Auf diese Weise ist wohl die Angabe *Dieckmanns* zu erklären, daß gelegentlich das Grundhäutchen die Basalzellen, d. h. Mt. von 3 Seiten her umschließt.

Nach diesen Befunden müssen wir also den Mt. grundsätzlich die Fähigkeit zu selbständiger Vermehrung zuerkennen, wenn es uns auch nie gelungen ist, in ihnen Mitosen nachzuweisen.

4. Gemeinsame Wucherung der Epithelien und Myothelien (epi-myotheliale Wucherungen).

Verwickelter ist der Aufbau von Wucherungen, wenn sich an ihnen Mt. und gleichzeitig auch Epithel beteiligt. Von vornherein ist ja beiden Zellarten die Fähigkeit zu selbständiger Vermehrung zuzuerkennen. Die Vermehrungsfähigkeit der Epithelien ist wohl ohne weiteres klar, die der Mt. geht aus den eben mitgeteilten Befunden hervor. Es ist aber nicht zu entscheiden, ob die im folgenden zu schildernden epi-myothelialen Wucherungen auf eine selbständige Wucherung der einzelnen ausdifferenzierten Zellarten oder vielmehr auf eine Vermehrung zunächst undifferenzierter bzw. indifferenten Zellen zurückgehen, die sich dann nach verschiedenen Richtungen teils zu Epithelien, teils zu Mt. weiterentwickelten.

Wir finden solche epi-myotheliale Wucherungen vor allem im Rahmen der Mastopathia chronica cystica, wo sie besonders von *Masson* als „Hyperplasie myo-épithéliale“ beschrieben und abgebildet wurden. Merkwürdigerweise sind diese gar nicht selten zu erhebenden Befunde auch in den größeren deutschen Handbuchbeiträgen überhaupt nicht erwähnt.

Dadurch, daß Epithel und Mt. verschiedenen Anteil an ihnen nehmen und zueinander die verschiedensten Lagebeziehungen eingehen, weist das Gewebsbild eine große Mannigfaltigkeit auf. Im folgenden soll versucht werden, das Grundsätzliche dieser Veränderungen an einigen

ausgewählten Beispielen klarzulegen. Ihre Kenntnis gestattet uns dann, die Vielfalt der vorkommenden Wucherungen zu verstehen.

Meist zeigen die epi-myothelialen Wucherungen einen Zusammenhang mit einem größeren oder kleineren Ausführungsgang. Sie sind am leichtesten zu überblicken und zu zergliedern, wenn sie nicht die ganze Wand eines Ganges, sondern nur einen Teil derselben einnehmen. Bei schwacher Vergrößerung (Abb. 3) sieht man dann in der sonst vollkommen normalen Wand von leicht erweiterten Gängen herdförmige Zellansammlungen liegen,

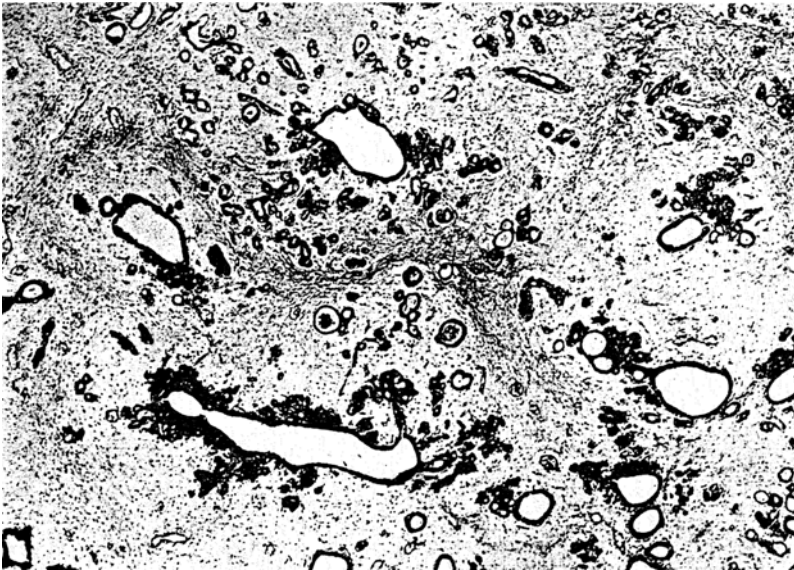


Abb. 3. Danzig OM. 119/38. Herdförmige epi-myotheliale Wucherungen an größeren Ausführungsgängen.

die anscheinend ganz kompakt sind und sich nur gegen das umgebende Stroma etwas aufsplintern. Der Anfänger wird hier zunächst an eine multizentrische Krebsentstehung denken. Bei Silberimprägnation und Betrachtung mit stärkerer Vergrößerung (Abb. 4) stellt sich aber folgendes heraus: das im übrigen Anteil des Ganges gerade verlaufende Grundhäutchen biegt im Bereich der Wucherung nach außen ab und umkleidet auch die gegen das Stroma vorgetriebenen Zellzapfen ziemlich vollständig. Von dieser ununterbrochenen peripheren Umgrenzung ziehen versilberbare Scheidewände und Fasern mehr oder minder weit in die zentralen Zellmassen hinein, indem sie sie sozusagen unterteilen und in Fächer aufspalten. Aber auch die am meisten gegen die Lichtung vordringenden Fasern und Häutchen erreichen sie nicht. Diese wird auch im Bereich der Wucherungen von einem Epithel ausgekleidet, das dem

des normalen Ganganteils entspricht und auch unmittelbar mit ihm zusammenhängt.

Welcher Art sind nun die Zellmassen, die von den versilberbaren Strukturen zu einem solchen dem Ausführungsgang anhängenden und fast einen Teil seiner Wand bildenden Zellhaufen zusammengeschlossen werden? Hier hilft die Betrachtung der Erythrosin-Safraninfärbung. Wir erkennen kubische oder zylindrische Epithelien die rosettenförmig um kleine Lichtungen angeordnet sind und ein dunkelviolett färbbares Protoplasma besitzen. Sie bauen vorwiegend die gegen das Stroma zu



Abb. 4. Wie Abb. 3, Silberimprägnation. Herdförmige epi-myotheliale Wucherung an einem Ausführungsgang vom Grundhäutchen umschlossen. Man beachte die in die Zellmassen hineinziehenden versilberten „Scheidewände“.

vorgetriebenen Ausläufer auf, die dann also nur eine einzige (epitheliale) Zellage besitzen.

Andererseits erkennt man aber auch die länglichen bis ausgesprochen spindelförmigen Mt. an der deutlichen Rotfärbung ihres Zelleibes durch Erythrosin. Ihr Verlauf ist durchaus unregelmäßig, wirr, aber immerhin läßt sich oft eine enge nachbarliche Beziehung zu den versilberbaren Strukturen nachweisen, denen sie anliegen. Kleinere Lichtungen in der Mitte des Zellhaufens werden von Elementen ausgekleidet, deren Zugehörigkeit zum Epithel oder Mt. nicht ohne weiteres klar ist („Cellules ambiguës“, *Masson*). Ja an der Umgrenzung mancher Lichtung scheinen auch die Mt. unmittelbar beteiligt zu sein, wie das schon *Masson* angibt.

Bemerkenswert ist hier vor allem noch der Umstand, daß capillare Gefäße nur an der äußeren Umgrenzung der Zellwucherung zu finden sind, während in ihr selbst jedes Stroma in Form von kollagenen Fasern oder

Bindegewebszellen fehlt. Es erhebt sich daher sogleich die Frage, wer denn als Bildner der Gitterfasernstrukturen zu betrachten sei, die die ganze Zellansammlung unterteilen. Sie einfach als zersprengte Überbleibsel des normalen Grundhäutchens zu erklären, geht wegen ihrer Ausdehnung keinesfalls an. So müssen wir zu der Vorstellung kommen, daß die Epithelien bzw. Mt. selbst es sind, die derartige Strukturen bilden oder unter deren Einfluß sie entstehen. Hier würde sich also ein weiterer Vergleichspunkt zwischen Mt. und echten glatten Muskelfasern ergeben, insofern als beide imstande sind, die Bildung eines versilberbaren Häutchens bzw. von Gitterfasern zu bewirken. Übrigens hat *Masson* sogar eine Umwandlung dieser Strukturen in kollagene Fasern beschrieben.

Im Grunde genommen ist die Feststellung, daß epitheliale Zellen versilberbare Membranen (mit Fasern) bilden sollen, durchaus nicht so neu und überraschend wie sie zunächst erscheinen mag. Wir sind bloß gewohnt, die Basalmembranen schlechtweg als Strukturen anzusehen, die das Mesenchym dem Epithel als Halt- und Stützpunkt liefert. In Wirklichkeit ist dazu, daß sich an einer Stelle ein Grundhäutchen bildet, eben das Zusammenstoßen von 2 Zellarten nötig. Es mag ja richtig sein, daß der Hauptanteil eines so entstandenen Häutchens vom Mesenchym beigestellt wird, den „Auftrag“ zu seiner Lieferung erfährt dieses aber erst vom Epithel. Mit anderen Worten: von einer Epithelzelle, an deren basaler Seite sich das versilberbare Häutchen entwickelt geht, eine Beeinflussung des Stromas, ein „Auftrag“ an dieses aus, ohne den das Zustandekommen einer solchen Bildung überhaupt nicht denkbar ist. Absichtlich habe ich hier nur ganz allgemein von einer „Beeinflussung“ gesprochen, um nicht gleich den Gedanken an eine grob-sichtbare Beteiligung des Epithels etwa im Sinn einer faßbaren Absonderung und die damit verbundenen Streitfragen heraufzubeschwören. *Bauer* denkt z. B. an eine Absonderung chemischer, unsichtbarer Stoffe, die das Auftreten der Membranen und Fasern „bedingen“. Es mag uns genügen, die Tatsache festzuhalten, daß es zu den Eigenschaften normaler Epithelien gehört, in irgendeiner Form nach dem Stroma zu wirken und die Bildung der versilberbaren Strukturen auslösen. Von diesem Standpunkt aus ist es denn nicht weiter verwunderlich, wenn die Mt. zur Bildung von Gitterfasern befähigt sein sollten. Man könnte in dem hier besprochenen Beispiel diese Fähigkeit in Zweifel ziehen, da die Faserbildung nur geringe Ausmaße annimmt. In den später zu besprechenden Wucherungen und Geschwülsten ist sie aber so offenbar, daß eine andere Erklärung kaum möglich ist (s. Abb. 6, 15, 17, 18 und S. 195).

Eine Ausbreitung der Wucherungen über so große Gebiete, wie in der Abb. 3, ist mir nur einmal zu Gesicht gekommen. Viel häufiger finden sich einzelne, *kleinere Wucherungsherde* bei Mastopathie, die aber denen an den größeren Ausführungsgängen grundsätzlich gleichen (Abb. 5). Bei der üblichen Hämatoxylin-Eosinfärbung wird man solche Wucherungen als „mehrschichtiges Gangepithel“ oder „Wucherung des Gangepithels“ ohne weiteres abtun. Erst die Erythrosin-Safraninfärbung, zusammengehalten mit dem Ergebnis der Versilberung deckt den wahren Sachverhalt auf. Wir erkennen auch hier wieder die mehrfach angeschnittene, geschlängelt verlaufende Lichtung eines zentralen Ganges, welche vielfach Ausstülpungen gegen das Stroma zu zeigt (Abb. 5).

Diese durchsetzen eine Lage gewuchelter Mt., welche durch versilberbare Scheidewände in einzelne Fächer zerlegt wird. Auf der Abb. 6

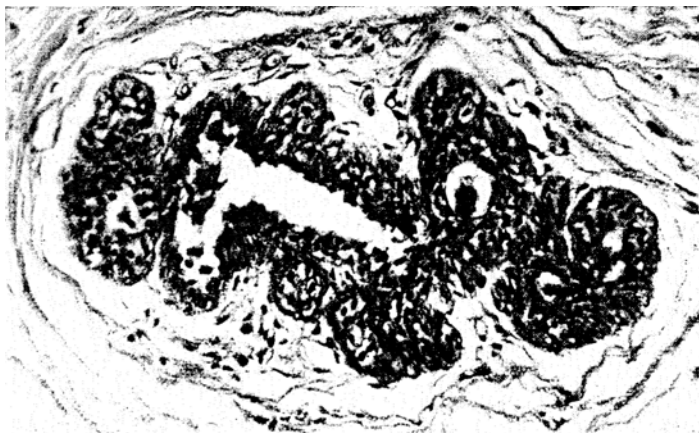


Abb. 5. E.-Nr. 122/38. Epi-myotheliale Wucherungen um kleineren Ausführungsgang.



Abb. 6. Wie Abb. 5. Silberimpragnation. Die epi-myothelialen Wucherungen von zahlreichen versilberbaren „Scheidewänden“ durchzogen.

ist deutlich erkennbar, daß manche dieser Scheidewände bis an das Epithel des ursprünglichen zentralen Ganges heranreichen, von dem aus sich die epi-myotheliale Wucherung entwickelt hat. In den gewucherten Zellmassen fehlen capillare Gefäße; sie lassen sich erst an ihrem Rande

feststellen, dort wo die aus der Wucherung hervorgehenden Gänge gegen die Umgebung ausstrahlen. Mit den Capillaren fehlt den Wucherungen auch ein bindegewebiges Gerüst. Die Unterteilung erfolgt auch hier bloß durch die versilberbaren Fasern und Häutchen, die also gewissermaßen unabhängig von einem mesenchymalen Stroma zwischen den epithelialen bzw. myothelialen Zellen entstanden sind.

Ein ähnliches Bild, wie das hier beschriebene, kann auch durch Involution eines Drüsenläppchens zustande kommen. *Kuru* betont aber, daß in diesem Falle das elastische Gewebe um die Epithelien stark vermehrt ist und sie gewissermaßen

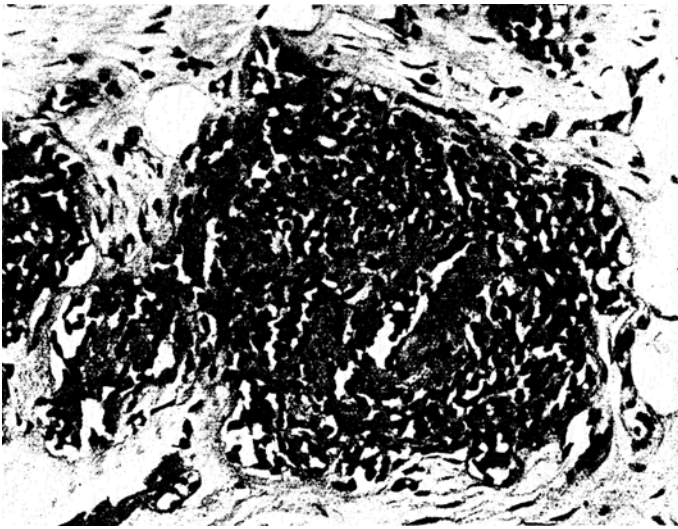


Abb. 7. E.-Nr. 557/38. Epi-myotheliale Wucherungen um kleineren Ausführungsgang. Übergang in Sklerose.

auf einen engen Raum zusammengedrückt; die Zellvermehrung wäre also nur eine scheinbare. Bei den hier besprochenen Veränderungen fehlt aber jede Vermehrung der elastischen Fasern um die Wucherung.

Manchmal scheint die epi-myotheliale Wucherung auf diesem Punkt stehenzubleiben, ja gelegentlich trifft man Bilder, die als eine Art von Rückbildung aufzufassen sind. Dabei verbreitern sich die versilberbaren Scheidewände zu dickeren mit Bindegewebsfarbstoffen leicht darstellbaren Bändern und Balken, zwischen denen die einzelnen gewucherten Zellen ihre kennzeichnende Gestalt und Färbbarkeit verlieren; es tritt eine Art *Sklerose* ein (Abb. 7).

In anderen Fällen geht aber die Wucherung weiter und führt zu einem eigentümlichen Bild, das in Abb. 8 und 9 wiedergegeben ist. Umschriebene *Drüsengebiete* (Abb. 8) weisen in ihrem Zentrum eine dichte, zellige Wucherung auf, die nach außen zu in Form von zahlreichen kleinen, manchmal auch cystisch erweiterten Gängen ausstrahlt. Auch hier

würde man am ehesten an ein multizentrisch sich in einzelnen Läppchen entwickelndes Carcinom denken (s. S. 188). Bei der genaueren Untersuchung läßt sich aber leicht folgendes feststellen: in der Mitte solcher anscheinend kompakten Zellwucherungen liegt ein kleinerer Ausführungsgang, den man manchmal bis zur Mitte der Wucherung verfolgen kann (Abb. 9a). Schon in dem außerhalb des Herdes gelegenen Teil zeichnet er sich gewöhnlich durch seinen Reichtum an Mt. aus, die gelegentlich durch ihre gemeinsame Wucherung mit den Epithelien eine

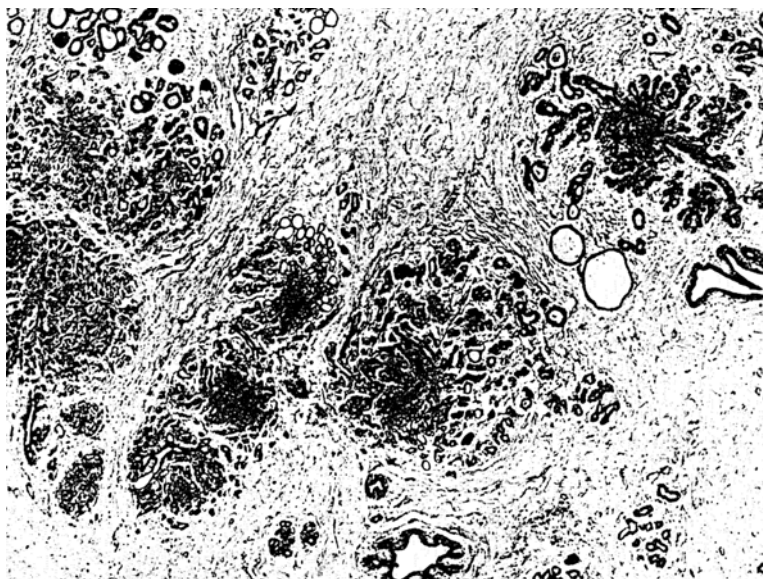


Abb. 8. Berlin: Westend-Krankenhaus E.-Nr. 85/38. Zahlreiche epi-myotheliale Wucherungsherde im Zentrum von offenbar neugebildeten Drüsenläppchen.

Verdickung seiner Auskleidung hervorrufen. Gegen die Mitte des Wucherungsherdes zu wird der Gang jedoch immer schwerer verfolgbar und erscheint nur auf glücklich geführten Schnitten wie etwa in Abb. 9a getroffen. In anderen Schnitten erkennt man nur die kompakte zentrale Zellmasse. Bei Erythrosin-Safraninfärbung fällt zunächst der ungeheure Reichtum an spindeligen, sich nach allen Richtungen des Raumes durchflechtenden Zellen mit rot färbbarem Plasma, also Mt., auf, so daß es den Anschein hat, als würde hier die Wucherung allein aus Mt. bestehen. Dementsprechend deckt auch die Versilberung (Abb. 9b) ein wirres Geflecht von versilberbaren Fibrillen und Membranen auf, denen diese Mt. anliegen. Aber schon auf Abb. 9a treten in dieser Zellmasse kleine und kleinste Lichtungen hervor, die teils von niedrig kubischem Epithel, teils geradezu von Mt. begrenzt sind. Sie stehen mit der zentralen Ganglichtung in Verbindung und durchsetzen gewissermaßen das um den Gang

herum entstandene Mt.-Geflecht, um an seinen Rändern in Form kleiner Schläuche auszutreten und weiter in das bindegewebige Stroma

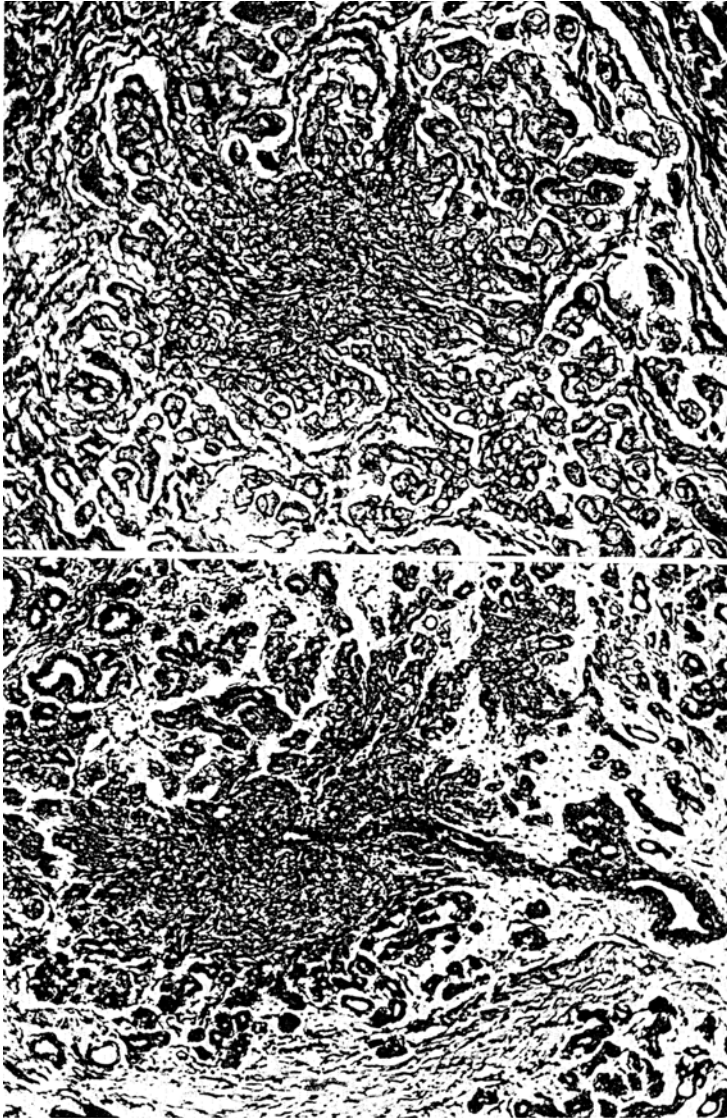


Abb. 9. Wie Abb. 8. Epi-myotheliale Wucherungsheerde im Zentrum eines Drüsenlappchens. a Hämalaun-Erythrosin-Safranin. b Silberprägnation. Auf a ist der in das Zentrum der Wucherung führende Ausführungsgang getroffen; in der unteren Bildhälfte seine Wand durch Vermehrung der Myothelien verdickt. Auf b im Zentrum der Wucherung (Ausführungsgang nicht getroffen) ein dichtes Gewir von Gitterfasern.

auszustrahlen. Diese Gänge haben meist ein einfach kubisches Epithel und ermangeln einer deutlichen myothelialen Lage. Erst an diesen auseinanderstrebenden, gewissermaßen aus der zentralen myothelialen

Umklammerung befreiten Gängen lassen sich capillare Gefäße in größerer Zahl feststellen.

5. Papilläre epi-myotheliale Wucherungen.

Während wir uns bisher hauptsächlich mit solchen epi-myothelialen Wucherungen beschäftigt haben, die um kleinere Ausführungsgänge herum auftreten, müssen wir uns nunmehr solchen Wucherungen zuwenden, die an den größeren Ausführungsgängen sich abspielen und deren Wachstum *in die Lichtung hinein* gerichtet ist. Diese wird dann von

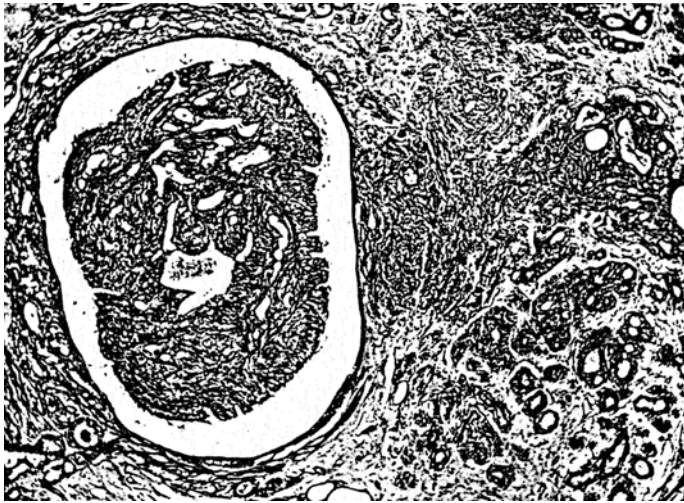


Abb. 10. E.-Nr. 2045/38. Unscharf begrenzte epi-myotheliale Wucherung in der rechten Hälfte des Bildes; links ein erweiterter Ausführungsgang mit einem an Myothelien reichen Papillom (s. auch Abb. 12).

papillären Massen ausgefüllt, in denen, wie schon *Masson* und *Krompecher* betont haben, die Mt. eine große Rolle spielen. Manchmal sind beide Wucherungsarten, diejenige um die Gänge, sowie die in die Lichtung hinein gerichtete in derselben Brustdrüse nachweisbar, wie etwa in Abb. 10.

In den Anfängen mag eine solche papilläre Wucherung aussehen, wie dies auf Abb. 11 dargestellt ist. Von der Wand des rundlichen Ausführungsganges ragen gegen die Lichtung zu wulstige plump-papilläre Wucherungen vor, die oberflächlich von kubischem Epithel überzogen sind. Verfolgen wir an Silberpräparaten den Verlauf des Grundhäutchens, so zeigt sich, daß in den Tälern zwischen den vorspringenden Faltenwucherungen wie gewöhnlich 2 Zellagen dem Grundhäutchen aufsitzen: eine Epithelschicht und darunter eine einfache Lage von Mt. Dieser Aufbau ist auch an den kleineren Vorwölbungen noch beibehalten, d. h. das Grundhäutchen verläuft genau parallel dem oberflächlichen

Epithelüberzug. In den bereits eine Andeutung von papillärer Aufspaltung zeigenden Wucherungen ändert sich jedoch das Bild. Das versilberbare Grundhäutchen entfernt sich streckenweise von der oberflächlichen Begrenzung, um sich ihr dann nach bogenförmigem Verlauf wieder zu nähern. Die Kuppen von solchen halbkreisförmigen Bogen können einander in der Achse der papillären Bildung berühren. Der so entstandene Raum zwischen dem in glatter Linie verlaufenden Oberflächenepithel und dem bogenförmig ausgebuchteten Grundhäutchen

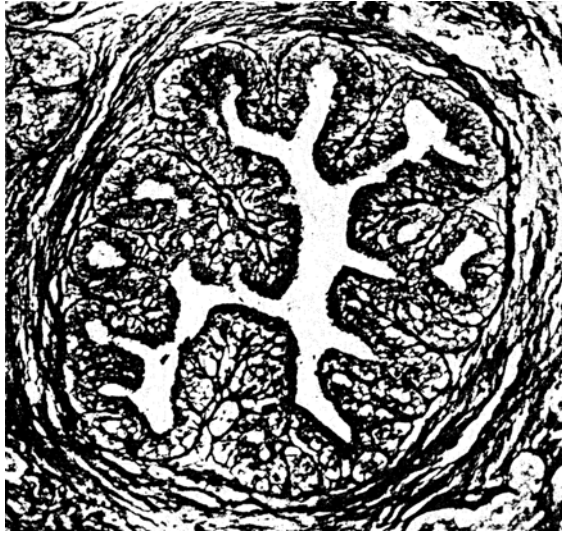


Abb. 11. Wie Abb. 10. Beginnende papillomatöse epi-myotheliale Wucherung in der Wand eines Ausführungsganges. Silberimprägnation. Man beachte, daß das Grundhäutchen in den größeren Wucherungen nicht parallel der Oberfläche verläuft, sondern vielfach ausgebuchtet ist.

ist von gewucherten Mt. ausgefüllt, die dann meist quergetroffen sind. Die Verhältnisse werden leichter verständlich, wenn man sich die zellige Auskleidung des Ganges unter Vergrößerung seiner Lichtung auf eine glatte Fläche ausgebreitet vorstellt. Dann hätten wir das in einem früheren Abschnitt geschilderte Bild der gewucherten Mt. vor uns, die das Grundhäutchen nach außen zu vorwölben. Dadurch, daß aber bei der Papillenbildung das Epithel mitwuchert und infolge der wenig nachgiebigen bindegewebigen Umgrenzung des Ganges auf der gegebenen Oberfläche nicht Platz findet, entstehen wohl jene gegen die Lichtung zu vorragenden Gebilde.

Nicht immer aber nimmt die Wand des Ganges in ganzem Umfang an der epi-myothelialen Wucherung teil. Schon in dem oben angeführten Beispiel war ja in den Tälern zwischen den einzelnen Vorwölbungen eine normale Gangauskleidung anzutreffen. Diese Unregelmäßigkeit

kann insofern gesteigert sein, als die Wucherung bloß an einer Stelle größeren Umfang erreicht, während sie sich in der übrigen Umgrenzung des Ganges in engen Grenzen hält. So entsteht ein breitbasig oder schmalgestielt der Wand aufsitzendes Gebilde mit vielfach zerklüfteter Oberfläche. Dieses ist wie in dem früher geschilderten einfacheren Fall bis in die tiefsten Spalten hinein von Epithel überzogen (Abb. 12). Außerdem findet man aber jetzt noch in dem Papillom drüsenschlauchartige Hohlräume, die mit dem Oberflächenepithel zusammenhängen. Die Hauptmasse des ganzen Gebildes wird von Mt. gebildet, zwischen denen und



Abb. 12. Wie Abb. 10 und 11. Papillom in einem Milchgang, dessen teilweise unveränderte Wand unten sichtbar ist (vgl. Abb. 10). Die spindeligen, größtenteils längsgetroffenen Myoethelien im Grundstock der Wucherung deutlich sichtbar.

um die herum versilberbare Fasern bzw. Häutchen sich finden. Da die Mt. in ihrer Anordnung keine gesetzmäßige Verlaufsrichtung erkennen lassen, sind sie bald quer, bald längs getroffen und lassen besonders im letzten Falle ihre spindelige Form leicht erkennen (Abb. 12). Bemerkenswert ist das fast völlige Fehlen eines kollagenen, gefäßführenden Grundstockes.

Es ist begreiflich, daß derartige papilläre Bildungen, besonders wenn sie mit anderen epi-myothelialen Wucherungen in einer Brustdrüse vergesellschaftet vorkommen, *leicht für Krebs gehalten werden können*. Die Gutartigkeit dieser Wucherungen läßt sich aber sehr schön aus einer Arbeit von *Reinecke* belegen. Dieser Verfasser hat nämlich diejenigen Fälle nachuntersucht, bei denen in der Probeexcision oder an der amputierten Mamma die Diagnose Krebs gestellt worden war. In 4 Fällen

erscheint ihm nachträglich die Krebsdiagnose bedenklich, da z. B. eine der probeexcidierten Brustdrüsen nicht amputiert wurde und trotzdem nach 2 Jahren vollkommene Heilung feststellbar war, was bei einem richtigen Krebs kaum der Fall gewesen wäre. Die von diesen Fällen beigebrachten Bilder entsprechen weitgehend den epi-myothelialen Wucherungen. Die Abb. 1 des probeexcidierten Falles (Fall 1) deckt sich fast völlig mit den um kleine Ausführungsgänge angeordneten, in das Stroma ausstrahlenden Wucherungen, wie sie oben beschrieben wurden; auch in seiner Abb. 2 und 4, die vom 2. und 4. Falle stammen, glaube ich epi-myotheliale Wucherungen erkennen zu können. Sicher liegen sie in einem Mikrophotogramm vor, das A. Schultz in seinem Handbuchbeitrag vom 2. Falle Reineckes beibringt (Abb. 101) und das die Unterschrift trägt „Krebsverdächtige Stelle aus einer Cystenmamma. In der unteren Bildhälfte solide Epithelstränge, anscheinend in Lymphgefäßen“. Reinecke bezweifelt also die Krebsnatur dieser Fälle unserer Meinung nach mit Recht; es dürfte sich zum mindesten bei dreien davon um gutartige epi-myotheliale Wucherungen gehandelt haben. In ähnlicher Weise lassen sich auch einige der befremdenden Angaben Sembs aufklären. Dieser Verfasser fand nämlich, daß bei seinen Fällen von Fibroadenomatosis cystica (Mastopathia cystica) in 10% ausgesprochenes Carcinom, in 24% Verdacht auf Carcinom und in 14% beginnendes Carcinom vorlag: mit anderen Worten, fast die Hälfte der Fälle erschien krebsig oder zum mindesten krebsverdächtig. Diese auch vom klinischen Standpunkt aus nicht sehr wahrscheinliche Angabe, ist wohl so zustande gekommen, daß auch die epi-myothelialen Wucherungen als krebsverdächtig, wenn nicht überhaupt als Krebs bezeichnet wurden. Ich glaube, sie mit großer Sicherheit in Sembs Abb. 6, 11 und 20 wiederzuerkennen; dabei ist z. B. Abb. 20 bezeichnet als „Fibroadenomatosis (papillomatosa). Proliferationszentrum, beginnende Krebsentwicklung“.

Die genaue Kenntnis der hier beschriebenen Neubildungsvorgänge ist also für den pathologisch-histologischen Diagnostiker von großer Wichtigkeit, wenn er keine Fehlurteile abgeben will.

6. Die Beteiligung der Myothelien am Aufbau von Fibroadenomen und Adenomen.

Nach der Feststellung, daß Mt. bei der chronischen Mastopathie oft maßgeblich an der Gewebswucherung beteiligt sein können, war zu erwarten, daß sie auch gelegentlich beim Aufbau der *Fibroadenome* eine Rolle spielen, die sich ja häufig genug im Rahmen der Mastopathie entwickeln. Kurze diesbezügliche Angaben liegen von Kaufmann, Masson und Chalutow vor. Tatsächlich konnte ich mehrere Fibroadenome beobachten, die ziemlich reichliche Mt. enthielten. Allerdings handelt es sich nicht um die typischen Formen dieser Geschwülste: die zwischen dem sehr reichlich entwickelten bindegewebigen Anteil eingebetteten

epithelialen Bildungen waren weniger die gewöhnlich sichtbaren Spalten, als vielmehr auf den ersten Anblick solide Zellzüge, wie man sie sonst nach Verkleben einander gegenüberliegender Wände der Spalträume gelegentlich sieht. In diesen schmalen Zellstreifen liegen rundliche oder abgeplattete Lichtungen eingebettet, die von Epithel ausgekleidet sind. Um sie herum finden sich zahlreiche Mt. (Abb. 13), die manchmal allein den Zusammenhang zwischen den geschlängelt verlaufenden Kanälchen bzw. Spalträumen aufrecht zu erhalten scheinen. Epithel und Mt. sind



Abb. 13. E.-Nr. 122/38. Reichliche, hier vielfach flach geschnittene Myoepithelien in einem Fibroadenom.

gemeinsam von einem versilberbaren Grundhäutchen umgeben, in das die Fasern des Stromas unter Verdickung ihrer Enden einstrahlen.

In einer von zahlreichen kleinen fibroadenomatösen Wucherungen durchsetzten Brustdrüse war in einem rundlichen durch dichtere Bindegewebslagen umgrenzten Gebiet eine eigentümliche *Wucherung festzustellen, die hauptsächlich aus Mt. bestand*. Es handelt sich um eine in der Mitte mehr kompakte Zellansammlung, die sich an ihren Rändern in strahlenförmigen Fortsätzen aufsplittert (Abb. 14). Zwischen diesen liegt ein ganz lockeres, flüssigkeitsdurchtränktes Bindegewebe, wie wir es in Fibroadenomen zu sehen gewohnt sind. Betrachtet man die gewucherten Zellen genauer, dann erkennt man, daß es sich fast durchweg um Mt. handelt, die einander wirr durchflechten. Hier sind auch Zellformen zu sehen, die nicht schmale längliche Formen aufweisen, sondern plump spindelig, ja fast rundlich erscheinen. Drüsige Lichtungen lassen

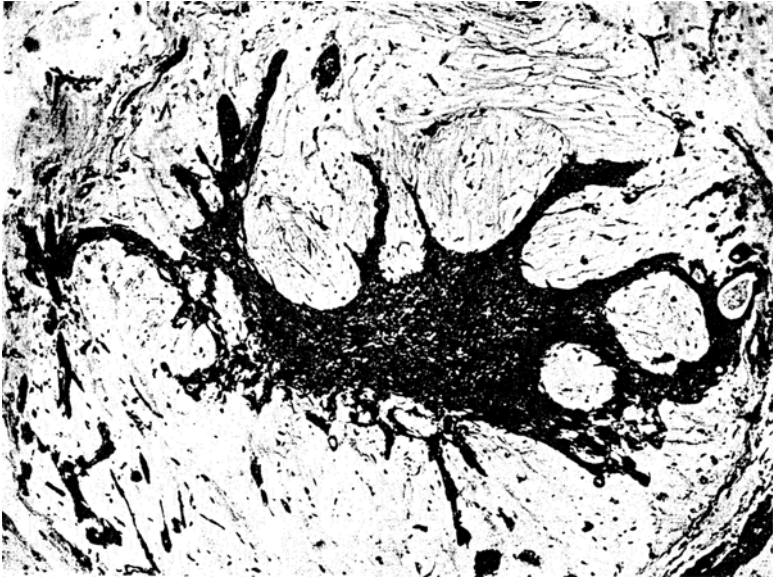


Abb. 14. E.-Nr. 122/38. Fast bloß aus Myothelien aufgebaute knotige Wucherung, die nur am Rande in einzelnen Schläuchen ausstrahlt.

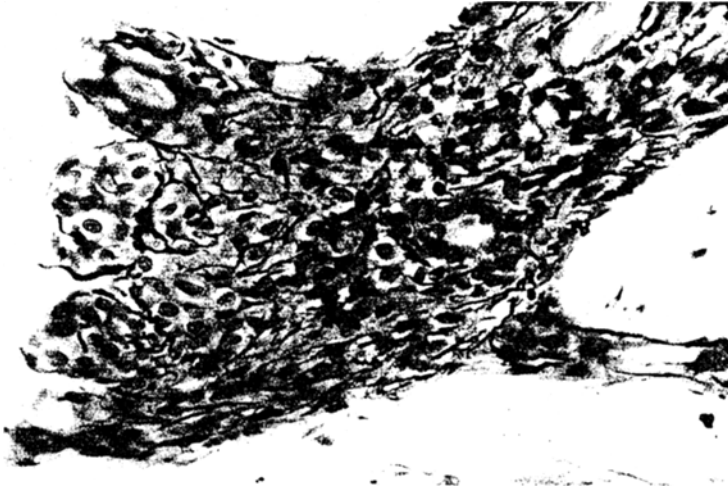


Abb. 15. Dasselbe wie Abb. 14, Silberimprägnation. Zahlreiche Gitterfasern zwischen den Myothelien, welche vereinzelte kleine Lichtungen umschließen.

sich in nennenswerter Zahl nur in den randlichen Abschnitten nachweisen, im zentralen Zellhaufen kommen sie sehr selten vor. Sie sind dann teils mehr von kubischen Zellen, also Epithelien, umsäumt, teils werden sie auch

von Zellen gebildet, die den plumpen Mt. zuzurechnen sind. Bei der Gitterfaserfärbung (Abb. 15) wird ein Netzwerk von feinsten Fibrillen dargestellt, die sich in ihrem Verlauf dem der Mt. anpassen. Bemerkenswert erscheint uns auch hier der Mangel eines gefäßführenden, bindegewebigen Stromas. Die versilberbaren Fasern liegen so zwischen den Mt. als ob sie von ihnen gebildet oder zum mindest in Abhängigkeit von ihnen entstanden wären. In dieser Wucherung überwiegt also das Mt. weitaus; man könnte geradezu von „Fibro-Myotheliom“ sprechen.

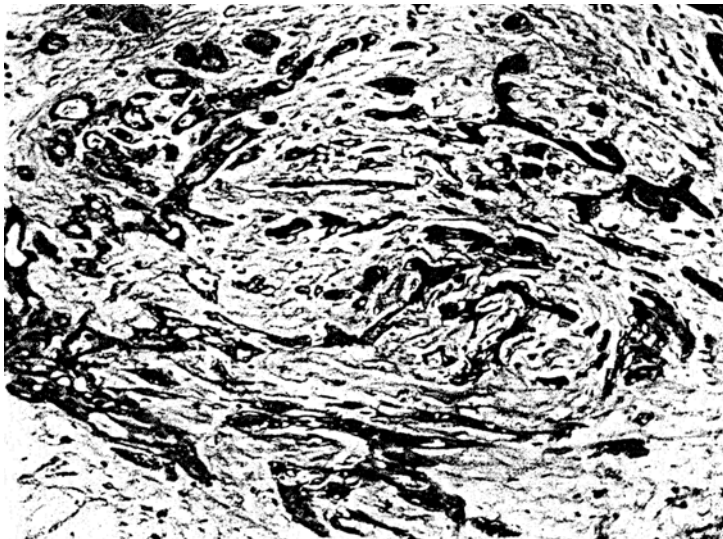


Abb. 16. E.-Nr. 122/38. Eigentümliche, teils drüsige (epitheliale), teils solide (myotheliale) Wucherung.

Eine eigentümliche Wucherungsform der Mt. fand ich ebenfalls im Rahmen einer chron. Mastopathie. Hier war in einem umschriebenen Gebiet eine Anzahl netzförmig verzweigter Gänge zu sehen, die nur zum Teil von typischen Epithelien ausgekleidet sind (Abb. 16). Meist ist die Lichtung von mehr spindeligen Zellen begrenzt, die in dieser Hinsicht an Mt. erinnern, bloß, daß sie hier wie richtige Epithelien als Auskleidung von Gängen auftreten. Wenn dann an manchen Stellen die Lichtung spaltförmig wird oder überhaupt verschwindet, liegt schließlich eine rein *myotheliale strangförmige Wucherung* vor.

In reinen Adenomen der Mamma konnte ich in Bestätigung der Angabe Kaufmanns und Kurns ebenfalls deutliche Mt. finden. Meist handelt es sich um solche Adenomformen, die den Bau von Schweißdrüsenknäueln etwas nachahmen. Eine größere Rolle spielen die Mt. hier aber nicht.

7. Die Myothelien in den Brustdrüesengeschwülsten der Tiere, besonders des Hundes.

Eine zusammenfassende Betrachtung über die Mt. wäre unvollkommen, wollte man die bedeutende Rolle übersehen, die sie in den Brustdrüesengeschwülsten bei Tieren, insbesondere bei älteren Hündinnen spielen. Es ist vor allem das Verdienst von *Peyron*, auf ihre Anwesenheit und Bedeutung beim Aufbau der sog. Mischtumoren der Hundemamma hingewiesen zu haben. Diese Geschwulstart ist seit langem bekannt (z. B. *Billroth* [1860], der sie als *Enchondrom* bezeichnet) und vielfach bearbeitet worden. Die letzten, mit eingehenden histologischen Beschreibungen und Abbildungen versehenen Veröffentlichungen stammen von *Auler* und *Wernicke*, *Pitschugin* und *Nieberle*; aus ihnen geht alles Wesentliche über Klinik, makroskopische und mikroskopische Anatomie hervor. Weiterhin sei die unter *Schürmanns* Leitung entstandene Arbeit von *I. Schmidt* erwähnt, welche die zottigen Wucherungen in scharfsinniger Weise nach den von *Heidenhain* aufgestellten Wachstums-gesetzen erklärte. Diese Veröffentlichungen entheben mich der Aufgabe, Klinik und Anatomie dieser Geschwülste genauer zu schildern. Hier interessiert nur die von *Peyron* gemachte Feststellung, daß in ihnen Mt. vorkommen.

Färbt man einen solchen Mischtumor der Hundemamma nicht mit Hämatoxylin-Eosin, sondern nach *Masson* mit Erythrosin-Safranin, so ist man überrascht, welchen reichen Anteil die Mt. in verschiedener Form und Lagerung an seinem Aufbau nehmen. Viele der drüsigen (adenomatösen) Gänge lassen eine ganz deutliche myotheliale Zellage erkennen, die wie in normalen Schweißdrüsen zwischen dem glatt verlaufenden Grundhäutchen und den die Lichtung auskleidenden Epithelien eingebettet ist. Weiterhin findet man Stellen, an denen die Mt. stärker gewuchert sind und als eine dicke, die Grundhäutchen vorwölbenden Scheide die Gänge umgeben, wobei denn gelegentlich auch die Epithelien ganz zurücktreten können; dann entstehen schmale Stränge aus Mt., die etwa der Abb. 16 entsprechen. Schließlich lassen sich in den papillären Bildungen, welche manchmal in die Lichtungen weiter Drüsenräume vorspringen, ebenso reichliche und ebenso angeordnete Mt. nachweisen, wie bei den entsprechenden Vorkommnissen in der menschlichen Mamma, vergleichbar Abb. 12.

Grundsätzlich bedeutungsvoller ist aber folgender Befund, auf den zuerst *Peyron* aufmerksam gemacht hat. Die Auskleidung mancher größerer cystischer Hohlräume besteht aus 2 leicht unterscheidbaren Zellschichten, welche dem glatten, meist ziemlich dicken Grundhäutchen innen aufsitzen: einer inneren niedrigen kubischen Epithellage (Abb. 17e) und darunter einer typischen Lage von Mt. (Abb. 17m). Manchmal erhebt sich nun über dem weiterhin geradlinig verlaufenden und gut darstellbaren Grundhäutchen eine Zellwucherung, die buckelförmig gegen

die Lichtung vorspringt. Oberflächlich ist sie von einem kubischen Epithel bedeckt, das in ununterbrochener Lage mit dem kubischen Epithel der übrigen Cystenauskleidung zusammenhängt und ihm auch gestaltlich vollkommen entspricht. Die Hauptmasse der Vorwölbung besteht aus der hier besonders stark gewucherten Myothellage (Abb. 17 w). In kleineren derartigen Herden sind die Zellen durch ihre Gestalt und Färbbarkeit leicht als Mt. zu erkennen, insofern als es sich um plumpe aber doch immerhin noch spindelige Elemente handelt, deren Leib sich

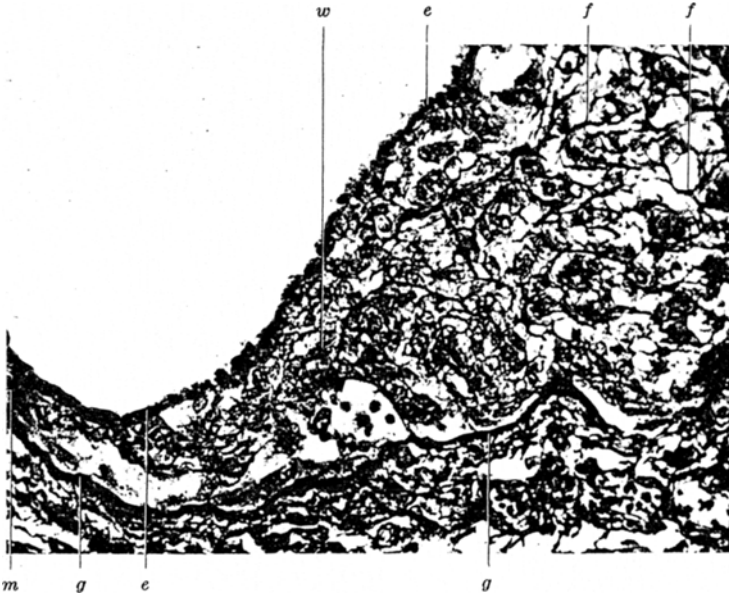


Abb. 17. Sog. Mischttumor aus der Brustdrüse einer Hündin. Silberimprägnation. Gitterfaser- und Grundsubstanzbildung zwischen den Myothelien. *g* Grundhäutchen, *e* Epithel, *m* dicke Myothellage, *w* gewucherte Myothelien, *f* neugebildete versilberte Fasern zwischen den zum Teil auseinandergewichenen Myothelien.

stark mit Erythrosin anfärbt. Die dem überkleidenden Epithel unmittelbar benachbarten Mt. behalten noch ziemlich lange diese Eigenschaft bei; anders die in der Tiefe, näher zum Grundhäutchen gelegenen. Sie rücken auseinander und können eine plumpe Sternform annehmen. *Pitschugin* und *Nieberle* sprechen hier von retikuliertem Epithel (s. Abb. 17f und 18), das etwa den Epithelien des Schmelzorganes zu vergleichen wäre. In den Lücken zwischen den zusammenhängenden Zellausläufern sammelt sich eine Masse an, die zunächst schlecht färbbar ist, bei weiterer Zunahme aber deutliche Schleimreaktionen gibt. Nunmehr gleicht das Gewebsbild fast dem eines unreifen Schleimgewebes bzw. dem eines Myxoms. Schließlich kann sich diese schleimige Masse verdichten, während die Zellen immer mehr ihre lange, spindelige bzw. sternförmige Gestalt verlieren und sich abrunden. Um solche Zellen bilden sich dann Höfe, so daß das

Gewebe weitgehend dem eines hyalinen Knorpels entspricht. Neben dieser Umwandlung läuft aber gleichzeitig die Bildung von versilberbaren Fasern (Gitterfasern) ab (Abb. 17f), so daß sie schließlich in der schleimig knorpeligen Zwischensubstanz zwischen den Zellen reichlich vorhanden sind. Ihre Bildung setzt schon auf der Stufe des retikulierten Epithels ein und nimmt bei allen weiteren Umwandlungen noch zu. Das Auftreten von Gitterfasern ist aber nicht unbedingt an das Stadium des retikulierten Epithels gebunden, da wir auch zwischen ziemlich eng

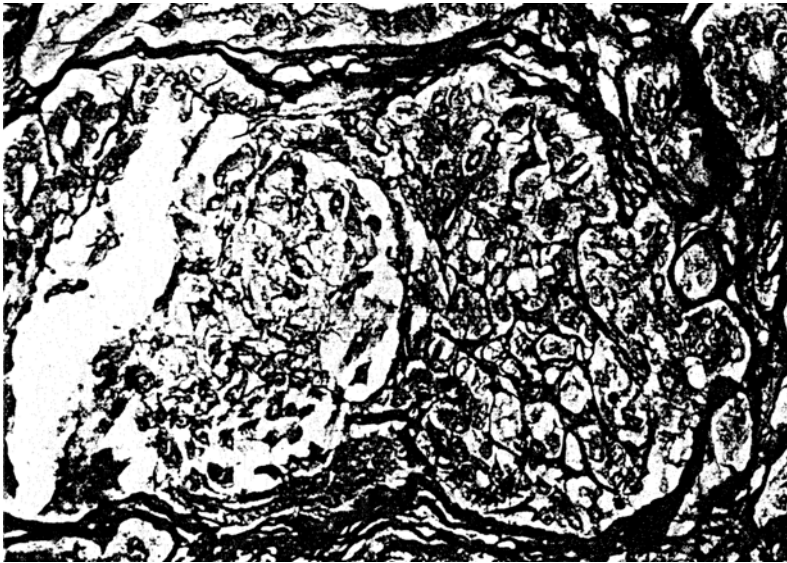


Abb. 18. Sog. Misch tumor aus der Brustdrüse einer Hündin. Silberimprägnation. Rechts am Rande des Bildes Epithelstränge und -schläuche; in der Mitte rechts Bildung versilberbarer Fasern zwischen den Epithelzellen; in der linken Hälfte des Bildes retikuliertes Epithel mit feinsten neugebildeten Silberfibrillen.

aneinander anliegenden Mt. gelegentlich Gitterfasern durch Versilberung nachweisen konnten (Abb. 18). Die Gitterfasern können sich schließlich auch zu kollagenen Fasern umbilden.

Die Kenntnis von dieser Umwandlung der myoepithelialen Zellage ist eigentlich erst der Schlüssel zum Verständnis der sog. Mammamisch-tumoren des Hundes. Der Gedanke, daß die Mt. unter besonderen Umständen nicht nur die Form echter glatter Muskelfasern, sondern auch die Entwicklungspotenzen des Mesenchyms aufweisen können, wird uns nicht überraschen. Haben wir doch Schritt für Schritt gesehen, wie diese Zellen zunächst in der Ausbildung versilberbaren Strukturen und schließlich auch von Zwischensubstanzen immer mehr mit den vom Mesenchym abstammenden Muskelfasern und zuletzt mit dem Mesenchym überhaupt

„konvergierten“. Es kann auch nicht wundernehmen, wenn frühere Untersucher das so gebildete Schleim- und Knorpelgewebe glattweg als „mesenchymal“ auffaßten und so zur Bezeichnung „Misch tumor“ gelangten. Sie verlegten gewissermaßen die Grenze zwischen epithelialem Anteil und Mesenchym bzw. Stroma an die Basis jener oberflächlichen Epithellage, während wir sie erst in dem viel tieferen, dichten Grundhäutchen erblicken, das sich durch Versilberung leicht als unterhalb dieser schleimig-knorpeligen Bildungen gelegen, nachweisen läßt. Manchen Untersuchern, die die Grenze richtig gesehen und gedeutet haben, war aber doch die Tatsache, daß sich zwischen epithelialen Zellen versilberbaren Fasern bilden sollten, so ungewohnt, daß sie, wie z. B. *Nieberle* zu einer eigentümlichen Kompromißlösung neigten: die Zellen sollten zwar epithelial sein, die Fasern wären aber von der Membrana propria abgezweigt und in den Epithelschwamm hineingewachsen. Dagegen ist zunächst die Tatsache anzuführen, daß die versilberbaren Fasern oft genug ohne weiteren Zusammenhang mit dem Grundhäutchen gewissermaßen in der Mitte zwischen ihm und dem Oberflächenepithel entstehen (Abb. 18). Allerdings können sie schließlich Verbindungen zum Grundhäutchen eingehen, worauf wir später noch zurückkommen. Aber auch wenn wir dem Gedankengang *Nieberles* folgen wollten, so könnte er uns doch nur das Auftreten versilberbarer Fasern, nicht dagegen die Ausbildung einer schleimigen bzw. knorpeligen Grundsubstanz in den Lücken zwischen den Zellen erklären. Diese kann doch unmöglich vom Grundhäutchen abgeleitet werden! Wir halten also fest, daß die Mt. in den Mammamisch tumoren sich zu Gebilden umwandeln können, die normalen Schleim- oder Knorpelzellen gestaltlich vollkommen entsprechen. Mit der Kenntnis dieser Tatsache läßt sich der sonst so verwickelte Bau jener Geschwülste leicht auflösen.

Wir sehen oft genug, daß sich jene eigentümliche Wucherung und Umwandlung der myothelialen Zellage nicht in der Wandauskleidung größerer Hohlräume, sondern an kleineren Gängen vollzieht. Während bei den größeren Hohlräumen der betreffende Herd bucklig in die Lichtung vorragte, muß er bei gleichem Umfang die Lichtung eines kleineren Hohlraumes langsam zum Verschuß bringen. Die beiden Epithellagen — die des nicht gewucherten Wandanteiles und die die Wucherung überziehende Schicht — werden zunächst noch einen Spalt auskleiden, schließlich aber miteinander verschmelzen und ganz verschwinden. An Stelle des Hohlraums ist somit ein rundliches Gebilde getreten, das entweder knorpeligen oder schleimigen Charakter hat, aber — und darauf sei nachdrücklich hingewiesen — gegen das mesenchymale Stroma noch immer durch das stehengebliebene Grundhäutchen abgegrenzt ist (Abb. 19). Wollte man es überdeutlich ausdrücken, so müßte man sagen, daß ein in Alveolen bzw. Strängen wucherndes Myxom oder Chondrom bzw. ein alveolär gebauter Spindelzelltumor vorliegt. Die Faserstrukturen

in der „Alveole“ können allerdings schließlich mit denjenigen des umgebenden Stromas so innige Verbindungen eingehen, daß eine strenge Trennung schwierig wird.

Solche knorpelige oder schleimige, alveoläre Gebiete können nun immer mehr Fasern bilden und bei fortschreitendem Schwund des Grundhäutchens mehr oder minder dem Stroma einverleibt werden; sie tauchen gewissermaßen in ihm unter. Es besteht aber noch eine andere Möglichkeit: wir finden genug Anhaltspunkte dafür, daß die einmal veränderten

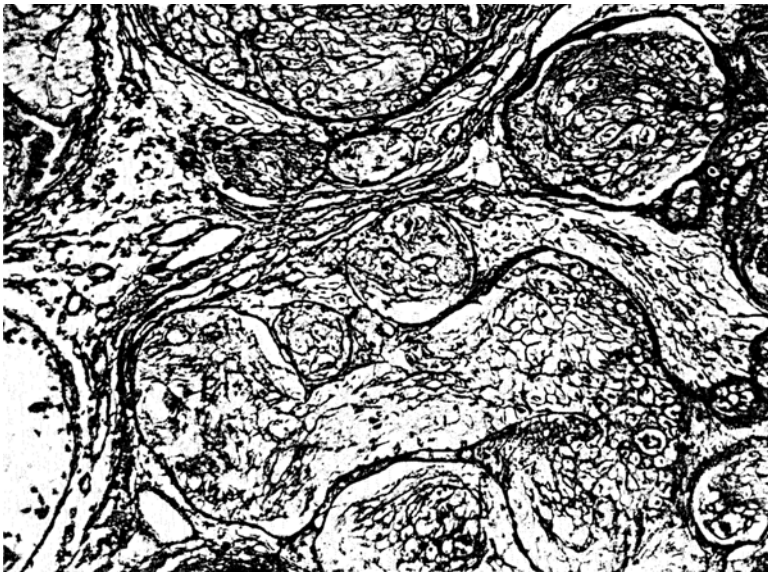


Abb. 19. Sog. Mischttumor aus der Brustdrüse einer Hündin. Silberimprägnation. Die deutlich dargestellten, nicht unterbrochenen Grundhäutchen umsäumten Geschwulststränge, die aus Faser- und Knorpel-Grundsubstanz bildenden Zellen bestehen.

Zellen ihre Wucherung nicht einstellen, sondern sich weiter vermehren. Dabei entstehen aber nicht richtige Mt., sondern ein Gewebe, das den einmal angenommenen Charakter des Schleim- oder Knorpelgewebes weiter beibehält. Auf diese Weise bilden sich umfängliche, zum Teil noch scharf begrenzte Knorpel- oder Schleimmassen. Überwiegt die Bildung von Silber- oder Kollagenfasern, dann wird das Bild mehr dem eines spindelzelligen, bindegewebigen Tumors entsprechen.

In unserer Auffassung des Knorpels als eines ursprünglich vom Epithel bzw. Mt. abzuleitenden Gewebes kann uns auch sein weiteres Schicksal nicht schwankend machen. Wenn wir schon zugeben, daß auf diese Weise Knorpelgrundsubstanz entsteht, dann ist nicht einzusehen, warum diese nicht auch so wie die ausgereifte des mesenchymalen Knorpels sollte verkalken oder gar in Knochen übergeführt werden können.

Es ist fraglich, ob wirklich alle wuchernden Zellen eines solchen Tumors, die Fasern, Schleim oder Knorpel bilden, den Entwicklungsgang über die myothelialen Wucherungen durchlaufen haben. Sicher ist für uns, daß er vorkommt. Wahrscheinlich ist aber, daß dieser Entwicklungsweg, gewissermaßen abgekürzt werden kann, insofern als mehr indifferente Epithelzellen (s. Abb. 18) sich unmittelbar in diejenigen Gewebe umbilden, die wir eben von den Mt. abgeleitet haben. Das wuchernde Epithel hat sozusagen nicht nur die Fähigkeit, sich zu Mt. zu differenzieren, sondern auch unmittelbar alle diejenigen Entwicklungsstufen zu bilden, die wir als zum Formenkreis der Mt. gehörig kennen gelernt haben. Die Mt. sind ja letzten Endes auch nichts anderes als eine Abwandlung der ursprünglichen epithelialen Zellen, aus denen sich schließlich die reife Brustdrüse entwickelt. Die Anwesenheit myothelialer Zellen in der normalen Brustdrüse ist also gewissermaßen als Hinweis zu betrachten, daß ihre Epithelien die Fähigkeit haben, Zellen und Gewebe hervorzubringen, die dem Mesenchym entsprechen.

Dadurch, daß in den Mischtumoren der Hundemamma alle diese Entwicklungsmöglichkeiten der Epithelzellen örtlich getrennt verwirklicht werden, entsteht ein so buntes Bild, daß kein Tumor dem anderen, ja selbst keine Schnittfläche desselben Tumors der anderen gleicht. Dazu kommt noch, daß die einzelnen, einmal in ihrer Ausformung festgelegten Gebiete nicht beziehungslos nebeneinander liegen. Wir müssen wohl annehmen, daß sie eine verschiedene Wachstumsfähigkeit bzw. -schnelligkeit besitzen. Wie schon oben erwähnt, kann das Auftreten von faserigen Strukturen zur schließlichen Verödung bzw. Eingliederung solcher Gebiete in das bindegewebige Stroma führen. Auf der anderen Seite dürften wohl die schlauchförmigen, epithelialen Anteile eine stärkere Wachstumstendenz aufweisen und dann in das geschwulstmäßig entstandene „Stroma“ einwachsen. Inwieweit bei dieser Auffassung der Mischtumoren noch Raum für die Annahme übrig bleibt, daß das wuchernde Epithel selbst einen formenden Einfluß auf das Mesenchym ausübt, indem es dieses zur Schleim- und Knorpelbildung anregt, wage ich nicht endgültig zu entscheiden. Mir scheint einstweilen keine zwingende Notwendigkeit für eine solche Auffassung vorzuliegen.

Die Mischgeschwülste der Hundemamma sind also nach unserer Meinung ihrer Abstammung nach epitheliale Tumoren mit einer besonderen Fähigkeit der Geschwulstzellen zur Bildung von Strukturen, die wir sonst nur vom Mesenchym kennen. Eine wirkliche Gewebсмischung in dem Sinne, daß Abkömmlinge des Epithels und Mesenchyms geschwulstmäßig neben- und durcheinander wuchern, liegt also kaum vor. Ich möchte daher die Bezeichnung „Mischtumor“ hier ebenso wie bei den Speicheldrüsen des Menschen nur zusammen mit dem Wörtchen „sogenannt“ benutzen.

Ähnliche Mischtumoren, wie in der Hundemamma sind noch beschrieben worden in der Brustdrüse der Stute (*Peyron* und Mitarbeiter), des Rindes (*Boueck*) und der Katze (*Surmont*). Die bei der Katze beobachtete Geschwulst hatte zum Unterschied von allen übrigen zahlreiche Metastasen gesetzt.

8. Eigentümliche Geschwülste der menschlichen Brustdrüse.

Die an den sog. Mammamischtumoren gewonnenen Erkenntnisse machen uns erst manche rätselhafte Geschwülste der menschlichen Brustdrüse verständlich. Abb. 20 stammt von einem *Mammacarcinom*, das

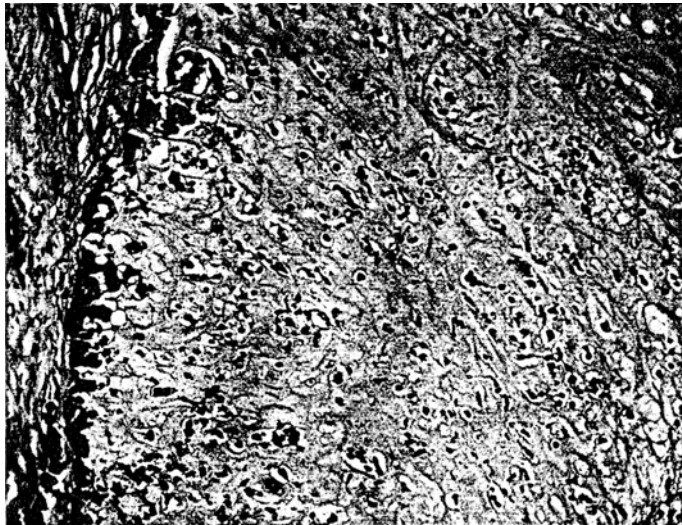


Abb. 20. O. Pr. 752/37. Brustdrüsenkrebs. Links die fast ununterbrochene Auskleidung des Krebsstranges durch epitheliale Geschwulstzellen, die gegen die Mitte und den rechten Bildrand immer mehr auseinanderweichen und eine schleimige, bzw. knorpelige Grundsubstanz zwischen sich bilden.

zumeist als solider medullärer Tumor wuchert. Nur an manchen Stellen zeigen sich Ansätze zur Schleimbildung zwischen den Epithelzellen. Ganz selten findet man Stellen wie die in der Abbildung wiedergegebene: am Rande eines großen Krebszellnestes sitzen die Epithelzellen dem Stroma noch in einer fast überall zusammenhängenden Lage auf. Gegen die Mitte zu rücken sie auseinander, wobei sich zwischen ihnen immer mehr Schleimmassen ansammeln. Schließlich treten im Schleim auch faserige Bildungen auf, wobei er sich gleichzeitig zu einer Art Knorpelgrundsubstanz verdichtet. Die Zellen sind jetzt von einem Hof umgeben, so daß das ursprüngliche Epithelgewebe ganz einem hyalinen Knorpel gleicht, wenn wir von den Atypien der „Knorpelzellen“ absehen. Hier hat sich also in einem Tumor der menschlichen Brustdrüse grundsätzlich

derselbe Vorgang abgespielt, den wir viel deutlicher und eindrucksvoller bei den Geschwülsten der Hundemamma verfolgen konnten.

Die Fähigkeit des menschlichen Mammaepithels gegebenenfalls auch versilberbare Gitterfaserstrukturen hervorzubringen, geht aus einer weiteren Beobachtung, die ein *eigentümliches Mammaadenom* betrifft, hervor. Einer Frau von 65 Jahren wurde ein etwa kirschgroßer, gut abgekapselter Tumor aus der Brustdrüse operativ entfernt und uns zur Untersuchung übersandt. Das histologische Bild war sehr eigentümlich; innerhalb der bindegewebigen Kapsel findet sich hauptsächlich

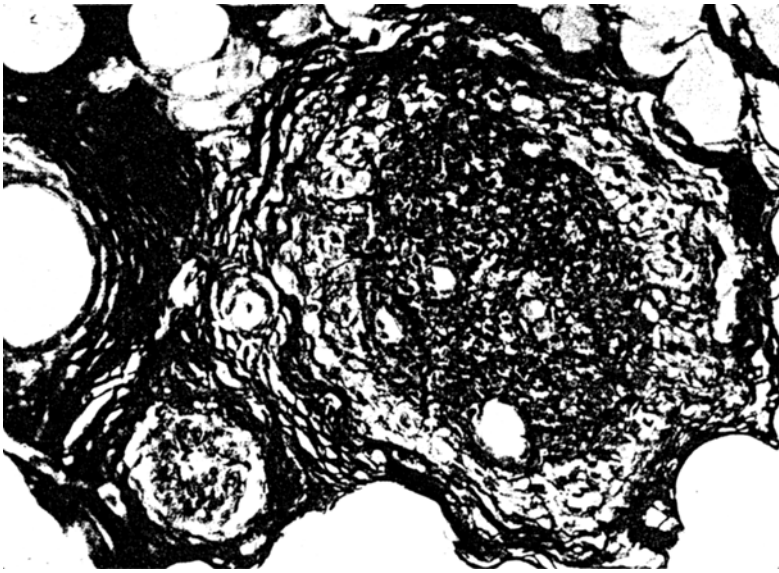


Abb. 21. E.-Nr. 1651/37. Eigenartige Brustdrüsengeschwulst. Silberimprägnation. Links von kubischem Epithel ausgekleidete Schläuche, rechts ein größerer, von Lichtungen durchbrochener Epithelzapfen, der zahlreiche versilberbare Fasern enthält.

Fettgewebe, das von epithelialen Strängen durchzogen ist. Jeder dieser Stränge (Abb. 21) wird von einer Schicht locker und netzig miteinander zusammenhängender Bindegewebszellen umgeben, der nach außen zu eine konzentrische Lage kollagener Fasern folgt. Die Epithelhaufen bestehen aus kleinen, kubischen Zellen, die unmittelbar aneinander anstoßen. Gelegentlich umsäumen sie inmitten der sonst soliden Zellmasse eine oder mehrere kleine Lichtungen. In vielen solchen Zellhaufen läßt nun sich bei Imprägnation oder Bindegewebsfärbung ein Netz größerer oder feinerer Gitter- oder kollagener Fasern nachweisen, die manchmal durch Ausläufer mit den entsprechenden Fasern der lockeren Randzone in Verbindung stehen. An der Basis des Epithels fehlt ein versilberbares Grundhäutchen. Ein aktives Einwuchern von Gitterfasern und kollagenen

Fasern in das Epithel vom Mesenchym her ist hier durchaus unwahrscheinlich, da im Epithel ein ausgebreitetes Netzwerk solcher Fasern bestehen kann, bevor noch die Verbindungen zu den mesenchymalen Faserstrukturen nennenswerten Umfang erreicht haben. Es bleibt also auch hier nichts anderes übrig als anzunehmen, daß die versilberbaren Fasern und Häutchen zwischen den Epithelien, von ihnen gebildet bzw. durch ihren Einfluß entstanden sind, wie wir das bei den Tumoren der Hundemamma ebenfalls deutlich verfolgen konnten und daß sie erst sekundär mit den gleichen Strukturen des umgebenden Bindegewebes in Verbindung getreten sind.

Weiterhin sei darauf hingewiesen, daß *E. Kaufmann* bei einer 63jährigen Frau ein „*pseudocystisches Chondrosarcomcarcinom (Carcinoma chondro-sarcomatosum)*“ beobachtet hat, das Mannskopfgröße erreichte und operativ entfernt worden war. Ohne weitere Angaben über diesen von *Kaufmann* als Unikum angesehenen Fall zu haben, sind wir höchstens berechtigt, die Vermutung auszusprechen, daß sich auch diese Geschwulst vielleicht in der gleichen Weise erklären ließe wie die Tumoren beim Hund. Eine ähnliche Beobachtung soll übrigens, wie *Kaufmann* angibt, *Waelle* gemacht haben.

Schließlich taucht auch die Frage auf, ob nicht manche der Geschwülste in der menschlichen Brustdrüse, die ein rein mesenchymales oder vorwiegend mesenchymales Gewebsbild aufweisen vom Epithel bzw. Mt. abzuleiten wären.

Gaudier und Mitarbeiter beschreiben z. B. einen seit 10 Jahren bestehenden hühnereigroßen gut abgegrenzten Tumor in der Brustdrüse einer 47jährigen Frau. Histologisch sind in der Geschwulst von Epithel ausgekleidete Gänge nachweisbar; um sie herum finden sich von kollagenem Gewebe unterteilte Zellmassen, die aus spindeligen und unregelmäßigen Elementen bestehen. Diese gehen unmittelbar über in die Mt.-Lage der Gänge, können aber andererseits auch sternförmige Gestalt annehmen und zwischen sich eine schleimige Grundsubstanz abscheiden, so daß das Bild den *Mischgeschwülsten* der Mundspeicheldrüse ähnlich wird. Die Verfasser lehnen aber die Annahme eines Mischtumors, also einer Geschwulst, die von 2 Gewebsarten abstammt, ab, sondern leiten sie von den Gangepithelien her, wobei der überwiegende Teil der gewucherten Zellen sich nach der Richtung der Mt. differenzierte und nur ein kleinerer zu richtigem Epithel. Obwohl die Verfasser die Geschwulst als bösartig bezeichnen, müssen sie doch zugeben, daß sie in vieler Hinsicht die Kennzeichen gutartiger Tumoren trägt (10jähriges Bestehen, gute Abgrenzung, keine Metastasen).

Durante und *Roulland* beschreiben einen eigentümlichen Mammatumor einer Frau, bei dem epitheliale Gänge in einem spindelzelligen, sarkomatösen Stroma eingebettet lagen. Die Zellen des letzteren leiten sie von den Mt. ab. Die Frage, ob nicht manche der im deutschen Schrifttum

als *Adenosarkom der Mamma* beschriebenen Geschwülste ebenso zu deuten wären, stellt sich hier gewissermaßen von selbst.

Es erscheint mir weiterhin nicht ausgeschlossen, daß ein von *Lecène* beschriebenes *Chondrosarkom der Mamma* hier seine Aufklärung erfahren kann, da die Geschwulst, wie der Verfasser selbst betont, eine große Ähnlichkeit mit den Mischtumoren der Speicheldrüsen besaß, auf deren innere Verwandtschaft mit den Mischtumoren der Hundemamma wir noch später zurückkommen werden.

Abramow teilt einen Fall von *Adenomyom der Brustdrüse* mit: Zwischen den gewucherten Drüsen verliefen im Stroma glatte Muskelfasern, die stellenweise das Bild so beherrschten, daß ein reines Leiomyom vorzuliegen schien. Auch in einem solchen Falle scheint es uns nach den Erfahrungen bei den sog. Mammamischtumoren des Hundes als durchaus möglich, daß diese glatten Muskelfasern vom Mt. abzuleiten wären.

Solche Erwägungen müssen schließlich dazu führen, daß wir uns auch bezüglich der *reinen Leiomyome der Brustdrüse* (s. *Schauder*) die Frage vorlegen, in wieweit nicht auch sie mit den Mt. zusammenhängen könnten. In allen den hier erwähnten Fällen könnte nur eine genaueste histologische Untersuchung mit den oben angegebenen Färbeverfahren die aufgetauchten Zweifel an der mesenchymalen Natur der betreffenden Zellwucherungen zerstreuen oder bestätigen. Dies sei besonders im Hinblick auf zukünftige zur Beobachtung kommende Fälle betont.

Werfen wir schließlich einen Blick auf die anderen Mt., wie sie in *Speicheldrüsen* und *Schweißdrüsen* vorkommen. Über ihre hyperplastischen Wucherungen wissen wir nichts, über ihren Anteil am Aufbau der Geschwülste dieser Organe wenig sicheres. Nur *Grynfeltt* und *Aimes* haben eine Geschwulst der Schweißdrüsen beschrieben, in der die Mt. eine ähnliche Rolle zu spielen scheinen wie in den Mischtumoren der Hundemamma.

Merkwürdigerweise kommt allen 3 Organen, welche Mt. in Form von glatten Muskelfasern oder Korbzellen besitzen eine besondere Geschwulstform zu, die sog. *Mischtumoren*, vorausgesetzt, daß wir die in der Haut beschriebenen Mischtumoren von den Schweißdrüsen ableiten, wie dies ja wahrscheinlich gemacht wurde. Freilich bestehen zwischen dem Misch-tumor einer Hundemamma und dem einer menschlichen Speicheldrüse bzw. Schweißdrüse noch große histologische Unterschiede, die wir durchaus nicht verkennen wollen. Beim Hund läßt sich die Beteiligung der Mt. am Aufbau des Tumors leicht gestaltlich nachweisen, bei den Schweißdrüsen und Speicheldrüsen-geschwülsten, die ja miteinander so gut wie völlig übereinstimmen, fehlen solche Bilder. Über dem Trennenden soll aber das Gemeinsame dieser Geschwülste nicht übersehen werden. Es besteht darin, daß sich in ihnen jene Faser- und Grundsubstanzbildung von seiten des Epithels vollzieht, wie wir sie an den Mt. beim Hundetumor nachweisen können. Es liegt daher nahe, daran zu denken, daß

auch bei den anderen beiden Mischtumoren diese Eigenheit mit der Anwesenheit von Mt. in Beziehung zu setzen wäre. Wir meinen nicht, daß wir hier die epitheliale Grundsubstanz und Faserbildung ebenso und unmittelbar auf eine myotheliale Wucherung zurückführen müßten, sondern wollen bloß auf den Umstand hinweisen, daß im normalen Bau dieser Drüsen bereits Zellen vorhanden sind, die gestaltlich an der Grenze zwischen Epithel und Mesenchym stehen und so schon auf die verschiedenen Differenzierungsrichtungen hindeuten, welche die epitheliale Anlage einschlagen kann.

9. Die Myothelien in bösartigen Geschwülsten (Carcinosarkom).

Schließlich wäre noch die Frage zu erörtern, ob nicht auch in bösartigen Geschwülsten der menschlichen Brustdrüse Zellen vorkommen, die den Mt. an die Seite zu stellen wären. Vorweg muß betont werden, daß in solchen Tumoren eine vollkommene gestaltliche Übereinstimmung etwa vorkommender Zellen mit normalen Mt. ebensowenig zu erwarten ist, wie die Epithelzellen eines Brustdrüsenkrebses dem normalen Epithel der Mamma gleichen. Schon bei den Epithelzellen eines Tumors handelt es sich ja um Abänderungen ihrer normalen Leistung und Gestalt, die aber immerhin die Wesensart der Zellen noch soweit zum Vorschein kommen läßt, daß man sie den Drüsen oder Ausführungsgangszellen vergleichen kann, sowie man etwa auf einer guten Karikatur noch den dargestellten Gegenstand erkennen soll. Es wäre daher abwegig, in bösartigen Geschwülsten nach genauen Abbildern der normalen Mt. zu suchen, wir müssen vielmehr darauf gefaßt sein, sie unter mannigfachen gestaltlichen Abänderungen zu entdecken. Damit hängt auch die Schwierigkeit der Beweisführung zusammen, daß Zellen, die wir für geschwulstmäßige gewucherte Mt. halten, wirklich solche sind. Aus den vorhergehenden Abschnitten haben wir aber doch einige Merkmale kennen gelernt, die uns Anhaltspunkte liefern können: wir haben festgestellt, daß es sich um spindelige Zellen handelt, die in der Färbbarkeit und dem feineren (fibrillären) Bau ihres Zelleibes durchaus glatten Muskelfasern entsprechen; daß sie epithelialer Natur sind und bei allen bisher besprochenen Wucherungsvorgängen immer mit Epithel zusammen auftraten, manchmal überwiegt dabei das Epithel, manchmal das Mt.; daß sie schließlich eine eigenartige Beziehung zum Grundhäutchen aufweisen; ebenso wie sie schon unter normalen Umständen ihm eng anliegen, so behalten sie auch bei den bisher beschriebenen Wucherungen diese Beziehung bei, ja wir fanden zwischen den myothelialen Bündeln Fasern, die als neugebildet anzusehen bzw. in Abhängigkeit von den Mt. erst entstanden waren. Schließlich sei noch bemerkt, daß über die gegenseitige Lagebeziehung der Mt. zu den Epithelien im bösartigen Tumor nichts vorweg zu nehmen sein wird, da diese Verhältnisse auch schon bei den gutartigen Wucherungen am meisten schwanken.

Wenn wir also in einem bösartigen Tumor nach Mt. suchen, so haben wir dabei in erster Linie epitheliale Geschwülste heranzuziehen, und zu sehen, ob nicht in ihnen längliche, spindelige, in kennzeichnender Weise färbbare Zellen auftreten, die eine mehr oder minder innige Beziehung zu den Epithelien bzw. den versilberbaren Grundhäutchen aufweisen. Diese rein theoretisch aus dem Vorhergehenden abgeleitete Umgrenzung einer Geschwulstart trifft für einen Tumor der menschlichen Mamma ohne weiteres zu: das Carcinosarkom. Ich habe nun glücklicherweise

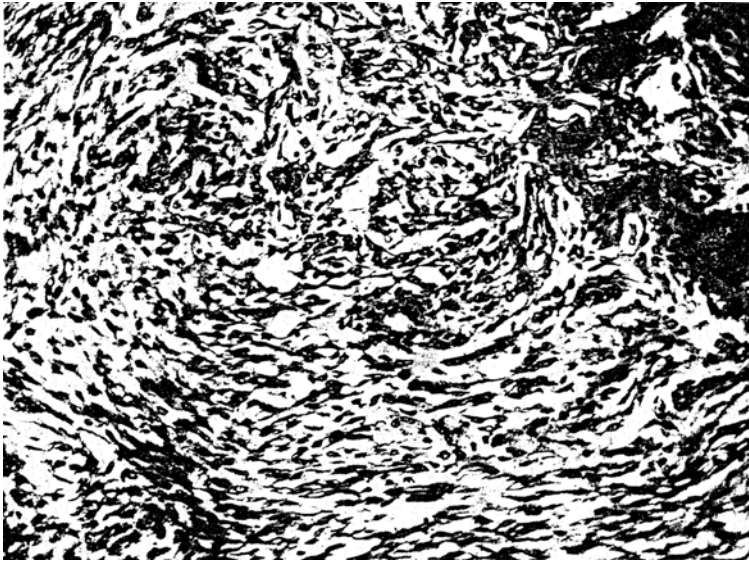


Abb. 22. E.-Nr. 1318/38. Carcinosarkom der Brustdrüse. Rechts epitheliale Stränge, die sich gegen die Mitte des Bildes zu immer mehr aufsplintern, so daß schließlich der Gewebsbau eines Spindelzellensarkoms (links unten) entsteht.

Gelegenheit gehabt, zwei derartige Geschwülste zu untersuchen und glaube an ihnen den Beweis führen zu können, daß ihr „sarkomatöser“ Anteil gestaltlich den Mt. entspricht.

Als Ausgangspunkt unserer Betrachtung wollen wir die zweifellos epithelialen Anteile einer solchen Geschwulst wählen (Abb. 22). Hier sind polygonale Epithelzellen in größeren und kleineren Alveolen zusammengefaßt, die von einem spärlichen, besonders bei Versilberung deutlich hervortretenden Stroma umsäumt werden. Die Epithelzellen selbst weisen deutliche Zellgrenzen auf und sind gelegentlich in zwiebel-schalenähnlicher Schichtung angeordnet. Schließlich kann es hier und da zur Ausbildung von Intercellularbrücken und andeutungsweiser Verhornung kommen. Solche Epithelstränge hängen miteinander zusammen und bilden ein ziemlich dichtes Netzwerk. Verfolgt man sie bis in ihre

kleineren Verzweigungen, indem man immer in den von den Gitterfasern umsäumten Räumen bleibt, so kommt man stellenweise sehr bald in immer schmaler werdende Stränge, deren Zellen nun nicht mehr polygonal, sondern ausgesprochen spindelig sind. Auch hier ist aber der Krebsstrang noch aus mehreren solchen Zellen aufgebaut, die von einer gemeinsamen, versilberbaren Hülle umschlossen werden. Gehen wir in derselben Richtung weiter, so splittert sich ein derartiger Strang immer mehr auf, d. h. schließlich finden wir uns einem Gewebsbild gegenüber, das ausschließlich aus nunmehr einzeln liegenden spindeligen Zellen besteht, an die sich ein versilberbares Häutchen anschmiegt. Solche Zellen weisen nun gegenüber den polygonalen Epithelien eine ganz deutliche Änderung ihrer Färbbarkeit auf. Während bei den ersteren der Zelleib nur schwach färbbar war, sind die spindeligen Zellkörper ausgesprochen rot mit Erythrosin dargestellt und können auch eine feinste Fibrillen enthalten. Das Gewebsbild deckt sich an solchen Stellen bis in alle Einzelheiten mit dem eines Myoms bzw. eines Leiomyosarkoms (Abb. 22, 23). Auch die in solchen Gebieten verlaufenden capillaren Gefäße weisen wie in echten Sarkomen keine eigene bindegewebige Wand auf, sondern sind einfach in das Geschwulstgewebe eingebettet. Vor unseren Augen wandelt sich also die polygonale Epithelzelle in ein spindeliges Gebilde um, das vollkommen einer glatten Muskelfaser gleicht. Wahrscheinlich hat *Kaufmann* ähnliche Bilder gesehen, wenn er von einem Carcinosarkom berichtet, „bei welchem sich die medullären Krebsmassen gegen das spindelige und riesenzellige Sarkomgewebe viel weniger scharf differenzierten“ als in 2 von ihm früher beschriebenen Fällen. Es fällt nicht schwer, das normale Vorbild dieser spindeligen epithelialen Zellformen in den Mt. zu finden, von denen sie eigentlich nur ein Umstand unterscheidet: normalerweise und auch bei den hyperplastischen Wucherungen sahen wir die Mt. gewissermaßen immer nur mit einer Seite den versilberbaren Strukturen anliegen, die andere war davon frei und stand mit anderen Mt. oder Epithelien in unmittelbarer Berührung. Im vorliegenden Tumor isolieren sich jedoch die Zellen so weit, daß sie ähnlich wie in den sog. Mischtumoren der Hundemamma allseitig von einem versilberbaren Häutchen umgeben sind (Abb. 23). Wir können darin jedoch keinen grundsätzlichen Unterschied gegenüber dem sonstigen Verhalten erblicken (s. dazu die Ausführungen S. 181) höchstens eine Erschwerung in der Erkennbarkeit als Mt. Eine weitere Ähnlichkeit mit myomatösen Wucherungen kommt dadurch zustande, daß sich zwischen den einzelnen spindeligen Zellen stellenweise eine hyaline Grundsubstanz entwickelt, ganz so wie in manchen Myomen des Uterus. Eine Besonderheit der spindeligen Zellen sei noch erwähnt: gelegentlich werden sie kurz und plump, verlieren ihre feine Faserung und weisen dann einen fast homogenen Zelleib auf, der sich stark mit Erythrosin färbt.

Bemerkenswert erscheint uns, daß *Maximow* in der Gewebekultur von Kaninchenmilchdrüsen grundsätzlich dieselben Wachstumsformen des Epithels beobachten

konnte wie wir sie eben im Tumor beschrieben haben; einerseits neigten die aus den durchschnittenen Ausführungsgängen hervorgesproßten Epithelzellen zur Hornperlenbildung, andererseits nahmen sie spindelige Formen an und waren dann von Fibroblasten“ im Leben oft nur mit Mühe oder gar nicht“ zu unterscheiden. Die ausgesproßten Mt. „scheinen eine besonders ausgesprochene Neigung zur . . . fibroblastenähnlichen Umwandlung zu besitzen“.

Der vorliegende Tumor trägt also, wenn man ihn bloß nach seinem Gewebsbild kennzeichnen will, die Benennung „Carcinosarkom“ mit Recht insofern, als tatsächlich epitheliale und „mesenchymale“ Anteile nebeneinander an seinem Aufbau beteiligt sind. Beurteilt man ihn aber

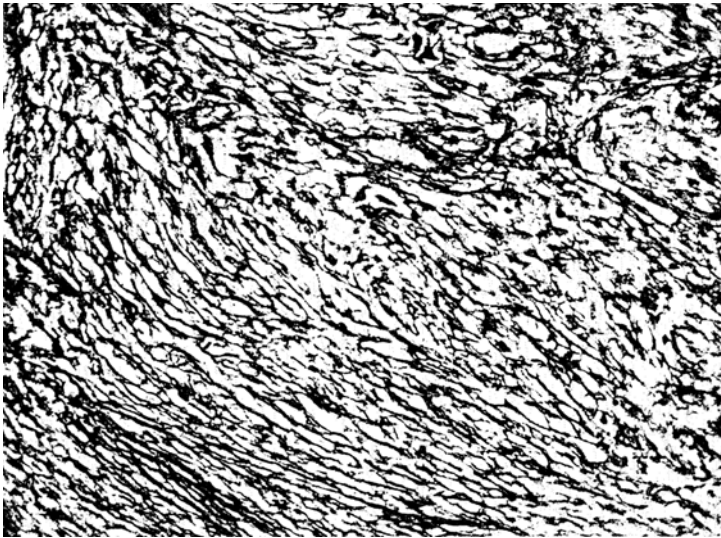


Abb. 23. Dasselbe wie Abb. 22. Silberimprägnation. Dichtes Netzwerk von Gitterfasern, das wie in einem Sarkom jede einzelne Zelle umhüllt.

seiner Herkunft nach, dann müßte man ihn zu den rein epithelialen Geschwülsten rechnen. Die sich aus diesem Zwiespalt ergebenden Folgerungen, besonders hinsichtlich der Einteilung der Geschwülste überhaupt, sollen im folgenden Abschnitt zusammenfassend besprochen werden.

In einem 2. Falle von Carcinosarkom ließen sich grundsätzlich dieselben Verhältnisse nachweisen, allerdings mit dem einen Unterschied, daß die epithelialen Anteile der Geschwulst nicht in Form von kubischen bzw. Plattenepithelien ausgebildet waren, sondern aus regelrechten Drüsenschläuchen bestanden. Aber auch hier ließ sich die oben erwähnte Aufsplitterung nachweisen, indem zunächst solide Zapfen und aus ihnen dann spindelige den Mt. gleichende Elemente hervorgingen.

Ich möchte nun nicht behaupten, daß alle Carcinosarkome der Mamma in dem angegebenen Sinne erklärt werden müßten. Die vorgetragene Deutung scheint aber doch z. B. auf den von *Schultz-Brauns* mitgeteilten und abgebildeten Fall zuzutreffen. Die von manchen Verfassern an den

sarkomatösen Anteilen von Carcinosarkomen beschriebenen Zellatypien bzw. Riesenzellen konnten vielleicht als Abartungen der Mt. aufgefaßt werden.

10. Zur Einteilung der Geschwülste.

Wir haben in den vorangegangenen Ausführungen mindestens 2 Geschwulstformen (die Mischtumoren der Hundemamma und das Carcinosarkom der menschlichen Brustdrüse) kennengelernt, die von epithelialen Zellen abstammen, aus epithelialen Zellen aufgebaut sind und doch in ihrem Gewebsbild teils nur stellenweise, teils auch überwiegend Geschwülsten gleichen, die wir sonst nur aus dem Mesenchym hervorgehen sehen. Wie sollen wir diese Geschwülste beurteilen und in die gebräuchliche Einteilung der Tumoren einordnen? Sollen wir uns an das vorliegende Gewebsbild halten (morphologisches Einteilungsprinzip — s. v. *Hunsemann* und *Virchow*) oder haben wir in erster Linie die Abstammung der Geschwulstzellen zu berücksichtigen (histogenetisches Einteilungsprinzip — s. *Ziegler* und *Marchand*)? Im ersten Falle müßten wir sie als Mischgeschwülste bezeichnen, im zweiten zu den reinen epithelialen Tumoren rechnen. Beide Standpunkte haben ihre Berechtigung und gerade dieser Umstand fordert dazu auf, den Grundlagen für die Einteilung der Geschwülste überhaupt etwas nachzugehen.

Einteilungen, Abgrenzungen und übergeordnete Begriffsbildungen sind letzten Endes immer aus dem Bestreben erwachsen, eine gegebene Mannigfaltigkeit in den dem menschlichen Denken gesetzten Grenzen leichter erfaßbar zu machen: wir nehmen Gemeinsamkeiten an einzelnen Erscheinungen zum Anlaß, diese zusammenzufassen, während uns Verschiedenheiten als Begründung dienen, sie zu trennen. Der Maßstab einer Einteilung biologischer Vorgänge und Zustände ist also von uns mehr oder minder willkürlich aufgestellt. Eine einmal getroffene Einteilung wird daher um so besser und zutreffender sein, je mehr sie sich auf wesentliche Unterschiede und Gemeinsamkeiten gründet, wenn wir uns auch vor Augen halten müssen, daß die Natur nur fließende Übergänge und keine „grundsätzlichen“ Unterschiede kennt, die wir bei Aufstellung unserer Gliederungen anzunehmen gezwungen sind. Jede Einteilung wird daher nur bis zu einem gewissen Grade zutreffen und anwendbar sein können und Zwischengebiete außer acht lassen müssen — je besser sie ist, um so kleiner wird dieser unvermeidliche „Grenzstreifen“ sein, der uns an die Unteilbarkeit natürlichen Geschehens erinnert.

Die Einteilung der Geschwülste geht letzten Endes auf die stillschweigende *Voraussetzung* zurück, daß das Geschwulstgewebe — allerdings mit gewissen Freiheiten — das normale Gewebe, von dem es ausgegangen ist, nachahmt, und daß somit die Einteilung der normalen Gewebe auch auf die Geschwülste anwendbar sei. Betrachten wir diese Voraussetzung näher. Sie bedeutet, daß also mit der Kenntnis des Gewebsbaues einer Geschwulst auch gleichzeitig ihre Herkunft aus einem entsprechenden normalen Gewebe gegeben sei. Allerdings ist dieser Satz

nur mit gewissen Einschränkungen gültig. Es mag unter den gut- und bösartigen Geschwülsten genug solche geben, bei denen die Wiederholung des normalen Baues und der normalen Leistung so augenfällig ist, daß es gekünstelt erschiene, wollte man sie nicht den entsprechenden normalen Geweben zuordnen oder von ihnen ableiten. Andererseits kommen aber in manchen Organen Geschwülste vor, die mehr oder minder weit von ihren normalen Vorbildern abweichen, ja sogar andere normale Gewebe nachahmen, von denen sie schon ihrer Lage nach nicht ausgegangen sein können. Das hat dazu geführt, daß man jedem der normalen Gewebe einen gewissen Formenkreis zubilligen mußte, innerhalb dessen sich der Gewebsbau einer von ihm ausgehenden Geschwulst bewegen konnte. Gewöhnlich ist er durch die Entwicklungsmöglichkeit des entsprechenden embryonalen Gewebes begrenzt. Wenn z. B. im und am Knochen knorpelige Geschwülste entstehen, so erinnern wir uns, daß das sich entwickelnde Knorpelgewebe ja knorpelig vorgebildet war usw.; mit anderen Worten: wir billigen dem normalen Gewebe die Fähigkeit zu, gegebenenfalls Geschwülste von einem Gewebsbau hervorzubringen, der ihm nur einer auf einer anderen früheren Entwicklungsstufe eigen war. Bemerkenswert ist, daß diese Fähigkeit (Potenz) nicht bloß bei geschwulstmäßigem Wachstum, sondern auch unter anderen krankhaften Bedingungen in Erscheinung treten kann: auch bei der Regeneration des Knochens nach einem Bruch kann z. B. Knorpel entstehen. Es erscheint also unnötig, jedes derartige Vorkommnis auf eine undifferenziert liegen gebliebene, embryonale Zelle zurückführen zu wollen, da ja nachgewiesenermaßen das normale „erwachsene“ Gewebe des Organismus seine embryonalen Potenzen innerhalb eines gewissen Formenkreises beibehalten hat, der somit eine ganze Reihe „verwandter“ Gewebsarten bzw. Gewebsgruppen umschließen kann.

Zu den am schärfsten gesonderten Gewebsgruppen, denen wir bei der Geschwulsteinteilung begegnen, gehören das *Epithel* und das *Mesenchym*. Auf ihnen gründet sich ja auch die Abgrenzung der Adenome von den Fibromen, Chondromen usw., sowie die der Carcinome von den Sarkomen. Diese Einteilung erscheint so sicher und festgefügt, daß sie in allen Lehr- und Handbüchern zur Grundlage genommen wird und trotzdem haftet ihr der Mangel jeder vom menschlichen Geist getroffenen Einteilung biologischer Zustände an. Wir vergessen zu leicht, daß auch sie einen „Grenzstreifen“ aufweist, in dessen Bereich sich die beiden großen Gruppen überschneiden, der sich also dem allgemeinen Einteilungsprinzip nicht fügt, wenn auch auf beiden Seiten davon die Unterscheidung zu Recht bestehen mag.

Schon die normale Histologie lehrt uns, daß eine strenge Trennung von Epithel und Mesenchym kaum möglich ist. *v. Ebner* spricht z. B. von dem „Vergeblichen des Bemühens einen fundamentalen Gegensatz zwischen Epithel und Bindegewebe“ feststellen zu wollen. Von den neueren Forschern äußerte sich *A. Thomas* (2) etwa im gleichen Sinne,

wenn er auf dem letzten Zellforscherkongreß sagte: „Es ist vielleicht nicht vollkommen zutreffend, wenn man behauptet, daß die Epithelien kennzeichnende und endgültige Strukturunterschiede oder auch spezielle histoblastische Potenzen besitzen.“ Auch der Versuch, den Begriff Epithel ausreichend zu definieren, schlägt fehl: Die Begrenzung der Bezeichnung Epithel auf die *Abkömmlinge des äußeren oder inneren Keimblattes* hat sich längst als unhaltbar herausgestellt: aus beiden können Zellen hervorgehen, die durchaus den Abkömmlingen des mittleren Keimblattes gleichen, ich erwähne nur die epithelialen Reticulumzellen des Thymus oder die epithelialen glatten Muskelfasern, die Mt. Andererseits gibt es genug vom mittleren Keimblatt abzuleitende Epithelien, wie z. B. die der Niere usw. Wollte man das *Epithel als Oberflächenbedeckung* definieren, so käme man sofort in Schwierigkeiten, wie man dann die Epithelzellen z. B. der Epithelkörperchen einreihen sollte. Noch am ehesten wird man einer Definition des Epithels zustimmen, die auf den gegenseitigen Beziehungen der Zellen zueinander ohne Rücksicht auf ihre Gestalt und Leistung aufgebaut ist: die Zellen liegen einander ohne Zwischenschaltung einer Grund- oder Zwischensubstanz an; in diesem Sinne spricht man ja von „*epitheliale Verband*“. Aber auch hier stellt sich sofort der Begriff „Endothel“ hindernd in den Weg. In der Gefäßintima und der Auskleidung der serösen Höhlen liegen ja Zellen ebenfalls unmittelbar einander an (das Vorhandensein einer Kittsubstanz ist bei so vielen Epithelien nachweisbar, daß es als Maßstab zur Abtrennung nicht dienen kann). Erfahrene Histologen wie *Schaffer* (1) haben sich deshalb mehrfach gegen den Ausdruck Endothel gewandt und ihn z. B. durch intimales Epithel (*Auerbach*) ersetzen wollen. Andererseits gibt es genug Epithelien, deren gegenseitige Berührungsfläche nur ganz gering ist und die zwischen sich einen flüssigkeitsgefüllten Hohlraum einschließen. Die Epithelien der Epidermis stehen freilich durch zahlreiche feinste Berührungspunkte in Form der Epithelfasern miteinander in Zusammenhang, welche die zwischen den einzelnen Zellen befindlichen Saftspalten überbrücken; aber schon bei den Schmelzepithelien sind die Berührungspunkte zwischen den sternförmig ausgezogenen Zellen nur mehr ganz spärliche. Ist schon aus diesen Gründen die Definition des Epithels von der gegenseitigen Lagebeziehungen der Zellen her schwierig, so ist die Sache noch dadurch mißlich, daß wir bei ihrer Anwendung immer zumindest 2 Zellen nötig haben, um sie als Epithelzellen zu erkennen. Eine einzelne Epithelzelle im Bindegewebe eingestreut, würde nicht als solche erkennbar sein! Man kann also nur *B. Fischer* beistimmen: „Der Begriff des Epithels ist inhaltsleer, wenn nicht zugleich Art und Entwicklungsstadium genau angegeben wird.“

So bleibt denn gewöhnlich für die Umgrenzung des Begriffes Epithel eigentlich nur etwas Negatives übrig: die Tatsache, daß *Epithelien nicht imstande sein sollen, diejenigen Grundsubstanzen zu liefern, welche wir gemeinhin von den Bindegewebszellen oder mesenchymalen Zellen ableiten.*

Aber auch das trifft nicht zu, wie z. B. die Beobachtungen v. *Ebners* am Chordaepithel gezeigt haben, welches sowohl Grundsubstanzen mit den für das Mesenchym kennzeichnenden Differenzierungsprodukten bilden oder aber ein geradezu epidermoides Aussehen annehmen kann. *Patzelt* hat im Epithel des menschlichen Pharynx Zellen beschrieben, die zwischen sich eine knorpelartige Grundsubstanz gebildet hatten. *Redslob* fand, daß sich im Inneren der Linse bei Verletzung ihrer Kapsel aber auch dann, wenn diese unverändert ist, Bindegewebe bilden kann. Seine Angaben sind inzwischen von *Thomas* (1) bestätigt worden. Eine Umwandlung des Schmelzepithels in Knorpelgewebe beschreibt *Parat* beim Meerschweinchen. Den überzeugendsten Beweis dafür, daß Epithelien auch versilberbare, sonst nur den mesenchymalen Zellen zukommende Fasern zu bilden vermögen, hat aber die Gewebeskultur erbracht. *André Thomas* (1) hat gezeigt, daß in Reinkulturen des Dottersackepithels Gitterfasern und kollagene Fasern entstehen. Seine Beobachtungen stimmen auf das beste mit Befunden von *Levi-Montalcini* und *Sacerdote* überein, die einen ähnlichen Vorgang in Reinkulturen des Irisepithels (19. Passage) und Amnionepithels beschrieben haben.

Wenn also schon unter normalen Umständen die Grenze zwischen Epithel und Mesenchym nicht streng zu ziehen ist, so darf es uns nicht wundern, wenn die Unterscheidung zwischen „epithelial“ und „mesenchymal“ bei der vielgestaltigen Wachstumsvorgängen einen Geschwulst ebenfalls nicht immer festzulegen ist. Daß mesenchymale, faserbildende Zellen unter Umständen in einer Geschwulst im epithelialen Verband auftreten, ist seit langem bekannt und hindert niemanden solche Tumoren zu den mesenchymalen zu rechnen, weil ja doch die faserbildende Fähigkeit der Zellen erwiesen ist, welche dem Epithel nicht zukommen soll. Aber ebenso wie wir die Fähigkeit zur Faser- und Grundsubstanzbildung normalerweise an Epithelzellen feststellen, so kann sie auch bei geschwulstmäßig gewucherten Epithelzellen auftreten. Als erster hat *Marchand* (1) das in den Speicheldrüsenmischtumoren zu findenden Knorpelgewebe als epithelial erkannt und die Mammamischtumoren zeigen in überzeugendster Weise wie Epithelzellen Faser- und Grundsubstanzen ausbilden. Es ist gar nicht notwendig solchen Knorpel als Pseudoknorpel zu bezeichnen, denn gestaltlich unterscheidet er sich oft in keiner Weise von „echtem“, d. h. mesenchymalen Knorpel; der einzige Unterschied liegt nur in den Ausgangszellen, die im Tumor Epithelzellen, im normalen Gewebe Mesenchymzellen waren.

Wenn wir aber zugeben — und dazu zwingen uns alle die angeführten Beobachtungen aus der normalen und pathologischen Histologie —, daß nicht nur das geschwulstmäßig gewucherte Mesenchym epitheliale, sondern auch das gewucherte Epithel mesenchymale Strukturen entwickeln kann, dann ist damit wenigstens in einem gewissen Gebiet und für gewisse Tumoren die Voraussetzung schwankend geworden, auf der unsere Geschwulsteinteilung beruht, daß nämlich die Formenkreise

beider Gewebsarten so streng zu trennen seien. Man kann also ebenso wenig aus der Abwesenheit der Faser- und Grundsubstanzbildung auf ein epitheliales, wie aus ihrer Anwesenheit auf ein mesenchymales Muttergewebe einer Geschwulst schließen und ihre epitheliale Herkunft ablehnen. Es trifft daher weder für das epitheliale noch für das mesenchymale Gewebe eines Tumors zu, daß mit der Feststellung seiner Anwesenheit der Ausgangspunkt des Tumors in Form mesenchymaler oder epithelialer Zellen gegeben ist.

Die strikte Anwendung dieses eben abgelehnten Grundsatzes, daß dem Epithel auch bei geschwulstmäßigem Wachstum die Fähigkeit zur Faser- und Grundsubstanzbildung abgehe, hat dazu geführt, daß man bei den sog. *Mischtumoren* bis zum Eingreifen *Marchands* diesen Geschwülsten zwei Muttergewebe zugrunde legen wollte: ein epitheliales und ein mesenchymales. In ganz ähnlicher Weise gilt dies auch für die *Carcino-Sarkome*. Auch bei ihnen mußte das Nebeneinander von karzinomatösen (epithelialen) und sarkomatösen (mesenchymalen) Geweben zunächst zu der Annahme führen, daß 2 Muttergewebe vorlägen. Allerdings wurde hier schon von vielen Seiten darauf hingewiesen, daß krebsiges Epithel spindelige Formen annehmen und sich sozusagen aufsplintern könne. Ein solcher Tumor ahmt dann stellenweise das Aussehen eines Sarkoms nach, behält aber doch den Grundtypus des Carcinoms bei. In diesem Sinne gebrauchte man daher die Bezeichnung „Carcinoma sarcomatodes“ (s. *Herzheimer*, *Saltykow* u. a.). *Saphir* und *Vass* meinen, daß auf solche Weise die meisten der bekannten Carcinosarkome erklärt werden könnten. Manchmal geht aber, wie ich an dem Beispiel des Carcinosarkoms der Mamma gezeigt zu haben glaube, die Nachahmung des mesenchymalen Baues durch geschwulstmäßig gewucherte Epithelzellen tatsächlich so weit, daß das Gewebsbild mit Recht als Carcinosarkom zu bezeichnen wäre. Unrichtig ist nur die Schlußfolgerung, die man aus dieser Benennung ziehen zu dürfen glaubte, daß der „sarkomatöse“ Anteil vom Mesenchym ausgegangen sein müsse. In diesem Sinn dürfte die Benennung Carcinosarkom nur in denjenigen seltenen Fällen gebraucht werden, bei welchen ein Carcinom und ein Sarkom einander gegenseitig durchwachsen. In Wirklichkeit liegt hier aber nicht *ein* einheitlicher Tumor, ein Carcinosarkom vor, sondern es handelt sich um zwei ursprünglich getrennte Geschwülste, ein Carcinom *und* ein Sarkom.

Es ist merkwürdig, daß man so lange am Begriff des Carcinosarkoms als einer Gewebсмischung festhalten zu müssen glaubte, da man doch ein gewissermaßen alltägliches Beispiel dafür hatte, daß aus einem epithelialen Tumor bei seinem weiteren Wachstum sarkomatöse Strukturen hervorgehen können: das Hypernephrom. Schon *Marchand* (2) weist darauf hin, daß dieser epitheliale Tumor gelegentlich spindelzellig wachsen könne und betont anschließend, „daß das mikroskopische Bild des Spindelzellensarkoms noch nicht ohne weiteres eine Entstehung aus epithelialen Zellen ausschließt“.

In den bisher angeführten Tumoren war der Beweis ihrer epithelialen Abstammung immer noch dadurch zu erbringen, daß sie neben Gebieten von ausgesprochen mesenchymalem Aussehen doch auch Zellverbände enthielten, die in Form und Leistung so ausgesprochen an die normalen epithelialen Zellen erinnerten, daß es — wie oben ausgeführt — gekünstelt erschiene, wollte man sie nicht von diesen Geweben ableiten. Derartige epitheliale Zellverbände dienen uns also gewissermaßen als nicht zu übersehender Hinweis auf die wirkliche Abkunft dieser Geschwülste. Da solche hinweisende Zellverbände manchmal recht spärlich vorhanden sind, müssen wir die Möglichkeit ins Auge fassen, daß sie gelegentlich einmal ganz fehlen könnten. Ein derartiger Tumor würde also auch bei genauester Untersuchung gestaltlich als ein reines Myxom, Fibrom, Chondrom usw. bzw. Sarkom zu bezeichnen sein. Es wäre aber irrig, wenn man aus diesem Gewebsbild auf seine mesenchymale Abstammung schließen wollte (s. o. *Marchand*). In diesem Sinn sind höchstwahrscheinlich die Myxome und Chondrome der menschlichen Parotis als vom Epithel ausgehende Geschwülste aufzufassen (s. auch den Fall von *Lecène*, S. 202). Bei den Sarkomen verfügen wir diesbezüglich über ein seit langem bekanntes Beispiel aus der Tierpathologie (*Ehrlich*, *Apolant*): In manchen Carcinomen der Mäusemamme entwickeln sich sarkomatöse Strukturen, so daß also zunächst das Gewebsbild des Carcinosarkoms entsteht. Dann verschwinden die epithelialen Anteile immer mehr bis schließlich ein reines Sarkom vorliegt. Die übliche Erklärung dieses Vorganges ist die, daß das mesenchymale Stroma des Carcinoms unter dem Einfluß des Geschwulstepithels selbständig zu wuchern begann und den epithelialen Anteil immer mehr unterdrückte. Solange man sich nicht mit dem Gedanken vertraut gemacht hat, daß auch Epithelien fasern- und grundsubstanzbildende Fähigkeiten haben, wird man zwangsläufig zu dieser Auffassung kommen müssen. In Verfolgung der hier dargelegten Gedankengänge wird man es aber als ebenso möglich oder sogar als wahrscheinlich bezeichnen, daß auch der sarkomatöse Anteil oder das schließlich allein vorhandene Sarkom epithelialen Ursprungs ist. „Das Auftreten von sog. Sarkom bei Carcinomübertragung ist nichts anderes als das Auftreten einer anderen Wachstumsform der gleichen Geschwulstzellart“ (*B. Fischer*). Uns scheint also erwiesen zu sein, daß es Myxome, Chondrome und Fibrome, ja auch Sarkome epithelialen Ursprungs geben kann und auch wirklich gibt.

Andererseits wird es keines Beweises mehr bedürfen, daß Tumoren mesenchymalen Ursprungs vorkommen, welche zum Teil epithelialen Gewebsaufbau aufweisen, wie manche Meningeome oder das sog. Synoviom. Auch hier wird die weitere Verfolgung dieses Gedankens zu dem Schlusse führen müssen, daß auch rein epithelial gebaute Geschwülste, sei sie nun gutartig (Adenome) oder bösartig (Carcinome) einmal mesenchymaler Herkunft sein könnten. Solche Gedanken sind ja immer wieder,

allerdings von anderen Voraussetzungen ausgehend, geäußert worden (*Bostroem, Müller*).

Dem in den strengen Abgrenzungen der alten Schule aufgewachsenen Pathologen, der diesen, wie ich glaube, hinreichend durch Beispiele belegten Gedankengängen bisher gefolgt ist, wird es wie *Palltauf* seinerzeit anlässlich der Mitteilung *Marchands* (1) über den epithelialen Knorpel in den sog. Mischgeschwülsten der Parotis schwer fallen, sich in die neuen Vorstellungen hineinzufinden, oder er wird, wenn er sich überzeugen ließ, vielleicht geneigt sein, mit den schwankend gewordenen alten Grenzen die überkommene Einteilung überhaupt fallen zu lassen. So soll z. B. *Orth* als *Lewin* derartige Gedankengänge einmal vortrug, geäußert haben (*Lewin*), man müßte die ganze Histologie von vorn anfangen, wenn man eine Umwandlung von Carcinom in Sarkom zuließe. Ich möchte nicht so weit gehen. Daß sich die bisherige Einteilung der Geschwülste so lange gehalten und in ihrer praktischen Anwendung durch den behandelnden Arzt so gut bewährt hat, zeigt schon, daß in ihr ein wahrer Kern steckt. Unsere Ausführungen galten ja auch nicht den vielen epithelialen und mesenchymalen Tumoren die in Entstehung, Gestalt und Leistung durch unzählige Untersuchungen in ihrer Stellung befestigt sind. Sie zielten nur darauf ab, das Grenzgebiet, den „Grenzstreifen“ näher zu beleuchten und zu zeigen, daß es in gewissen Organen Geschwülste gibt, die sich nicht ohne weiteres in unsere Einteilung fügen, sondern aus mehreren Ursachen an der Grenze stehen. Den Kreis solcher Geschwülste weiter auszudehnen als es hier geschehen ist, wird nur auf Grund sorgfältigster histogenetischer Untersuchungen möglich sein. Immerhin mögen diese Ausführungen uns ins Bewußtsein rufen, daß auch unsere so fest gefügt scheinende Einteilung der Geschwülste ein Kind menschlichen Denkens ist, unvollkommen wie viele andere der Vielfalt der Natur gegenüber.

Zusammenfassung.

Die Myothelien (myo-epithelialen Elemente) nehmen unter allen übrigen Zellen des Körpers insofern eine Sonderstellung ein, als sie Epithelzellen sind, gestaltlich aber bis in alle Einzelheiten glatten Muskelfasern gleichen. Solche Mt. kommen in Schweißdrüsen und in der Mamma an kleinen Ausführungsgängen, sowie in den schweißdrüsenähnlichen Gängen bei der Mastopathia cystica vor. Auch die sog. Korbzellen der Mundspeicheldrüsen und der Mammadrüsenbläschen sind ihnen zuzurechnen.

Bei älteren Frauen findet sich häufig eine *alleinige Wucherung der Myothelien*. Sie buchten dabei das versilberbare Grundhäutchen der kleinen Ausführungsgänge gegen das Stroma vor, so daß es im Querschnitt eine eigenartige Rosettenform annimmt.

Nicht so häufig sind *Wucherungen, die aus Epithel und Mt. gemeinsam aufgebaut sind*. Sie bilden zumeist *umschriebene Zellhaufen* um einen kleineren, zentral gelegenen Ausführungsgang. Hier läßt sich

ebenfalls zeigen, daß alle gewucherten Zellen innerhalb des ausgebuchteten Grundhäutchens liegen, welches durch septenartige Vorsprünge die Zellmasse in einzelne Fächer abteilt. Sklerosierung eines solchen Herdes ist möglich.

Selten sind *umfangreiche epi-myotheliale Wucherungen*. Um einen kleinen, zentral gelegenen Ausführungsgang bildet sich ein dichtes Gewirr von Epi- und Myothelien, aus dem gegen die Umgebung einzelne epitheliale Gänge ausstrahlen. Diese Veränderung kann herdförmig in der Umgrenzung eines sonst normal gebauten Ausführungsganges auftreten, aber ihn auch ganz umhüllen.

Manchmal nehmen die Mt. in ausgedehntem Maße am Aufbau von *Papillomen* teil, die in die Milchgänge vorragen. Da alle diese Wucherungsformen oft gemeinsam und nebeneinander im Rahmen einer Mastopathie vorkommen, ist die Gefahr der *Verwechslung mit Krebs* groß.

In *Fibroadenomen der Mamma* sind Mt. nur selten anzutreffen. Sie bilden dann eine ziemlich mächtige Umhüllung der epithelialen Spalten und Gänge und strahlen, vom Grundhäutchen eingehüllt, in das lockere Stroma aus.

Nur in einem einzigen Fall war in einer Brustdrüse neben zahlreichen kleinen, typischen Fibroadenomen eine im Zentrum *fast ganz aus Mt. aufgebaute Zellwucherung* festzustellen.

In manchen Adenomformen der Mamma kommen Mt. reichlich vor. Es handelt sich dabei um die sog. *reinen Adenome*, welche den Bau von Schweißdrüsen nachahmen.

An den sog. *Mischtumoren der Hundemamma* läßt sich in Bestätigung der Angaben von *Peyron* zeigen, daß zwischen den gewucherten Mt. sowohl schleimige wie knorpelige Grundsubstanz und sogar Gitter- und kollagene Fasern auftreten. Die Mt. ahmen also hier nicht bloß den Bau der mesenchymalen glatten Muskelfasern, sondern das Mesenchym überhaupt nach. Manche bisher rätselhafte Geschwülste lassen sich nach diesen Erkenntnissen leichter verstehen.

Auch in bösartigen Tumoren kommen Zellen vor, die den Mt. an die Seite zu stellen sind, und zwar im *Carcinosarkom* der Mamma. Die Färbbarkeit sowie der feinere Bau der „sarkomatösen“ Spindelzellen stimmt durchaus mit den Myothelien überein. Das Carcinosarkom wäre also — wenigstens in der Mamma — ein Tumor, der seiner Abstammung nach als rein epithelial, dem Gewebsbild nach als teils mesenchymal, teils epithelial zu bezeichnen wäre. Es liegt nahe, die Umwandlung von Carcinom zu Sarkom, welche in manchen Mäusetumoren, teils sofort, teils im Laufe der Überimpfung auftritt, auf ähnliche Weise zu erklären. Wie viele der in den übrigen Organen beschriebenen Carcinosarkome derselben Deutung zugänglich sind wie das Carcinosarkom der Mamma, bleibt einstweilen dahingestellt.

Grundsätzlich wichtig erscheint die Feststellung, daß die *Unterscheidung zwischen Epithel und Mesenchym*, auf der ja die Geschwulsteinteilung hauptsächlich fußt, keine durchaus scharfe ist, da auch epitheliale Zellen unter Umständen die Fähigkeit zu Faser- und Grundsubstanzbildung aufweisen können.

Schrifttum.

- Abramow: Zbl. Path. **12**, 926 (1901). — Apolant: Verh. dtsh. path. Ges. **1908**, 3. — Auler u. Wernicke: Z. Krebsforsch. **35**, 1 (1932). — Bauer, K.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **35**, 362 (1934). — Bertkau: Anat. Anz. **30**, 161 (1907). — Billroth: Virchows Arch. **28**, 52 (1860). — Bostroem: Der Krebs des Menschen. Eine morphogenetische Untersuchung. Leipzig: Georg Thieme 1928. — Boueck: Zit. nach Pitschugin [an der von Pitschugin angegebenen Stelle: Arch. Tierheilk. **32** (1906) nicht auffindbar]. — Brouha: Arch. de Biol. belg. **21** (1905). — Chalatow: Virchows Arch. **209**, 22 (1912). — Dieckmann: Virchows Arch. **256**, 322 (1925). — Drasch: Arch. Anat., Phys. Abt. **1889**, 96. — Dreyfus: Virchows Arch. **113**, 535 (1888). — Durante et Roulland: Gynékologie **20**, 389 (1921). — Ehrlich u. Apolant: Berl. klin. Wschr. **1907** II. 1399. — Fischer, B.: Verh. dtsh. path. Ges. **20**, 334 (1925). — Frei: Milchdrüse. In Joest: Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere, Bd. 4. 1925. — Gaudier, Grandclaude et Lambret: Ann. d'Anat. path. **8**, 68 (1931). — Grynfeltt et Aimes: Bull. Assoc. franç. Étude Cancer **11**, 91 (1922). — Günther: Virchows Arch. **300**, 449 (1937). — Hamperl: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **27**, 1 (1931). — Herzog: Arch. mikrosk. Anat. **60** (1902). — Herzheimer: Verh. dtsh. path. Ges. **1908**, 67. — Holzlöhner u. Seelich: Klin. Wschr. **1938** I, 69. — Kaufmann: Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 2, 1922. — Krompecher (1): Beitr. path. Anat. **62**, 403 (1916). — Krompecher (2): Virchows Arch. **250**, 495 (1924). — Kuru: Dtsch. Z. Chir. **98**, 415 (1909). — Langhans: Virchows Arch. **58**, 132 (1873). — Lercène: Revue de Chir. **33**, 434 (1906). — Levi-Montalcini e Sacerdote: Arch. ital. Anat. **40**, 37 (1938). — Lewin, C.: Verh. dtsh. path. Ges. **1908**, 50. — Marchand (1): Diskussion zum Vortrag Lewin. Verh. dtsh. path. Ges. **1908**. — Marchand (2): 82. Verslg. dtsh. Naturforscher u. Ärzte 1910. — Masson: Tumeurs. Maloine. Paris 1923. — Maurer: Grundzüge der vergleichenden Gewebelehre. Leipzig: E. Reinecke 1915. — Maximow: Virchows Arch. **256**, 813 (1925). — Müller: Verh. dtsh. path. Ges. **1928**, 319. — Nieberle: Z. Krebsforsch. **39**, 113 (1933). — Nussbaum: Gräfe-Sämischs Entwicklungsgeschichte des menschlichen Auges. Bd. I/2. 1900. — Pullaruf: Diskussion zu Marchand 82. Verslg. Dtsch. Naturforscher u. Ärzte, 1910. — Parat: C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 1286 (1925). — Patzelt: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **3**, 109 (1925). — Peyron (1): Bull. Assoc. franç. Étude Cancer **13**, 349 (1924). — Peyron, Corsy et Surmont (2): Bull. Assoc. franç. Étude Cancer **15**, 21 (1926). — Pitschugin: Virchows Arch. **280**, 136 (1931). — Redslob: Ann. d'Anat. path. **3**, 823 (1926). — Reinecke: Zbl. Gynäk. **55**, 213 (1931). — Richter: Virchows Arch. **287**, 277 (1933). — Saltykow: Verh. dtsh. path. Ges. **17**, 351 (1914). — Saphir u. Fass: Amer. J. Cancer **33**, 331 (1938). — Schaffer (1): Erg. Anat. **23**, 501 (1921). — Schaffer (2): Das Epithelgewebe. v. Möllendorffs Handbuch Bd. II/1, 1927. — Schmidt: Virchows Arch. **291**, 491 (1933). — Schultz-Brauns: Henke-Lubarsch. Bd. 7/2. 1933. — Schultz, A.: Henke-Lubarsch, Bd. 7/2. 1933. — Schauder: Dtsch. Z. Chir. **205**, 58 (1927). — Semb: Acta chir. skand. (Stockh.) **64**, Supl. 10 (1923). — Surmont: Bull. Assoc. franç. Études Cancer **14**, 519 (1925). — Thomas, André: (1) Ann. des Sci. natur. XI. s. **1**, 209 (1938). — (2): Arch. exper. Zellforsch. **22**, 15 (1939). — Waele: Diss. Zürich 1913 (zit. nach Kaufmann). — Zimmermann: v. Möllendorffs, Handbuch Bd. 5/1. 1927.