

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Leipzig
(Direktor: Prof. Dr. HEINRICH BREDT).

Über Gewebsreaktionen der menschlichen Brustdrüse bei Leukämien.

Von

GERHARD SEIFERT.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 14. Januar 1952.)

I. Einleitung.

Einige Gewebe des menschlichen Organismus bewahren sich über lange Perioden des Lebens hinweg eine besondere Jugendlichkeit und Reaktionsbreite, die sie befähigt, bei bestimmten Anforderungen und Belastungen eine erstaunliche Wandlungsfähigkeit und Anpassung an den Tag zu legen. Als charakteristische Beispiele solcher multipotenter Gewebstypen seien in diesem Zusammenhang das Endometrium und die Brustdrüse mit ihren cyclischen Veränderungen hervorgehoben. Es ist an diesen gestaltlichen Umwandlungen jedoch nicht nur der epitheliale, drüsige Anteil, sondern in gleichem Maße auch das mesenchymale „Stützgerüst“ beteiligt.

Im Rahmen dieser Arbeit soll nun der Frage nachgegangen werden, ob auch dem gegliederten Bindegewebskörper der menschlichen Brustdrüse eine solche Polyvalenz und Aktivität innewohnt, die sich über die physiologische Schwankungsbreite im Lebensablauf hinaus auch bei anderen Krankheitsprozessen dokumentiert. Wir wählten dabei als Untersuchungsobjekt die Mammaveränderungen bei Leukämien, einmal, weil bei einer solchen generalisierten Systemerkrankung die Mitreaktion eines noch pluripotenten Gewebes erwartet werden könnte, zum anderen, weil zwar tumorartige bereits makroskopisch auffällige Mammaveränderungen bei Leukämien beschrieben worden sind, nicht dagegen systematische histologische Untersuchungen an makroskopisch unauffälligen Brustdrüsen im Hinblick auf obige Fragestellung. Zugleich scheint uns von dieser Seite her ein kleiner Beitrag zur Frage der extramedullären Myelopose bei Leukämien möglich zu sein.

Die Brustdrüse entwickelt sich phylogenetisch aus Schweißdrüsen. Während wir den epithelialen Anteil der Mamma im weiteren Verlauf unserer Untersuchungen weitgehend unberücksichtigt lassen wollen, möchten wir vor allem den bindegewebigen Anteil besonders herausstellen. Wir unterscheiden bekanntlich in der menschlichen Mamma zwei Arten von Bindegewebe, einmal das eigentliche Stroma- und Stützgewebe der Drüse, das sich aus derbfaserigem, kernarmen, von Fett-

gewebe durchzogenem Bindegewebe zusammensetzt, zum anderen das lockere Fasergewebe in unmittelbarer Nachbarschaft der einzelnen Drüsen und Milchgänge, das wegen seiner engen räumlichen Beziehungen zur Drüse auch als „Mantelgewebe“ (BERKA) bezeichnet wird und im Mittelpunkt unserer Betrachtungen stehen soll. Diese Differenzierung tritt schon in früher Embryonalzeit ein (BROUHA, THÖLEN) und bewahrt ihren Eigencharakter im Verlauf der „Biorheuse“ und bei zahlreichen Erkrankungen.

Im Mantelgewebe der Milchdrüse des Neugeborenen beschreibt Gg. B. GRUBER extramedulläre Blutbildungsherde mit „lymphocytenähnlichen Elementen, dunkelkernigen Zellen mit teils basophilem, teils deutlich hämoglobinhaltigem Protoplasma (also Erythroblasten), größere rundkernige Zellen, die positive Oxydasereaktion geben und zumeist eosinophile Granula enthalten (also Myelocyten), dann Übergänge zu Leukocyten, Mastzellen, Histiocyten und Riesenzellen ähnlich den Knochenmarksriesenzellen“. Die Zellansammlungen stammen nach GRUBER nicht aus dem Blut oder den Lymphgefäßen, sondern sind größtenteils aus adventitiellen Gefäßwandzellen gebildet; diese extramedulläre Blutbildung beim Fetus, die GRUBER durch nervale Faktoren infolge hormonaler Blutreize deutet, verschwindet bald nach der Geburt.

Im Kindesalter und der Reifezeit verändert sich das Mantelgewebe ebenso lebhaft wie die epithelialen Drüsen und zeichnet sich gegenüber dem Stroma-gewebe durch seine lockere und gefäßreichere Beschaffenheit sowie durch seinen Zellgehalt aus, wobei kleine und große Lymphocyten, Plasma- und Mastzellen vorherrschen, dagegen polymorphkernige und eosinophile Leukocyten fehlen (GRUBER, BERKA). Hingewiesen sei auch auf die Brustdrüsenschwellung bei männlichen Jugendlichen zwischen 10 und 20 Jahren (Pubertätsmakromastie nach SCHMIDT-VOIGT), die histologisch durch Hypertrophie des Drüsengewebes mit Verzweigung der Milchgänge und deutliche Bindegewebsvermehrung charakterisiert ist und auf hormonale Einwirkung zurückgeführt wird.

Während des menstruellen Cyclus soll sich nach ROSENBURG das Mantelgewebe im Postmenstruum zum Teil hyalin umwandeln, um dann im Intervall und Prämenstruum lockerer und zellreicher zu werden. DIECKMANN sieht in einer Quellung im Prämenstruum und einer Entquellung und Verdichtung im Menstruum und Postmenstruum das Wesen cyclischer Wandlungen des Mantelgewebes. Ähnliche cyclische, im Zeitpunkt untereinander differierende Veränderungen beschrieben ERNST, LITTE, KNIBBE, MOSKOWCZ u. a.

In Schwangerschaft, Wochenbett, sowie Lactationsperiode (BERKA, GRUBER u. a.) vollziehen sich ebenfalls Umbildungsvorgänge im Mantelgewebe teils proliferativer Art mit beträchtlicher Zellvermehrung (Lymphocyten, Plasmazellen, Bindegewebzellen, Histiocyten, Mastzellen, Eosinophile), teils resorptiver Art, die sich später wieder zurückbilden. LETTERER weist dabei auf das enge Zusammenspiel von Stroma und Epithel hin und steht auf dem Standpunkt, „daß die führende Rolle bei allen durch Lebensalter und sexualcyclische Umwandlungen bedingten Veränderungen dem lockeren feinfaserigen, reich capillarisierten Bindegewebe kommt, erst in sekundärer Weise dem Epithel“.

Den Veränderungen des Mantelgewebes bei der sog. Gynäkomastie ist von zahlreichen Untersuchern besondere Beachtung geschenkt worden, wobei wir im Rahmen dieser Arbeit nicht auf die unterschiedliche und etwas umstrittene Definition der Gynäkomastie eingehen wollen (NORDMANN, WEBER, WEITZ, WÄTJEN, RIETSCHEL-SCHULTZE-Jena u. a.). Das Mantelgewebe hebt sich bei diesen Krankheitsformen durch seine lockere Beschaffenheit und Zelleinstreuung deutlich von

dem übrigen kernarmen Bindegewebe ab. BREDT hebt besonders die Quellungserscheinungen sowie den Capillar- und Zellreichtum hervor und räumt dem Epithel den formbestimmenden Anteil ein, während die Bindegewebswucherung vom Epithel hier induziert sei. Aus der Fülle der Arbeiten über das Gynäkomastieproblem (MOSKOWICZ, BERGONZI, KUHNKE, STIEVE und STIEDA, BÖHMKE und BIRKLE u. a.) sei noch auf die Beschreibung von BÜSING hingewiesen, der den Formenreichtum der Zellinfiltrate näher schildert („Fibroplasten, Gewebswanderzellen, Plasmazellen, Lymphocyten, selten Leukocyten, sowie vereinzelt große phagocytierende Zellen mit vermutlich lipoiden Stoffkörnchen“).

Über Mammaveränderungen bei Systemerkrankungen der blutbildenden Organe sowie der Lymphogranulomatose liegen nur wenige Untersuchungen vor. Sehen wir dabei von dem örtlichen geschwulstartigen Lymphogranulom ab, das für unsere Fragestellung keine besondere Bedeutung besitzt, so ergibt sich als bemerkenswerte Feststellung, daß nach A. SCHULTZ eine Beteiligung der Brustdrüse bei generalisierten Lymphogranulomatosen nicht allzu selten zu sein scheint.

A. SCHULTZ beschreibt dabei zwei eigene Fälle (27 und 23 Jahre alte Frau), die makroskopisch an den Brustdrüsen keine Besonderheiten erkennen ließen, dagegen histologisch im ersten Falle herdförmige Zellinfiltrate aufzeigten mit fibroblastenähnlichen Zellen, Lymphocyten, STERNBERGSchen Riesenzellen sowie eosinophilen Leukocyten; im Bereich dieser herdförmigen Veränderungen waren die Milchläppchen zum Teil nur andeutungsweise zu erkennen, zum Teil fanden sich gut erhaltene Milchläppchen mit reichlicher Einstreuung von Lymphocyten und eosinophilen Leukocyten im Mantelgewebe. Auch im 2. Falle bestanden Zellinfiltrate um die Milchgänge, sowie im interlobulären Bindegewebe und in den Milchläppchen, wobei als Ausgangspunkt der zelligen Wucherungen die Milchläppchen angenommen werden.

Systematische Untersuchungen der Mammae bei Leukämien liegen bisher nicht vor. Nach der Zusammenstellung von O. SCHULTZ-BRAUNS (dort auch ausführliche Literatur) war der Anlaß zur Untersuchung der Brustdrüsen eine bereits makroskopisch auffällige tumorartige Vergrößerung derselben, wobei es sich meist um lymphatische, seltener um myeloische Leukämien, in einigen Fällen auch um Chloroleukämien, sowie Lymphosarkomatosen gehandelt hatte.

PEASE und McDONALD fanden in exstirpierten Mammae lymphoblastische Infiltrate im Sinne eines Lymphosarkoms, einer Lymphogranulomatose und einer lymphatischen Leukämie, wobei in der Mehrzahl der Fälle die klinischen Symptome auf einen lymphoblastischen Prozeß hingewiesen hatten und nur bei einer kleineren Gruppe (darunter ein Lymphosarkom der Mamma) die Diagnose erst histologisch gestellt worden war. HARAM beschreibt eine subleukämische Lymphadenose, bei der außer der Milz nur beide Mammae mit regionären Drüsen tumorartig befallen waren, weshalb APRITZ diesen Fall als Beispiel eines frühen Stadiums einer „Lymphosarkomzellenleukämie“ auffaßt. GERŠANOVIČ-PALEES weist auf eine blastomatöse Form der myeloblastischen Leukose bei einer 36 Jahre alten Frau im Puerperium hin, bei der beide fast mannskopfgroßen Brustdrüsen mit myeloblastischen Infiltraten durchsetzt waren, die sich tumorös auch in Leber, Knochen und Schilddrüse fanden. O. SCHULTZ-BRAUNS bildet im Rahmen seines Handbuchbeitrages eine

Brustdrüse bei einer tumorartigen lymphatischen Leukämie ab, in der man pericanalikuläre Infiltrate um die Milchgänge sowie interstitielle Zellherde im Stützgerüst erkennen kann.

II. Material und Methode.

Die vorliegenden Untersuchungen basieren auf dem Sektionsmaterial des hiesigen Institutes vorwiegend der Jahre 1950 und 1951. Ausgewertet wurden 33 Fälle von leukämischen und verwandten Systemerkrankungen. Außerdem zogen wir als Vergleichsmaterial etwa 100 menschliche Brustdrüsen heran, die aus dem laufenden Sektionsgut von allen Altersklassen entnommen worden waren, um auf diese Weise einen Gradmesser für den unter physiologischen Verhältnissen nach Alter und Geschlecht stark schwankenden Zellgehalt des Mammagewebes zu haben. Die klinischen Daten zogen wir nur insoweit mit heran, als sie für unsere Fragestellung von Bedeutung schienen¹, von den pathologisch-anatomischen Befunden teilen wir ebenfalls nur die wichtigsten Ergebnisse zur Vervollständigung des Gesamtbildes mit².

Von jedem Fall wurden beide Brustdrüsen in 10%igem Formalin bzw. Alkohol fixiert und anschließend quer beiderseits der Mamille eingeschnitten. Die erhaltenen Stücke wurden in Paraffin eingebettet und nach H.E., van Gieson, Pap, Ealstica-van Gieson und Pappenheim gefärbt. Die übrigen Organe (Leber, Milz, Knochenmark, Lymphknoten usw.) wurden in gleicher Weise bearbeitet, auf die Wiedergabe der dort erhobenen Untersuchungsbefunde wurde jedoch im Rahmen dieser Arbeit verzichtet. Wir achteten auch auf Seitenunterschiede zwischen rechter und linker Brustdrüse, konnten jedoch hier, abgesehen von Fall 1 unserer Tabelle, keine wesentlichen Abweichungen hinsichtlich der geweblichen Reaktion feststellen.

III. Eigene Befunde.

In einer tabellarischen Übersicht (s. Tabelle 1) haben wir unsere Fälle zusammengestellt und als Einteilungsschema die einzelnen Formen leukämischer Erkrankungen (Myelosen, Lymphadenosen, tumorartige Grenzfälle und leukämoide Reaktionen) gewählt, um auf diese Weise das unterschiedliche Vorkommen von Blutzellherden bei diesen Krankheitsgruppen zu verdeutlichen. Es wurden in der Tabelle nur die vom normalen Zellbild durch ihre Lagerung, Struktur, Intensität und Zellform abweichenden spezifischen Blutzellherde eingetragen, während die physiologischen, mit dem Alter an Stärke abnehmenden Zelleinstreuungen in der Mamma unberücksichtigt blieben.

¹ Für die freundliche Überlassung der Krankengeschichten aus der Medizinischen Universitätsklinik, Universitäts-Kinderklinik und Medizinischen Poliklinik danken wir den Herren Prof. Dr. BÜRGER, Prof. Dr. PEIPER und Prof. Dr. BOENHEIM herzlich.

² Das ausführliche Beweismaterial kann im Pathologischen Institut der Universität Leipzig eingesehen werden.

Bei der Einordnung unserer Fälle in den Formenkreis der leukämischen Erkrankungen folgten wir der üblichen Nomenklatur (APITZ, NAEGELE u. a.). Die am Schluß der Tabelle aufgeführten „leukämoiden Reaktionen“ (WIENBECK u. a.) wurden deshalb mit herangezogen, um auf den Unterschied zwischen echten Leukämien und reaktiven Hyperplasien auch bei den Gewebsreaktionen der Mamma hinzuweisen.

Da in den von uns untersuchten Brustdrüsen bei dieser Krankheitsgruppe keine Blutzellherde aufzufinden waren, soll der Fragenkomplex

Tabelle 1.

Fall Nr.	Alter in Jahren	Ge- schlecht	Diagnose	Blutzellherde im	
				Mantel- gewebe	interstitielle Stützgewebe
1	1/4	♂	Akute leukämische Myelose	× × ×	× ×
2	15	♀	desgl.	×	—
3	17	♀	„	×	×
4	23	♂	„	× ×	× ×
5	30	♀	„	× × ×	×
6	37	♂	„	(×)	(×)
7	47	♂	„	(×)	(×)
8	52	♀	„	—	—
9	56	♂	„	× ×	(×)
10	61	♂	„	× ×	× ×
11	20	♂	Chronische leukämische Myelose	—	—
12	30	♀	desgl.	× ×	—
13	38	♂	„	(×)	(×)
14	58	♀	„	×	(×)
15	3/4	♂	Chronische leukämische Lymphadenose	—	—
16	52	♂	Chronische aleukämische Lymphadenose	—	—
17	60	♂	Chronische leukämische Lymphadenose	—	—
18	60	♂	desgl.	×	×
19	61	♂	„	×	×
20	61	♂	„	—	—
21	68	♂	Chronische aleukämische Lymphadenose	(×)	×
22	70	♂	Chronische leukämische Lymphadenose	—	—
23	70	♂	desgl.	—	—
24	72	♂	„	—	—
25	23	♀	Sarkomatöse Leukoblastose	× × × ×	×
26	60	♂	Chronische Myelose mit sarkomatöser Entartung	—	—
27	45	♂	Lymphosarkomatose	(×)	×
28	72	♀	Leukämische Reticulosarkomatose	× ×	×
29	21/2	♂	Leukämische Reaktionen	—	—
30	81/2	♀	desgl.	—	—
31	21	♂	„	—	—
32	22	♂	„	—	—
33	42	♂	„	—	—

Geringe myeloische Metaplasie (×); deutliche myeloische Metaplasie ×; starke myeloische Metaplasie × ×; sehr starke myeloische Metaplasie × × × und × × × ×.

der „leukämoiden Reaktionen“ im weiteren Gang unserer Erörterungen nicht mehr berücksichtigt werden. Als „tumorartige Grenzfälle“ faßten wir eine Reihe von Hämoblastosen zusammen, um die Mammaveränderungen hierbei von denen der echten Leukämien abzugrenzen. Dagegen soll im Rahmen dieser Arbeit auf eine eingehende Erörterung dieser selteneren Krankheitsformen verzichtet werden. Bezüglich der Einordnung der leukämischen Reticulosarkomatose verweisen wir auf die Arbeiten von RÖSSLE.

Im folgenden wollen wir das Wesen dieser Blutzellherde in der Mamma an Hand einiger charakteristischer Fälle näher erörtern und schildern.

1. Besondere Einzelfälle akuter und chronischer Myelosen.

a) Fall 1 der Tabelle.

Der *Krankengeschichte* der Universitäts-Kinderklinik ist zu entnehmen, daß der bei der Sektion 4060 g schwere und $2\frac{1}{2}$ Monate alte männliche Säugling ein Geburtsgewicht von 4000 g gehabt und seit der Geburt immer eine auffallend blasse Hautfarbe aufgewiesen hatte. Das Kind wurde anfangs voll gestillt, erhielt später eine Zwiemilchernährung und kam am Ende des 2. Lebensmonates mit „blauen Hautflecken“ und starker Hautblässe in die Klinik. Das Blutbild zeigte bei der Aufnahme eine hochgradige Leukocytose von 265000 Zellen. Im peripheren Blutausstrich fanden sich bis zu 95% kleine Zellen, die im Sternalmark ebenfalls mit 75% vertreten waren und als Mikromyeloblasten gedeutet wurden. Wegen der hohen Temperaturen erhielt das Kind zunächst Penicillin, später $2 \times$ je 50 γ N-Lost sowie Bluttransfusionen, worauf die Leukocyten bis auf 43000 Zellen abstürzten. Nach vorübergehender scheinbarer Besserung trat unter erneutem Temperaturanstieg eine rapide Verschlechterung und unaufhaltbarer Verfall ein.

Die *Sektion* ergab eine akute Myelose mit Überwiegen blutstammzellartiger großrundkerniger Zellformen sowie zahlreichen, wahrscheinlich auf die N-Lostbehandlung zurückzuführenden Kerntrümmern und Kernpyknosen im Bereich der Infiltrate, die im Knochenmark, Leber, Milz, Nieren, Darm, Lymphknoten und Pankreas nachweisbar waren.

An den *Mammae* zeigten sich schon makroskopisch auffällige Unterschiede zwischen rechter und linker Seite.

Rechte Brustdrüse (s. Abb. 1): Etwa linsengroßes, weiches, etwas vorspringendes, auf der Schnittfläche grauweiß gefärbtes Gebilde. Mikroskopisch: Die Milchgänge weisen zum Teil deutliche cystische Erweiterungen auf und werden von einem ein- bis zweischichtigen kubisch-zylindrischen Epithelsaum begrenzt. Im Lumen der Drüsenräume liegen an vielen Stellen im H.-E.-Schnitt rosig angefärbte wabige, von Fetttröpfchen durchsetzte eiweißhaltige Sekretmassen sowie vereinzelte abgestoßene Epithelkerne. Das gesamte übrige Schnittbild wird von dichten Zellansammlungen beherrscht, die vornehmlich im Mantelgewebe lokalisiert sind und dort auch ihre stärkste Intensität erreichen, jedoch niemals zerstörend in die Drüsenepithelien einwachsen. Die Umgebung

einzelner größerer Gefäße am Rande der Mamma ist frei von Zellherden, dagegen finden sich auch im interstitiellen Stützgerüst der Mamma zahlreiche Zellinfiltrate, die jedoch schwächer als die Mantelgewebszellherde erscheinen und vielfach so lokalisiert sind, daß sie dem Mantelgewebe benachbart liegen und sich von dort aus entwickelt zu haben scheinen. Im übrigen ist das interstitielle Gewebe von uncharakteristischen Fibrocyten und Gewebswanderzellen durchsetzt sowie von einigen

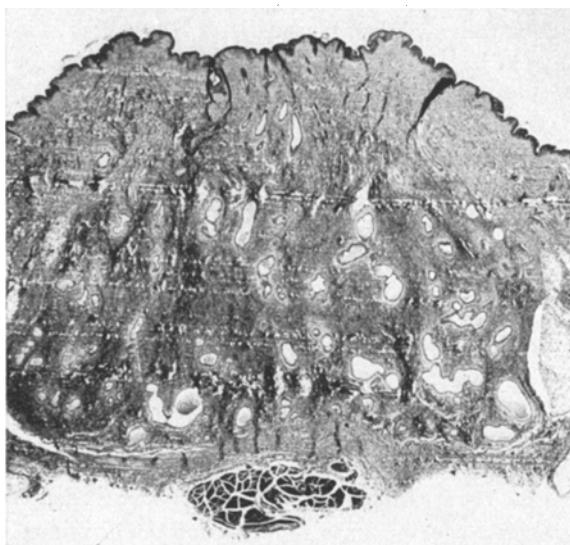


Abb. 1. Rechte Brustdrüse eines 3 Monate alten Säuglings mit akuter Myelose. Erweiterte Milchgänge, dichte Durchsetzung des Mantelgewebes und Stützgerüstes mit Blutzellherden. Muskulatur und angrenzendes Bindegewebe frei von Infiltraten. Fall 1 der Tabelle. Färbung H.-E. Vergr. 10:1.

capillären, mit homogenroter Masse gefüllten Spalträumen, die stellenweise endothelartige Begrenzung erkennen lassen und als Lymphbahnen anzusehen sind. Das an die Brustdrüse angrenzende tiefere Bindegewebe und die Muskulatur weist keine blutzelligen Herde auf, desgleichen finden sich in der Cutis nur vereinzelte perivasculäre uncharakteristische Rundzellen. Die Blutzellherde bieten ein sehr mannigfaches Bild (siehe Abb. 2). Neben durch die N-Losttherapie bedingten Kerntrümmern und Kernpyknosen sieht man eosinophile Myelocyten, viele Myeloblasten sowie in reichlicher Menge blutstammzellartige Elemente mit großen rundlichen bis ovalen, etwas blassen aufgelockerten Kernen und ungranulierten Plasmasäumen und reticulumartige Zellformen mit noch helleren Kernkonturen und unscharfen Plasmarändern, dazwischen in natürlicher Lage zu den Zellherden feine Capillarsprossen und Capillaren.

Bei Pap-Färbungen stellt sich ein feines netzartiges Gitterfasergerüst dar, in das die Blutbildungszellen organisch eingefügt sind. Andererseits fehlt dieses Gitterfasergerüst außerhalb der Infiltrate, besonders auch in der Cutis. Es scheint dabei an vielen Stellen möglich, aus dem Nebeneinander ein Nacheinander der Entstehung abzuleiten und somit eine Differenzierungsrichtung aufzuzeigen, die der myeloischen Blutbildung gleicht.

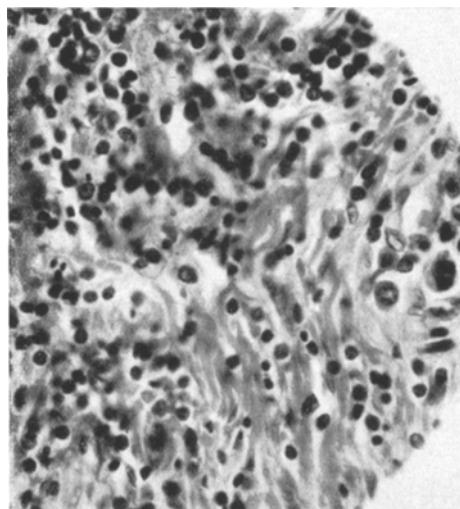


Abb. 2. Der gleiche Fall wie Abb. 1. Ausschnitt aus einem Blutzellherd (Blutstammzellen, Myeloblasten, Myelocyten) mit organoidem Aufbau und Einschluß von Capillaren. Färbung H.-E. Vergr. 470:1.

Linke Mamma: Flaches, makroskopisch völlig unauffälliges, nicht vergrößertes Gebilde. Mikroskopisch: Es finden sich nur spärliche schmale aussprossende Drüsengänge mit ein- bis zweischichtigem kubisch-zylindrischem Epithel. Im Stützgewebe der Drüse sind nur vereinzelte rundliche Zellen, sowie Fibrocyten erkennbar. Desgleichen fehlen auf dieser Seite im Mantelgewebe und perivasculären interstitiellen Bindegewebe Zellherde nach Art der myeloischen Metaplasie.

Zusammenfassend können wir sagen, daß sich in der rechten Brustdrüse eine starke extramedulläre Myelopoese fand, deren strukturelle Merkmale für eine autochthone Entstehung aus dem aktiven Mesenchym des Mantelgewebes sprechen.

b) Fall 5 der Tabelle.

Die 30 Jahre alte Frau hatte 3 Monate vor ihrem Tode ein gesundes Kind zur Welt gebracht und war 2 Monate nach der normal verlaufenen Entbindung akut mit Fieber erkrankt. Auf Grund des Blutbefundes mit 200000 Leukocyten und

84 % Myeloblasten peripher und 78 % Paramyeloblasten im Sternalmark diagnostizierte die Klinik eine akute Paramyeloblastenleukämie und behandelte mit Penicillin und Sulfonamiden.

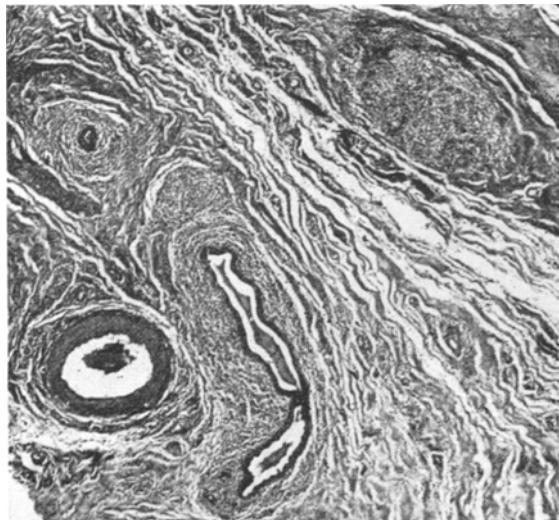


Abb. 3. Weibliche Brustdrüse bei akuter Myelose. Dichte Blutzellherde um die Milchgänge und innerhalb der Drüsennäppchen. Interstitielles Stützgerüst und Umgebung der größeren Gefäße ohne stärkere Infiltration, Fall 5 der Tabelle. Färbung H.-E. Vergr. 30:1.



Abb. 4. Der gleiche Fall wie Abb. 3. Mantelgewebe eines Milchganges mit myeloischer Metaplasie. Färbung H.-E. Vergr. 125:1.

Die *Sektion* ergab eine myeloische Durchsetzung der Leber, Milz, Nieren, Lymphknoten, Tonsillen sowie des Knochenmarkes, Darmes und Herzmuskels.

Mammae. Makroskopisch bot sich das Bild der *Mamma lactans*. Histologisch: Es finden sich die Strukturen der *Mamma lactans* mit zahlreichen Milchgängen

sowie Milchläppchen mit einschichtigem kubischem Epithel und homogen-roten eiweißhaltigen, zum Teil von Fettvacuolen und abgestoßenen Epithelien durchsetzten Sekretmassen in den Drüsensäumen. Im interstitiellen Stützgerüst der Brustdrüse sieht man verstreut liegende Gefäße sowie einzelne Zellansammlungen mit Fibrocyten und Gewebewanderzellen. Im Mantelgewebe um die Milchgänge und die einzelnen Drüsennäcini springen dagegen dichte Zellinfiltrate (s. Abb. 3 und 4) ins Auge, die besonders auch innerhalb der Acini sehr massiv werden und die einzelnen Drüsen stark auseinanderdrängen, jedoch an keiner Stelle ins Epithel einbrechen. Demgegenüber treten die gelegentlich zu beobachtenden Zellherde im übrigen Mantelgewebe und vereinzelt in der Cutis stark in den Hintergrund.

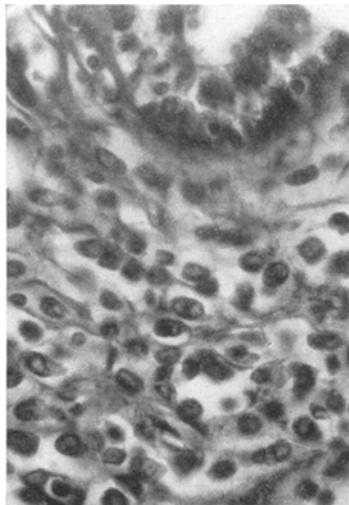


Abb. 5. Der gleiche Fall wie Abb. 3. Oben epitheliale Begrenzung des Milchganges, unten myeloische Blutzellherde (Blutstammzellen, Myeloblasten) in organoider Lagerung mit Einschluß von Capillaren. Färbung H.-E. Vergr. 470:1.

Es handelt sich bei diesen Zellinfiltraten im wesentlichen um unreife Vorstufen der myeloischen Reihe (Myeloblasten und Mikromyeloblasten) mit rundlichen bis ovalen feinmaschigen Kernen und scharf begrenzten basophilen Plasmasäumen ohne Granulationen. Daneben befinden sich vereinzelte reticulumzellartige Elemente mit unscharf begrenztem hellem Plasma sowie großen, locker strukturierten Kernen (s. Abb. 5). Die Zellherde liegen teilweise in netzartigem Verband und sind von Capillaren durchsetzt. Bei Pap-Färbungen stellt sich im Bereich der Infiltrate ein feines Gitterfasergerüst dar, so daß insgesamt ein organoider Aufbau entsteht. Auch hier spricht die Lagerung und Anordnung der Zellnesteder für eine autochthone Entstehung aus dem aktiven Mesenchym des Mantelgewebes. Ob man dabei die Adventitialzellen der Gefäße oder die undifferenzierten Mesenchymzellen als Ausgangspunkt der Zellneubildung ansieht, läßt sich aus dem Gewebsschnitt nicht endgültig

entscheiden, doch möchten wir auf Grund zahlreicher histologischer Teilstücke annehmen, daß der primäre Wachstumsreiz von den Mesenchymzellen ausgeht und die Capillaren erst nachträglich gebildet worden sind. Es lassen sich auch hier fließende Übergänge von indifferenten aktiven Mesenchymzellen über primitive Blutstammzellen bis zu den Myeloblasten rekonstruieren, die die autochthone extramedulläre Blutbildung sehr wahrscheinlich machen. Die besondere Intensität der extramedullären Myelopoiese möchten wir in diesem Falle vor allem darauf zurückführen, daß das Mesenchym sich zur Zeit der Schwangerschaft und danach in einem Stadium besonderer Aktivität befindet und daß auch das Mantelgewebe an der allgemeinen Mesenchymmobilisierung Anteil nimmt.

c) Fall 9 der Tabelle.

Der 56 Jahre alte Mann erkrankte vor 3 Monaten mit Blässe, Schwäche und allgemeiner Mattigkeit. Bei der Klinikaufnahme handelte es sich anfangs um eine aleukämische Myeloblastenleukämie mit nur 2000 Leukocyten, dagegen 64% Myeloblasten im peripheren Blutbild. Eine Sternalpunktion konnte wegen später durch die Autopsie bestätigter Osteosklerose nicht durchgeführt werden. Die Leukozytenwerte stiegen später bis auf 35 000 Zellen an. Therapeutisch wurden Bluttransfusionen, Penicillin, und wenige Tage lang insgesamt 16 g Urethan verabfolgt.

Anatomisch fanden sich myeloische Infiltrate in Tonsillen, Larynx, Oesophagus, Trachea, Darm, Lymphknoten, Epi- und Myokard, Nieren, Milz und Leber bei Osteosklerose des Knochenmarkes.

Mammae. Makroskopisch unauffällig und nicht vergrößert. Histologisch: Die Brustdrüse ist weitgehend von Fettgewebe durchsetzt. Inmitten der schmalen Balken des bindegewebigen Stützgerüstes sieht man schmale Milchgänge mit ein- bis zweischichtigem kubisch-zylindrischem Epithel. Im Bereich des Mantelgewebes heben sich mehrere dichte Zellinfiltrate hervor, während das übrige Bindegewebe nur eine gelegentliche Einstreuung von Fibrocyten und Gewebswanderzellen aufweist. Auffällig sind auch noch vereinzelt perivasculäre Zellansammlungen in der Cutis. Die Zellherde im Mantelgewebe (Abb. 6) bevorzugen eine netzartige und strangartige Lagerung, wobei stellenweise die Zellen fast ringartig um das Epithel der Drüsengänge zu liegen kommen und der Eindruck eines nach außen hin fortschreitenden rhythmischen Wachstums entsteht. Auch hier wieder sind in die Zellherde Capillaren eingeschlossen, die sich organisch in die von einem feinen Gitterfasergerüst umspinnenden Zellreihen einfügen. Die Zellen erweisen sich zum Teil als undifferenzierte mesenchymale blutstammzellartige Gebilde mit unscharfem, ungranuliertem Plasmaraum und feinwabigem, blassen Kern, zum Teil als Myeloblasten mit deutlich begrenztem, ungranuliertem Plasmaraum und ovalen bis rundlichen, etwas dunkleren Kernen mit vereinzelten Vacuolen.

Wir finden also auch hier eine extramedulläre autochthone Myelopoese in der Mamma bei Osteosklerose des Knochenmarkes.

d) Fall 12 der Tabelle.

Bei der 30 Jahre alten Frau besteht seit 4 Jahren eine in Schüben und mit Remissionen verlaufene chronische myeloische Leukämie mit Leukozytenwerten

bis 314000 Zellen. Es wurden neben Bluttransfusionen mehrfach größere Urethandosen und später Röntgenbestrahlungen verabfolgt.

Bei der *Sektion* fand sich eine typische chronische Myelose mit Infiltraten in Milz, Leber und Knochenmark.

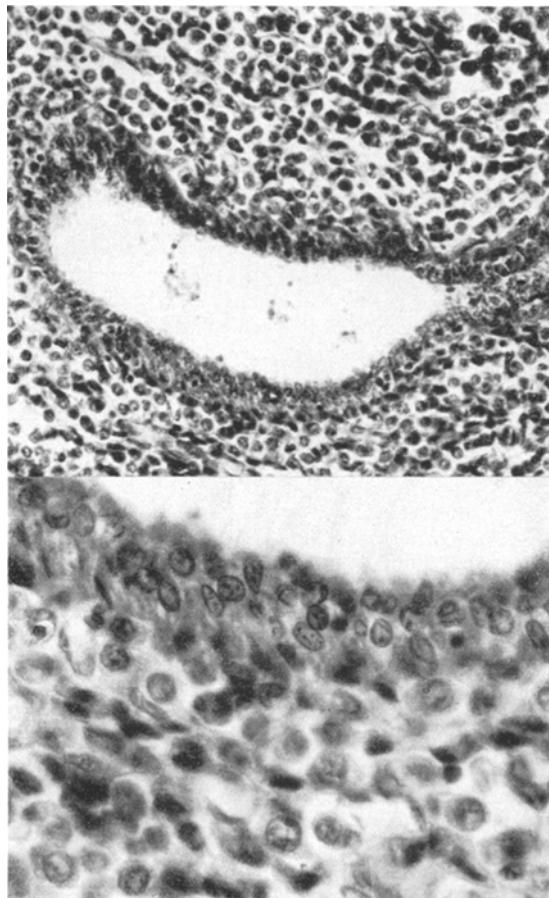


Abb. 6. Brustdrüse bei akuter Myelose. Oben Blutzellherde im Mantelgewebe, unten organoider Aufbau der Blutzellherde. Fall 9 der Tabelle. Färbung H.E. Vergr. 280:1 bzw. 730:1.

Mammae. Makroskopisch o. B. Mikroskopisch: Das gewebliche Bild der ruhenden weiblichen Brustdrüse mit zahlreichen zum Teil verzweigten Milchgängen sowie Drüsenknospen mit angedeuteter Läppchenbildung. Das Stützgewebe weist normalen Zell- und Gefäßgehalt auf. Im Bereich des Mantelgewebes um die Milchgänge an einzelnen Stellen Zellinfiltrate unterschiedlicher Intensität, die die epithelialen Strukturen unzerstört lassen. Die größeren Gefäße weisen in der Umgebung keine Zellherde auf, desgleichen fehlen größere Zellinfiltrate im übrigen

Stützgewebe. Bei weitem im Vordergrund stehen jedoch die massiven dichten Infiltrate, die innerhalb der Drüsengläppchen anzutreffen sind. Dabei lassen sich hier die epithelialen Formationen kaum noch erkennen, sondern sind bis auf schmale Drüsenträume und solide Drüsenträume fast völlig durch die Blutzellherde verdrängt, in die wiederum wie bei den übrigen Fällen Capillaren und kleine Gefäße sowie ein feines Gitterfasernetz eingefügt sind. Die Zellherde setzen sich dabei aus Myeloblasten, Rundzellen und den gleichen reticulum- und blutzstammzellartigen Elementen zusammen, wie wir sie bisher beschrieben haben.

2. Besondere Einzelfälle chronischer Lymphadenosen.

a) Fall 18 der Tabelle.

60 Jahre alter Mann, der seit längerer Zeit über Gewichtsabnahme und seit einem Monat über rheumatische Schmerzen geklagt hatte. Bei der Klinikaufnahme bestand eine Leukocytose von 56000 Zellen sowie eine periphere Lymphocytose von 85 %. Im Sternalmark fielen zu 71 % Zellen auf, die von der Klinik als atypische jugendliche Lymphoblasten oder Paramyeloblasten angesprochen wurden. Es wurde deshalb an eine akute Lymphoblastenleukämie klinischerseits gedacht und mit Bluttransfusionen, Röntgenbestrahlungen und Urethan (4 g nur wegen Unverträglichkeit) behandelt.

Pathologisch-anatomisch fand sich eine lymphatische Leukämie mit Beteiligung der Tonsillen, Lymphknoten, Milz, Leber, Nieren, Harnblase, sowie des Knochenmarkes und Darmes.

Mammae. Makroskopisch o. B. Mikroskopisch: Inmitten des zellarmen Stützgerüstes sieht man vereinzelt tubuläre Milchgänge mit ein- bis zweischichtigem kubischem Epithel. Sowohl im Mantelgewebe als auch um die größeren Blutgefäße kann man vereinzelte Zellinfiltrate erkennen, die jedoch an Stärke und Umfang von einer dichten zelligen Infiltration des an das Stützgewebe angrenzenden tieferen Fettgewebes übertroffen werden. Die Zellen liegen etwas dichter und viel ungeordneter und regelloser zusammen als bei den bisher beschriebenen myeloischen Infiltraten. Auch die Capillarisierung ist schwächer als dort und erscheint nicht organisch mit den Zellherden verbunden zu sein, so daß wir nach diesem Verhalten von einer kleinzelligen Infiltration sprechen können. Auch cytologisch ist das Bild eintöniger, indem nur lymphoid gebaute Zellen mit scholligem Kern und schmalen ungranuliertem Plasmasaum sichtbar sind.

b) Fall 19 der Tabelle.

61 Jahre alter Mann mit einer seit 10 Jahren bekannten und bisher mit Röntgenbestrahlungen und Bluttransfusionen behandelten chronischen lymphatischen Leukämie. Die Leukocytenwerte lagen zeitweise bei 700000 Zellen.

Anatomisch fand sich eine Lymphadenose der Lymphknoten, Milz, Leber, Niere und des Knochenmarkes.

Mammae. Makroskopisch o. B. Mikroskopisch: Das Schnittbild bietet große Ähnlichkeit mit dem vorigen, indem inmitten des Stützgewebes nur spärliche tubuläre Milchgänge gelagert sind. Die Zellherde erscheinen spärlicher als bei den Myelosen und liegen nicht nur im Mantelgewebe, sondern auch um die Gefäße des Stützgewebes und im angrenzenden Fettgewebe. Feingeweblich handelt es sich um lymphoide Rundzellen mit dunklem kleinem scholligem Kern und ganz schmalen Plasmasaum. Die Zellen zeigen keinerlei zerstörendes Wachstum und liegen etwas

regellos dicht beisammen, wobei auch hier wieder die Capillaren sehr spärlich einzestreut sind.

c) *Fall 21 der Tabelle.*

68 Jahre alter Mann mit einer aleukämischen Lymphadenose, die Infiltrate in den Lymphknoten, Tonsillen, der Zunge, Trachea, Pleura, Leber und Milz und dem Larynx und Oesophagus gesetzt hatte.

Mammae. Makroskopisch o. B. Mikroskopisch: Inmitten des zellarmen Stützgerüstes sind einige tubulöse Milchgänge sichtbar. Im Mantelgewebe erkennt man kleine nur vereinzelte Infiltrate, während in dem perivasculären Gewebe der Cutis und dem übrigen Stützgewebe der Mamma die Zellherde an Zahl und Dichte etwas größer erscheinen. Es handelt sich dabei um lymphoide Rundzellansammlungen ohne zerstörendes Wachstum, die regellos inmitten vereinzelter kleiner Capillaren gelagert erscheinen.

3. *Besondere tumorartige Grenzfälle.*

a) *Sarkomatöse Leukoblastose (Fall 25 der Tabelle).*

Die 23 Jahre alte Patientin hatte wegen Magenulcera wiederholt in Behandlung gestanden, zuletzt 4 Wochen ante exitum, wobei sich noch ein völlig normales peripheres Blutbild zeigte. Zu diesem Zeitpunkt bestand bereits eine Gravidität im 4. Monat. Die Patientin kam 14 Tage später erneut ins Krankenhaus und hatte, wie sich nachträglich herausstellte, zur Unterbrechung der bestehenden Schwangerschaft Chinin eingenommen. Diesmal zeigte das Blutbild bereits eine Leukocytose von 14 000 sowie 8 % Myeloblasten. Trotz Behandlung mit Bluttransfusionen stiegen in den nächsten Tagen die Leukocytenwerte rapid bis auf 104 000 Zellen an und auch die Myeloblasten kletterten im peripheren Blutausstrich bis auf 81 %. Einen Tag vor dem Tode mußte eine Cürettage wegen eines inzwischen eingetretenen Abortes vorgenommen werden, wobei man epikritisch sagen kann, daß der Abort nicht die Ursache, sondern die Folge der Leukämie war.

Pathologisch-anatomisch bot sich das Bild einer ganz akuten sarkomatösen Leukoblastose mit tumorartigen Infiltrationen der Leber, Milz, Tonsillen, Schilddrüse, Lymphknoten, Ovarien und Pleura sowie des Beckenbindegewebes, Bauchfelles und Darmes und kleineren Infiltraten in zahlreichen anderen Organen (Nieren, Knochenmark, Leptomeninx).

Beide Mammae waren ebenfalls tumorartig gering vergrößert und zeigten auf der Schnittfläche inmitten des Drüsengewebes weißlich-speckige Bezirke. Mikroskopisch: Bei Lupenvergrößerung ist nur noch eine grobe Läppchenstruktur erkennbar. Das interstitielle Stützgerüst läßt zellige Infiltration und unscharfe Absetzung gegen die massiven Zellherde erkennen, die aufs dichteste sowohl die früheren Drüsengläppchen als auch die nur noch vereinzelt erkennbaren Milchgänge durchsetzen und umschließen (Abb. 7). Inmitten der Drüsengläppchen sind die Epithelverbände entweder auf schmale Reste zusammengedrückt oder völlig geschwunden. Die Zellinfiltrate zeigen ein polymorphes Bild und erinnern teils an primitive Blutstammzellen mit feinmaschigem Kern, teils an reticulumzellartige Elemente, teils auch an chromatinreiche Rundzellen. Die Zellherde liegen dabei völlig regellos im Raum und weisen keine organoide Beziehung zu den dazwischen liegenden Capillaren auf. Bei Pap-Färbungen vermißt man ein eigentliches Gitterfasergerüst und sieht nur Andeutungen davon, indem zwischen den einzelnen Zellen nur abgerissene kleine Bruchstücke von Fäserchen sich darstellen.

Insgesamt läßt sich also sagen, daß zwar auch hier wieder wie bei den Myelosen das ehemalige Mantelgewebe am stärksten befallen ist, daß jedoch die sonst autochthone organoide Blutzellbildung in ein überstürztes zerstörendes tumorähnliches Wachstum umgeschlagen ist.

b) Lymphosarkomatose (Fall 27 der Tabelle).

Der 45 Jahre alte Mann bemerkte vor 6 Monaten eine Drüsenschwellung in der Achsel- und Inguinalgegend. Bei der Klinikaufnahme bestand weder bei der Sternalpunktion noch im peripheren Blutbild ein Anhalt für eine Lymphadenose. Die

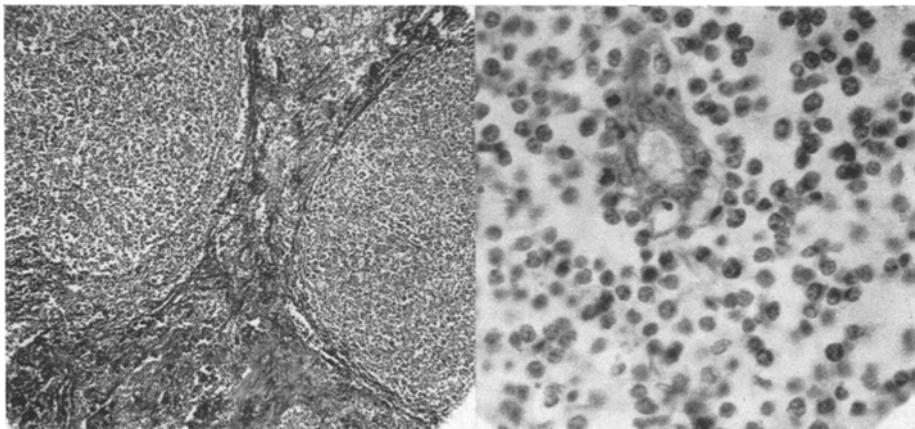


Abb. 7. Brustdrüse bei sarkomatöser Leukoblastose. Links: Dichte Infiltration der Drüsennäppchen. Rechts: Ausschnitt aus einem Drüsennäppchen mit nur noch spärlichen epithelialen Strukturen; im übrigen regellos gelagerte Blutstammzellherde. Fall 25 der Tabelle. Färbung H.E. Vergr. 42:1 bzw. 470:1.

Behandlung erfolgte kombiniert mit Stilbamidin, Urethan (70 g), Cyren, Colchicin, Arsen und Röntgenbestrahlungen.

Pathologisch-anatomisch handelte es sich um eine generalisierte Lymphosarkomatose mit Beteiligung fast aller Lymphknotengruppen und Infiltraten in Leber, Milz, Knochenmark, Tonsillen, Nieren und Darm.

Mammae. Makroskopisch nicht vergrößert. Mikroskopisch: Inmitten des zellarmen Bindegewebes erkennt man ganz vereinzelt, zum Teil mäßig erweiterte und mit etwas homogen-roter eiweißartiger Masse gefüllte Drüsengänge. Die Infiltrate liegen vorwiegend um die Gefäße des interstitiellen Bindegewebes, dagegen selten im Mantelgewebe. Ein Einbruch in die Gefäßwände läßt sich nicht feststellen. Strukturell bietet sich ein sehr vielgestaltiges Bild, indem man bald mehr runde, bald etwas eingedellte oder ovale Zellkerne mit scholliger Struktur und ganz schmalem Plasmaraumsaum, d. h. lymphoide Zellelemente erkennt. Dazwischen erstrecken sich vereinzelte Capillaren.

c) Leukämische Reticulosarkomatose (Fall 28 der Tabelle).

Die 72 Jahre alte Frau wurde wegen eines Herpes an der Brust, der etwa 3 Monate ante exitum aufgetreten war, in die Hautklinik eingewiesen. Dort stellte

sich bei der Untersuchung eine eigenartige kleinknotige, tumorartige Infiltration der Haut heraus sowie eine Leukozytose von 27000 Zellen. Sowohl im peripheren Blutbild als im Sternalpunktat fanden sich unreife Zellformen, die am ehesten als monocytoide Zellelemente anzusehen waren. Nach kurzem Klinikaufenthalt trat unter fortschreitendem Verfall der Exitus ein.

Pathologisch-anatomisch zeigten sich multiple knotige Infiltrate der Haut, Zunge, Nieren, Ureteren, Harnblase, Leber und paraortalen Lymphknoten sowie des Oesophagus, Magen-Darmkanals und Pankreas, die im Zusammenhang mit dem feingeweblichen histologischen Schnittbild als Ausdruck einer leukämischen Reticulosarkomatose aufzufassen waren mit Entwicklung blutstammzellartiger Elemente in Knochenmark, Milz, Leber und Lymphknoten.

Mammae. Makroskopisch o. B. Mikroskopisch findet sich ein mäßig von Fibrocyten und Rundzellen durchsetztes Stützgerüst mit vereinzelten tubulären Milchgängen. Sowohl in der Cutis als auch im Mantelgewebe, wesentlich geringer auch im perivasculären interstitiellen Bindegewebe fallen dichte Zellherde ins Auge, die die Epithelschranke nicht überall völlig einhalten, sondern stellenweise etwas überschreiten und auch gegenüber dem Stützgewebe keine feste Begrenzung erkennen lassen.

Die einzelnen Zellen der von Capillaren durchsetzten Zellherde liegen ziemlich regellos durcheinander und haben teils die Strukturen von reticulumartigen, teils von blutstammzellartigen Elementen mit großen lockeren, blassen Kernen und ungranuliertem Plasmaraum.

Insgesamt läßt sich sagen, daß hier eine sehr primitive Blutbildung mit Umschlag in tumorartiges Wachstum statthat, die in Analogie zu den histologischen Veränderungen in Knochenmark, Milz und Lymphknoten dieses Falles steht.

IV. Deutung der Befunde.

Überblicken wir sowohl die im einzelnen geschilderten als auch in der Tabelle aufgeführten Befunde, so finden wir in überraschend großer Zahl in den makroskopisch bis auf 2 Fälle völlig unveränderten und nicht vergrößerten Mammae auffällige Zellansammlungen sowohl im Mantelgewebe, als auch im übrigen interstitiellen Bindegewebe, während der epitheliale Anteil der Brustdrüse ein eintönigeres und wenig von der Norm abweichendes Bild bietet. Die zelligen Infiltrate erweisen sich als Blutzellherde vorwiegend der myeloischen Reihe und lassen eine starke Schwankungsbreite hinsichtlich der Intensität und cytologischen Struktur erkennen. Welche Faktoren gestalten nun dabei das gewebliche Bild in seinen mannigfachen Abwandlungen und können uns sein wechselvolles Verhalten bei den einzelnen Fällen deuten helfen?

Auffällig ist zunächst die Tatsache, daß die *Blutzellinfiltrate* in der Brustdrüse bei den *Myelosen* weitaus häufiger anzutreffen sind als bei den Lymphadenosen, während O. SCHULTZ-BRAUNS bei den *tumorartigen*

Leukämieformen gerade ein umgekehrtes Verhältnis angibt. Ob dabei das häufigere Auftreten von Mammaveränderungen bei den Myelosen unseres Untersuchungsmaterials ein zufälliges Ereignis darstellt und durch die andersgeartete alters- und geschlechtsmäßige Zusammensetzung unseres Untersuchungsgutes hinsichtlich der Aufschlüsselung auf Lymphadenosen und Myelosen (s. Tabelle) bedingt ist, oder ob hier eine tiefere Gesetzmäßigkeit vorliegt, ist bei der Zahl der untersuchten Fälle noch nicht sicher zu entscheiden¹. Immerhin bleibt ja zunächst die von Gg. B. GRUBER erhobene Feststellung bestehen, daß schon normalerweise in der Brustdrüse der Feten und Neugeborenen extramedulläre Blutbildungsherde der myeloischen und erythropoetischen Reihe, weniger dagegen des lymphatischen Systems lokalisiert sind, und es liegt deshalb die Erklärung nahe, daß eine zu einem späteren Zeitpunkt wiedereintretende extramedulläre Myelopoese die ehemaligen embryonalen Blutbildungsstätten bevorzugt, etwa so, um einen Vergleich zu gebrauchen, wie der Täter immer wieder zu seinem ehemaligen Tatort zurückkehrt. Wenn wir diese Gedankengänge unseren Erörterungen zugrunde legen, so sehen wir darin eine gewisse Erklärung für das Überwiegen der Blutzellherde bei den Myelosen, wobei wir allerdings bei dieser Deutung noch den Beweis der autochthonen extramedullären Entstehung in der Brustdrüse zu erbringen haben.

Die akut verlaufenden Myelosen wiesen nun wiederum im Verhältnis zu den chronischen Formen eine noch stärkere und regelmäßiger auftretende Blutzellinfiltration auf. Wir müssen uns dieses Verhalten vielleicht so erklären, daß bei der überstürzten Blutzellbildung der akuten Myelosen die extramedulläre myeloische Metaplasie ebenso überstürzt als kompensatorischer Vorgang einzusetzen versucht. Mehr können wir zur kausalen Beziehung dieses Sachverhaltes bei der statistischen Fehlerbreite unseres kleinen Beobachtungsgutes nicht sagen. Immerhin glauben wir, daß der unterschiedliche zeitliche Ablauf das Bild der Blutzellinfiltration in der Brustdrüse mitgestaltet.

Die Altersverteilung unseres Materials auf Myelosen und Lymphadenosen entspricht den allgemeinen Erfahrungen, wie sie z. B. BÜRGER zusammengestellt hat, wonach die akuten Leukämieformen vorwiegend in der Jugend, die chronischen mehr im Alter auftreten und die Lymphadenosen besonders hohe Altersklassen befallen. Spielt nun der Altersfaktor auch bei der extramedullären Myelopoese in der Mamma eine

¹ Nachtrag bei der Korrektur. Nach Abschluß der Arbeit konnten wir weitere 15 Leukämiefälle beobachten, darunter 2 akute Myelosen bei einem 8 Jahre alten Jungen und 10 Jahre alten Mädchen, die in besonders eindrucksvoller Weise das Vorherrschen der extramedullären Blutbildung in der Mamma bei den Myelosen bestätigten.

Rolle? Wir können nach unseren Beobachtungen feststellen, daß der Gipfelpunkt der Blutzellbildung in der Brustdrüse bei Leukämien in die mittleren Lebensjahrzehnte zu liegen kommt und mit höherem Alter eine deutliche Abnahme der Myelopoese zu verzeichnen ist. *Die altersmäßige Abhängigkeit* der Blutzellherde tritt uns am sinnfälligsten bei dem ersten der von uns beschriebenen Fälle entgegen, wo wir annehmen dürfen, daß die eventuell noch vorhanden gewesene fetale extramedulläre Myelopoese nach der Geburt eine gewaltig gesteigerte überstürzte Entwicklung genommen hat. Da in der Literatur bisher keine systematischen Untersuchungen in Richtung auf die von uns aufgeworfene Fragestellung vorliegen, fehlt uns für unsere Befunde ein Vergleichsobjekt, doch steht der von uns gewonnene Kurvenverlauf nicht im Widerspruch zu den Vorstellungen, die wir uns über die allgemeinen Gesetze des Alterns und in unseren Fällen über die abnehmende Regenerationskraft des mesenchymalen Gewebes im Laufe des Lebens machen.

Die stärkere Entwicklung der *weiblichen Brustdrüse* mit ihrer gegenüber der männlichen Mamma größeren physiologischen Wandlungsfähigkeit macht es wahrscheinlich, daß in ihr die *Blutzellneubildung besondere Ausmaße annehmen kann*. Überblicken wir daraufhin unser Material, so finden wir in 3 weiblichen Fällen (Fall 5, 12, 25) eine sehr hervorstechende Blutzellinfiltration, die über den in den übrigen Fällen beobachteten Grad hinausreicht. Es handelt sich dabei um Altersgruppen, in denen die weibliche Brustdrüse den Höhepunkt ihrer Entfaltung erreicht. In einem dieser Fälle (Fall 25) war dabei die *Leukämie mit einer Schwangerschaft kombiniert*, im anderen trat die Leukämie 2 Monate nach einer normal verlaufenen Entbindung auf. Diese Beobachtungen stützen unseres Erachtens unsere Auffassung von der besonderen Reaktionsfähigkeit des Mantelgewebes im Hinblick auf eine extramedulläre Blutzellneubildung.

BERBLINGER beschreibt u. a. eine akute Myelose bei einer 32 Jahre alten Frau, bei der der Exitus unmittelbar nach dem 4. Partus eingetreten war und in den Mammæ eine myeloische Metaplasie bestand, indem sich zwischen den Drüsen Myelocyten und Myeloblasten fanden, die die einzelnen Drüsen auseinanderdrängten. A. ERF. LOWELL gibt eine Übersicht über 100 durch Schwangerschaft komplizierte Leukämien und erwähnt u. a. eine eigene Beobachtung einer chronischen myelischen Leukämie bei einer 25 Jahre alten Frau, die trotz der bestehenden Leukämie ein gesundes Kind zur Welt gebracht hatte und im 5. Monat post partum ad exitum kam. Die Mammæ waren dabei vergrößert und von myeloischen Infiltraten durchsetzt.

Ob die *Therapie* die Blutzellinfiltrate zu beeinflussen und reduzieren vermag, läßt sich vorerst noch nicht sagen und kann nur durch ein größeres, speziell unter diesem Gesichtspunkt gesammeltes Material geklärt werden. Insbesondere ist es bei der kombinierten Verabfolgung

verschiedener Heilmittel (Urethan, Röntgenbestrahlungen usw.) sehr schwer, die Auswirkung derselben auf eine extramedulläre Myelopoese in der Mamma voneinander zu trennen. Herausstellen möchten wir lediglich die Vermutung, daß die Urethanbehandlung die extramedulläre Blutbildung in der Mamma in der gleichen Weise zerstören kann, wie es nach den Arbeiten von LENNERT bei chronischen Myelosen in Leber und Milz beobachtet wurde. Vor allem der Fall 11 unseres Materials scheint in diese Richtung zu weisen, zumal hier eine sehr massive, über Jahre gehende Urethanverabfolgung mit daraus resultierender Agranulozytose vorgelegen hatte und auch in der Brustdrüse jegliche Blutzellneubildung fehlte.

Die Lokalisation der Blutzellherde läßt sich besonders eindrucksvoll bei den Fällen studieren, wo wir auf Grund des akuten Verlaufes der Leukämie auch auf eine verhältnismäßig kurze Dauer der Blutbildung in der Brustdrüse schließen können, während sich bei den über Jahre gehenden chronischen Formen das Bild verwischt. Bei den *Myelosen* gruppieren sich die myelopoetischen Herde *vorwiegend im Mantelgewebe* um die Milchgänge und Drüsen, und zwar so, daß entweder nur das Mantelgewebe zellig infiltriert ist oder bei Beteiligung des perivasculären interstitiellen Stützgerüstes die myeloische Metaplasie im Mantelgewebe überwiegt. Nehmen wir dazu die weitere Beobachtung, daß die Blutzellherde im übrigen Stützgerüst niemals ohne gleichzeitige Veränderungen im Mantelgewebe auftreten (s. Tabelle) und oft in unmittelbarer Nachbarschaft desselben lokalisiert sind, so können wir daraus folgern, daß die extramedulläre Myelopoese der Brustdrüse bei den Myelosen im Mantelgewebe ihren Anfang nimmt und erst später und sekundär der gleiche Vorgang sich im übrigen Stützgerüst vollzieht. Bei den *Lymphadenosen* dagegen können wir eine solche *Gesetzmäßigkeit der Lokalisation nicht beobachten*. Dies mag zum Teil daran liegen, daß von 10 untersuchten Fällen nur dreimal Rundzellinfiltrate bestanden, die sowohl im Mantelgewebe als auch im perivasculären Stützgewebe im gleichen Ausmaß nachweisbar waren und das angrenzende Fettgewebe stark durchsetzten. Andererseits erscheint es bei der ubiquitären Entstehungsweise der Lymphocyten im ganzen Körper nicht verwunderlich, daß die Lymphocytopoese auch in der Mamma keine genaue Lokalisation zeigt, sondern überall im gefäßnahen Mesenchym auftreten kann. Abgesehen von der cytologischen und strukturellen Andersartigkeit der lymphatischen Zellherde ist es manchmal allein durch die Gruppierung der Infiltrate innerhalb der Mamma möglich, die Art der Leukämie zu diagnostizieren.

Das cytologische und strukturelle Bild der Blutzellherde haben wir bereits an Hand einiger Fälle beschrieben. Es geht daraus hervor, daß

in der Mamma die gleichen Zellformen vorherrschen, die auch sonst im Vordergrund des hämatologischen Erscheinungsbildes gestanden hatten. Auch dabei fielen charakteristische Unterschiede hinsichtlich der zelligen Formationen bei Lymphadenosen und Myelosen auf. Die lymphatischen Infiltrate sind monotoner und setzen sich aus sehr dicht stehenden, regellos beisammenliegenden lymphoiden Rundzellen zusammen mit geringer Entwicklung von Capillaren. Ein organoider Aufbau mit Parenchym und Reticulum, wie ihn RÖSSLER für eine echte lymphatische Metaplasie postuliert und an Hand eines Falles von Lymphadenosis cutis ausführlich beschrieben hat, fehlt, und wir können nur von einer einfachen „rundzelligen Infiltration“ sprechen, ohne daraus bereits den Rückschluß auf eine lymphatische Metaplasie ziehen zu dürfen. Ganz anders ist es dagegen bei den Myelosen. Die zelligen Strukturen weisen hier eine größere Mannigfaltigkeit auf, indem wir neben Myelocyten und Myeloblasten unreife primitive Blutstammzellen und undifferenzierte Mesenchymzellen finden, dagegen keine segmentkernigen ausgereiften Leukocyten. Die Zellen liegen weitmaschig zusammen, oft in strang- und netzartigen Verbänden, und weisen ein eigenes Gitterfasergerüst und starken Capillarreichtum auf, der in seinem Ausmaß nur mit der Capillarisierung zur Zeit der extramedullären embryonalen Myelopoese in der Brustdrüse vergleichbar ist. Insgesamt zeigen also die *myeloischen Blutzellinfiltrate einen organoiden Aufbau im Sinne eines blutbildenden Gewebes*.

Wenn wir in den weiteren Ausführungen den Versuch unternehmen, zur *Frage der Entstehung dieser Blutzellherde* eine Aussage zu machen, so sind wir uns der Schwierigkeit einer Deutung wohl bewußt. Trotz dieses methodischen Hindernisses, aus dem Nebeneinander auf ein Nacheinander der Entwicklung zu schließen, möchten wir doch zur obigen Frage abschließend Stellung nehmen, weil im Streit der Meinungen um die autochthone Natur oder metastatische Absiedlung solcher Infiltrate jeder Einzelbefund zur Klärung beitragen kann.

Was spricht nun bei unseren Fällen für eine *autochthone Entstehung* der Blutzellherde? Mehrere Beobachtungen sind an dieser Stelle anzuführen:

1. Die Blutbildungsherde finden sich zum überwiegenden Teil im Mantelgewebe, wo bereits embryonal eine Blutbildung stattgefunden hat.
2. Die Lagerung der Herde in unmittelbarer Umgebung von Blutgefäßen zeigt das gleiche Verhalten wie fetale Blutbildungsherde.
3. Die Blutbildungsherde sind organoid aufgebaut und lassen innerhalb des Gitterfasergerüstes eine Lagerung erkennen, wie sie sonstigen Blutbildungsherden entspricht.

4. Auch die cytologischen Strukturen entsprechen dem Bild, wie wir es bei der Myelopoese zu sehen gewohnt sind. Wenn wir dabei aus dem Nebeneinander ein Nacheinander der Entwicklung zu erklären versuchen, so finden wir alle Teilbilder von undifferenzierten Mesenchymzellen und Hämocytoblasten bis zu großen Blutungsherden mit Myeloblasten und Myelocyten.

5. Abgesehen von den tumorartigen Verlaufsformen fanden wir in den übrigen Fällen keine morphologischen Hinweise auf zerstörendes Wachstum im Sinne eines metastatischen Tumors.

6. Wir betrachten das Mantelgewebe als stark anpassungs- und regenerationsfähig. Die besondere Intensität der Infiltrate sowohl im jugendlichen Organismus als auch beim weiblichen Geschlecht spricht dafür, daß hier zum Teil unter Einwirkung hormonaler Faktoren ein Reservematerial und aktives Mesenchym vorliegt, das bei besonderen Anforderungen sich in der ursprünglichen Richtung der Blutbildung ausdifferenzieren kann und eine besondere Wachstumsbereitschaft entwickelt. Auch die starke Blutzellinfiltration bei den mit Schwangerschaft kombinierten Leukämiefällen spricht dafür, daß das Mantelgewebe an der Aktivität des Gesamtorganismus teilnimmt und hier autochthone Blutbildungsherde entstehen.

Welche Gesichtspunkte liegen andererseits vor, die auf eine *metastatische Entstehung* dieser Blutzellherde hindeuten? Wenden wir die von APITZ aufgeführten Gesichtspunkte auf die Blutzellherde in der Brustdrüse an, so fehlen — abgesehen von den tumorartigen Fällen — die Merkmale eines zerstörenden aggressiven Wachstums mit Überschreitung und Zerstörung der Epithel- und Gefäßbegrenzung, und wir haben von dieser Seite aus zum mindestens keinen hinreichenden Grund, die Zellherde als metastatische Absiedlungen zu betrachten. Selbst am Beispiel der sarkomatösen Leukoblastose (Fall 25) kann man die Frage diskutieren, ob auch hier auf Grund der bevorzugten Lokalisation im Mantelgewebe ursprünglich eine autochthone Zellneubildung entstanden war, die erst sekundär eine tumorartige Entwicklung genommen hat, so daß nachträglich eine autochthone von einer metastatischen Entstehung nicht mehr zu trennen ist.

Zusammenfassung.

Unter der Arbeitshypothese, daß dem sog. Mantelgewebe der Mamma eine besondere Reaktionsbreite und Jugendlichkeit innewohnen könnte, wurden die menschlichen Brustdrüsen bei leukämischen Erkrankungen einer systematischen Untersuchung unterzogen.

Auf Grund von 33 einschlägigen Fällen, von denen nur 2 sichtbare tumorartige Brustdrüsenvergrößerungen, die übrigen jedoch makro-

skopisch völlig unauffällige Mammea aufwiesen, stellten sich folgende charakteristische Veränderungen des mesenchymalen Brustdrüsenanteils heraus:

1. Bei myeloischen Leukämien fanden sich in großer Zahl — bei den akuten Formen häufiger und stärker als bei den chronischen — extramedulläre Blutbildungsherde im Bindegewebskörper der Mamma. Der Einfluß von Alter, Geschlecht, Therapie u. a. wird diskutiert. Die jüngeren Altersklassen und das weibliche Geschlecht wiesen die stärksten Blutzellherde auf, zwei Fälle besonders starker Myelopoesen waren mit Schwangerschaft kombiniert. Die extramedullären myeloischen Blutzellherde liegen vorwiegend im Mantelgewebe, seltener im perivasculären interstitiellen Stützgerüst, wonach als primärer Ursprungsort der örtlichen Blutbildung das Mantelgewebe angesprochen wird. Das cytologische und strukturelle Bild dieser Blutbildungsherde weist einen organoiden Aufbau mit eigenem Gitterfasergerüst auf und läßt alle Zwischenformen von Reticulumzellen über Blutstammzellen bis zu Myeloblasten und Myelocyten erkennen.

2. Bei den Lymphadenosen besteht dagegen nur in einzelnen Fällen eine geringe rundzellige Infiltration ohne organoiden Aufbau. Die unterschiedliche Bedeutung dieser Befunde wird erörtert.

3. Die Blutzellherde bei den Myelosen werden als autochthon entstandene, extramedulläre metaplastische Myelopoesen angesehen, nicht dagegen als metastatische Absiedlungen.

Literatur.

- APITZ, K.: Erg. Path. **35**, 1 (1940). — BERBLINGER, M.: Klin. Wschr. **1922**, 1449. — BERGONZI, M.: Virchows Arch. **293**, 697 (1934). — BERKA, F.: Frankf. Z. Path. **8**, 203 (1911). — BOEMKE u. BIRKLE: Klin. Wschr. **1949**, 93. — BREDT, H.: Z. Konstit. lehre **17**, 29 (1932). Vortr. Med. Biol. Ges. Leipzig am 16. Dez. 1949. — BROUHA: Zit. nach A. SCHULTZ. — BÜRGER, M.: Altern und Krankheit. Leipzig: Georg Thieme 1947. — BÜSING, C. W.: Dtsch. med. Wschr. **1948**, 58. — DIECKMANN, H.: Virchows Arch. **256**, 322 (1925). — ERNST, M.: Frankf. Z. Path. **31**, 500 (1925). — GERŠANOVIČ-PALEES: Ber. allg. u. spez. Path. **8**, 76 (1951). — GRUBER, G. B.: Z. Kinderheilk. **30**, 336 (1921). — Virchows Arch. **248**, 39 (1924). — HARAM; Lancet **1937**, 1277. — KNIBBE, H. J.: Inaug.-Diss. Tübingen 1946. Zit. nach BAUER: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 821. — KUHNKE, J.: Dtsch. med. Wschr. **1949**, 1260. — LENNERT, K.: Frankf. Z. Path. **61**, 339 (1950). — LETTERER, E.: Ärztl. Wschr. **1948**, 230. — LITTEN, L.: Virchows Arch. **259**, 126 (1926). — LOWELL, A. ERF.: Amer. J. Clin. Path. **17**, 268 (1947). Zit. nach Ber. allg. u. spez. Path. **2**, 76 (1949). — MOESCHLIN-ROHR: Erg. inn. Med. **57**, 723 (1939). — MOSKOWICZ: Arch. klin. Chir. **142**, 374 (1926). — Erg. Path. **31** (1936). — NORDMANN: Zbl. Path. **84**, 286 (1948/49). — PEASE und McDONALD: Amer. J. Clin. Path. **17**, 181 (1947). Zit. nach Ber. allg. u. spez. Path. **3** (1949). — RITSCHEL, E., u. B. S. SCHULTZE-Jena: Frankf. Z. Path. **61**, 476 (1950). — RÖSSELE, R.: Virchows Arch. **275**, 310 (1929). — Beitr. path. Anat. **103**, 385 (1939). — ROSENBURG: Frankf. Z. Path. **27**, 466 (1922). —

358 G. SEIFERT: Gewebsreaktionen der menschlichen Brustdrüse bei Leukämien.

SCHMIDT-VOIGT, J.: Z. Kinderheilk. **62**, 590 (1940). — SCHULTZ, A.: Pathologische Anatomie der Brustdrüse. In Handbuch der pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VII/2. Berlin: Springer 1933. — SCHULTZ-BRAUNS, O.: Geschwülste der Brustdrüse. In Handbuch der pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. VII/2. Berlin: Springer 1933. — STIEVE-STIEDA: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **9**, 609 (1927). — THÖLEN, H.: Acta anat. (Basel) **8**, 201 (1949). — WÄTJEN, J.: Z. inn. Med. **3**, 635 (1948). — WEBER, H. W.: Frankf. Z. Path. **61**, 547 (1950). — WEITZ, G.: Dtsch. med. Wschr. **1950**, 643. — WIENBECK, J.: Die menschliche Leukämie (Leukose) und die leukämischen Veränderungen. Jena: Gustav Fischer 1942.

Dr. GERHARD SEIFERT, Pathologisches Institut der Universität,
Leipzig C 1, Liebigstr. 26.
