

XIX.

Aus dem pathologischen Institut der Universität Leipzig.
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Marchand.)

Beiträge zur Geschwulstlehre.

Von

Dr. Otto Bender,

Assistenzarzt der Universitäts-Poliklinik für orthop. Chirurgie.

(Mit Tafel V. VI.)

Folgende beiden Tumoren, welche aus der chirurgischen Privatklinik von Herrn Professor Kölliker stammen und für deren gütige Überlassung ich mich zu besonderem Dank verpflichtet fühle, boten schon vom klinischen Standpunkte aus kein gewöhnliches Bild dar. Da die Geschwülste sich auch für die mikroskopische Untersuchung als relativ seltene und sehr interessante Objekte erwiesen, so scheinen mir die Resultate einer Mitteilung wert.

I. Solides Adenom der Mamma mit Zystenbildung und schleimiger Entartung. (Hierzu Tafel V. VI. Fig. 1.)

Frau H., 57 Jahre alt, aus Leipzig, wurde am 2. Dezember 1901 in die Privatklinik aufgenommen. Vater der Patientin starb mit 84 Jahren an Altersschwäche, Mutter mit 52 Jahren an unbekannter Krankheit. Von 10 Geschwistern leben 7 gesund, 3 starben an Pocken, Lungenschwindsucht, Gehirnleiden (Hydrocephalus). Patientin selbst hat nur Kinderkrankheiten gehabt. Menses stets regelmäßig, die Menopause trat im 48. Lebensjahre ein. Mit 34 Jahren heiratete Patientin, sie hat niemals konzipiert. Zwei Jahre nach Eintritt des Klimakteriums, also vor nunmehr sieben Jahren, begann das jetzige Leiden mit leichter Schwellung, Verhärtung und Schmerzhaftigkeit der linken Mamma um die Mammilla herum; eine Ursache hierfür kann Patient nicht angeben. Bald darauf Absonderung einer spärlichen, rötlich gefärbten Flüssigkeit aus der Brustwarze, welche in der Folgezeit bestehen blieb, so daß Patientin beständig einen aufsaugenden Verband tragen mußte; sie hatte oft das Gefühl, als ob sich eine große Blase langsam entleerte. Dieser Zustand währte sechs Jahre lang, die Absonderung hörte mal auf, begann wieder, bis vor etwa

$\frac{1}{2}$ Jahre die Geschwulst schnell größer wurde; gleichzeitig rötete sich die Haut seitlich unterhalb der Brustwarze. Vor 5 Monaten wurde hier ärztlicherseits ein Einschnitt vorgenommen und massenhafte, dünne, fleischwasserähnliche Flüssigkeit abgelassen; die Absonderung aus der Schnittwunde blieb. — Das Allgemeinbefinden hat sich nicht verschlechtert, besonders ist keine Abmagerung eingetreten.

Status vom 3. Dezember 1901: Gut genährte Frau von blasser Gesichtsfarbe, Fettpolster reichlich entwickelt. Innere Organe ohne Besonderheiten. Die linke Mamma ist in eine kindskopfgroße Geschwulst umgewandelt, über welcher die Haut verdünnt erscheint, aber nicht stärker vaskularisiert, nirgends mit dem Tumor verwachsen ist. Nur an der erwähnten Inzisionsstelle ist die Haut gerötet und an dem Tumorgewebe anscheinend adhärent. Die Geschwulst ist auf ihrer Unterlage frei verschieblich, überall deutlich abzugrenzen, von meist fester oder teigiger Beschaffenheit; nur an der Fistel Fluktuation. Aus dieser Öffnung entleert sich spontan reichliche serös-schleimige Flüssigkeit. In der Achselhöhle einige vergrößerte, schmerzhaft Lymphdrüsen.

Die Diagnose wurde auf einen primär gutartigen, in letzter Zeit maligne gewordenen Tumor, wahrscheinlich eine Mischgeschwulst mit Übergang in Karzinom, gestellt.

Operation am 4. Dezember 1901. (Prof. Kölliker): Amputatio mammae mit Ausräumung der Achselhöhle. Der Tumor, welcher die ganze Brustdrüse einnimmt, ist überall durch eine derbe Kapsel abgegrenzt und läßt sich leicht auflösen; darauf Entfernung mehrerer erbsen- bis bohngroßer Achseldrüsen von ziemlich weicher Konsistenz. — Der größte Teil der Wunde konnte durch Naht geschlossen werden, ein kleiner dreieckiger Defekt heilte per granulationem. Nach 3 Wochen wurde Patientin aus der Behandlung entlassen. Bis jetzt, $1\frac{1}{4}$ Jahr nach der Operation, kein Rezidiv.

Protokoll vom 5. Dezember 1901. (Geh. Rat Marchand): Mamma stark vergrößert. Haut größtenteils ohne Veränderung und über der Geschwulst verschiebbar, nur an einer Stelle, unweit der Mammilla, nach außen und unten fester adhärent, glatt. Hier findet sich eine kleine weiche, an der Oberfläche rötliche, von Epidermis entblößte Vorwölbung (Ulzeration) von etwa 5 Pfennigstückgröße. Die Mammilla bildet einen tief eingezogenen Trichter, in dessen Bereich aber die Haut vollständig weich ist. Auf dem Durchschnitt zeigt sich die ganze Mamma durch umfangreiche Geschwulstmassen eingenommen, die fast allseitig von der Umgebung ziemlich scharf abgegrenzt sind, und zwar findet sich am größten Teil des Umfanges eine derbe Bindegewebsmembran, die mit der Nachbarschaft mehr oder weniger fest zusammenhängt, aber sich doch ohne Schwierigkeit herauspräparieren läßt. In der Unterfläche hängt die Masse in ihr mit dem Fettgewebe zusammen. Die ganze Geschwulstmasse ist auf dem Durchschnitt sehr deutlich groblappig, die einzelnen Lappen sind voneinander teilweise durch derbe Bindegewebssepta getrennt. In der Mitte findet sich ein größerer, unregelmäßig gestalteter Hohlraum, dessen Wandung überall höckerig nach innen vorragt, und größtenteils von rötlicher Farbe, stellenweise von ablösbaren, schmutzig grau-weißlichen Auflagerungen bedeckt ist. In der Höhle findet sich ein

umfangreiches, augenscheinlich ganz frisches Blutkoagulum. Von der äußeren Ulzeration gelangt man mit der Sonde in einige oberflächlich gelegene Hohlräume der Geschwulstmasse, die augenscheinlich mit der Haupthöhle in Verbindung gestanden haben. Die Masse der einzelnen Lappen hat eine hellgelblich-weiße Farbe, ist größtenteils ziemlich homogen, stellenweise etwas locker, fein porös. An vielen Stellen sieht man die höckerige Oberfläche der einzelnen Lappen in größere Spalträume (zystenartige Hohlräume) hineinragen, wodurch eine gewisse Ähnlichkeit mit Zystofibrom entsteht, von dem sich aber die Geschwulstmasse durch die viel dichtere, homogene, leicht zerreibliche Beschaffenheit unterscheidet. Am oberen Umfange der Geschwulstmasse, nach der Achselhöhle zu, schließt sich an die Geschwulst etwas zähes Bindegewebe an, das etwas an Reste von Mammagewebe erinnert, doch sind die Drüsenacini nicht zu erkennen.

Mikroskopischer Befund. Nach Untersuchung ungefärbter Zupfpräparate bestehen die Geschwulstmassen aus sehr dicht gedrängten, teilweise verästelten, drüenschlauchartigen Wucherungen, die mit deutlichem Lumen versehen sind.

Celloidinschnitte von allen Gegenden des Tumors, nach Härtung in Müller-Formol resp. Alkohol nach den gebräuchlichsten Methoden gefärbt, ermöglichen zunächst einen Überblick über die Zusammensetzung. Den Grundstock der Geschwulst bildet ein bindegewebiges Gerüst, welches von der den Tumor rings umgebenden derben Kapsel zwischen die Geschwulstmassen ausstrahlt und deren lappigen Bau bedingt. Das Fachwerk des Gerüsts füllen drüsige Wucherungen aus, welche, außerordentlich dicht gedrängt, oft nur durch feine Ausläufer des Zwischengewebes voneinander getrennt sind. Letzteres ist fast durchweg entweder in kernarme, gequollene, homogene Balken umgewandelt oder besteht aus einem feinen Netzwerk mit zahlreichen Maschen; stellenweise stößt man auf mehr fibröses Gewebe, welches jedoch auch meist ödematös aussieht und mit Hämatoxylin eine bläuliche Färbung annimmt. Alle Lymphräume innerhalb dieses hyalin-schleimigen Bindegewebes sind erweitert und manchmal zu größeren Spalten ausgedehnt; desgleichen erscheinen die Blutgefäße dilatiert, prall mit Blut gefüllt und oft von kleinen Ansammlungen ausgetretener weißer Blutzellen umgeben.

Neben erwähnten Hauptbestandteilen des Tumors bemerkt man zahlreiche große Zysten und unregelmäßige Hohlräume, in welche zuweilen niedrige, breite oder lange verästelte Zapfen von Tumorgewebe hineinragen und bei flüchtiger Betrachtung an intrakanalikuläre Wucherungen erinnern können. — Wieder an anderen Stellen ist der Charakter der Geschwulst schwerer zu bestimmen, hier handelt es sich um scheinbar regellose Zellwucherungen zweifelhafter Abkunft

in einer schleimigen Grundsubstanz, so daß man bald an endotheliale Neubildung, bald an krebsige Umwandlung epithelialer Zellen denken kann. — In der bindegewebigen Umgrenzung der Geschwulst endlich fanden sich in der der Achselhöhe benachbarten Gegend Reste von Mammagewebe, dessen Verhalten für die Auffassung der Geschwulst entscheidend wurde.

Der Tumor scheint also auf den ersten Blick von ziemlich kompliziertem Bau, bildet aber, wie wir sehen werden, trotzdem eine klare Illustration zu der Ansicht, welche in neuester Zeit von Benecke¹⁾ vertreten worden ist, daß in diesen scheinbar so komplizierten und meist den Mischgeschwülsten zugerechneten gutartigen Mammatumoren das Drüsenepithel das einzig aktive wuchernde Element darstellt, während alle übrigen Veränderungen sekundärer Natur sind und nur in Abhängigkeit und unter dem Einfluß des Epithels erfolgen. Ich verzichte deshalb auf eine getrennte Beschreibung der einzelnen Bilder, die außerordentlich schwierig und doch nicht erschöpfend sein würde und beschränke mich auf eine fortlaufende Darstellung der einzelnen Stadien, wie sie, wenn auch morphologisch sehr verschieden, im Verlaufe der Geschwulstbildung auseinander hervorgegangen zu sein scheinen und demnach auf einen einheitlichen Prozeß zurückzuführen sind.

Die Zellen der schlauchförmigen Wucherungen sind ein- und mehrschichtig, zylindrisch, kubisch, rundlich oder ganz platt, am häufigsten findet sich eine mehrfache Schicht in ihrer Form wechselnder Zellen mit basalen, meist ovalen Kernen und fein granuliertem, oft mit Vakuolen durchsetztem Protoplasma. Ein Lumen ist stets vorhanden oder es kann mit Sicherheit auf ein solches geschlossen werden; zuweilen sind die Zellen allerdings so gewuchert, daß sie das Lumen fast ganz ausfüllen und solide Zellzapfen vortäuschen können. In solchen Fällen ist die Begrenzung des Lumens sehr unregelmäßig, während sie bei Einsichtigkeit gleichmäßig und scharf hervortritt.

In zystisch erweiterten Schläuchen zeigen die oberflächlichen Lagen stets Zerfallerscheinungen, sind abgestoßen und liegen mit hyalinen und schleimigen Massen im Lumen verstreut; besteht nur eine Zelllage, so sind die Zellen um so niedriger, je größer die Cyste oder Spalte; schließlich wird die Zystenwand nur noch von einer einfachen Lage zirkulär verlaufender platter Zellen gebildet. Schwindet auch diese, so können mehrere Zysten konfluieren. Andere Hohl-

1) Benecke, Zur Histologie der fötalen Mamma und der gutartigen Mammatumoren. Orth-Festschrift. 1903.

räume sind unregelmäßig teils von meist gequollenen, niedrigen, epithelartigen Zellen, teils von Bindegewebe begrenzt und enthalten häufig breite einfache oder baumförmig verzweigte Gewebsteile, welche mehr oder weniger weit in die Zysten vorspringen oder sie auch brückenförmig durchziehen. Diese Bildungen bestehen nicht nach Art intrakanalikulärer Wucherungen aus einem bindegewebigen Grundstock mit Epithelüberzug, der sich kontinuierlich in die Auskleidung der Zyste fortsetzt, sondern enthalten alle Bestandteile des Tumors, massenhafte Schläuche mit feinem interstitiellem Gewebe und sind hier mit zerfallenden epithelialen Zellen überkleidet, dort bildet ödematöses Bindegewebe ihre Oberfläche.

Während die Abgrenzung der Zellen nach dem Schlauchlumen zu überall deutlich ist, fehlt nach außen, gegen das hyalinschleimige Stroma, häufig eine scharfe Grenze. Vielmehr bemerkt man so intime Beziehungen zwischen den Schlauchzellen und dem Stroma und mit Immersion eine so weitgehende morphologische Ähnlichkeit vieler Zellen im Bindegewebe mit solchen der Schlauchwandungen, daß der epitheliale Charakter der Tumorzellen wieder sehr zweifelhaft wird.

Man vermißt nämlich fast immer eine *Tunica propria* mit angelagerten spindelförmigen Zellen, wie sie für die Milchdrüse charakteristisch sind. Nur vereinzelt gewahrt man hier und da ovale oder spindelige, gequollene, mattgefärbte Kerne oder Kernreste, welche auf eine kurze Strecke einen Schlauch zirkulär umlagern. Haben sich die Schläuche durch Schrumpfung etwas von der Umgebung retrahiert, so haften die verschwommenen Kerne stets dem Zwischengewebe an; durch den so entstandenen zirkulären Spalt ziehen einzelne Protoplasmafäden von den Schlauchzellen zum Stroma hin. Wenn aber, wie fast überall, auch diese Andeutungen einer Abgrenzung fehlen, so sind die Schläuche ganz unvermittelt in das schleimige Zwischengewebe eingelagert, ja es hat vielfach den Anschein, als ob die Tumorzellen durch kürzere und längere Fortsätze in direkter Verbindung mit dem Stroma stünden. Wo das hyaline Balkenwerk oder das bläulich gefärbte Schleimnetz des Zwischengewebes bis dicht an die Schlauchwandungen heranreicht, zeigen die Zellen derselben auffallende Formveränderungen. Meist sind sie langgestreckt, an den Polen zugespitzt und rosettenförmig radiär um das Lumen herum angeordnet, ihre Enden ragen weit in die Schleimmassen hinein, in welchen sie sich unmerklich verlieren, während das Schleimnetz seinerseits vielfach zwischen die Zellen dringt. Kurz, die Zellen der schlauchförmigen Wucherungen besitzen

hier dasselbe Aussehen wie in Endotheliomschläuchen und das um so mehr, als sich dank den myxomatösen Veränderungen scheinbar viele Übergänge zu den Zellformen des Stromas beobachten lassen, in welchem gleichfalls ovale, durch Quellung am Zelleib und -kern vergrößerte Zellen vorherrschen. Andere Schlauchzellen sind unregelmäßig polyedrisch, oft sternförmig und mit Fortsätzen versehen, gleichfalls Formen, welche man auch im schleimigen Stroma bemerkt. Ganz täuschend wird diese Ähnlichkeit, wenn die schleimige Umwandlung auch die Zellen der Schlauchwandungen ergreift, wenn um den Kern herum Vakuolen auftreten, an Stelle der feinen Granulierung eine weitmaschige, fädige Protoplasmastruktur tritt und der Kern blasig aufgetrieben wird.

Schließlich findet neben Formveränderung und Quellung auch vollständiger Zerfall einzelner Zellen und Zellkomplexe statt, welche in den benachbarten Schleimmassen untergehen. Kern und Protoplasmastruktur schwinden und man sieht dann einen Teil der Schlauchwandung durch leere Fächer eingenommen, welche noch von der Zellmembran umgeben und die Zellform noch inne halten, aber ganz von Vakuolen und einem groben Fadennetz ausgefüllt sind; die übrigen Zellen erscheinen unverändert. Andere Tumorzellen erwecken den Eindruck, als ob sie durch Quellung aus ihrer drüsenförmigen Anordnung herausgedrängt wären und dann zu Grunde gingen. Kommt es auf diese Weise zum Schwund ganzer Teile einer Schlauchwandung, so geht der drüsige Bau völlig verloren. Statt der Schläuche sieht man solide Zellstränge, welche sich mit hyalinen Bindegewebsbalken beliebig durchkreuzen, also Bilder, welche an die seit Billroth¹⁾ unter dem Namen „Cylindrom“ bekannten Geschwülste erinnern.

Von diesen Partien führt dann ein weiterer Schritt zu den ganz unregelmäßigen Komplexen ovaler endothelartiger Zellen, welche ohne irgendwelche erkennbare Anordnung oder Abgrenzung innerhalb der schleimigen Grundsubstanz auftreten. In der Nähe dieser Stellen sieht man manchmal kleinzellige Infiltration und gewinnt den Eindruck, als ob hier eine nicht mehr schlauchförmige, sondern atypische Wucherung von Endothelzellen statthätte.

Nach der vorstehenden Untersuchung war also aus den Zellformen allein kein sicherer Schluß auf die Genese der Neubildung möglich. Es wurden deshalb von in Rabl'scher oder Flemming'scher Lösung fixierten Tumorpartikeln 3—5 μ starke Paraffin-

1) Billroth, Untersuchungen über den feineren Bau und die Entwicklung der Brustdrüsengeschwülste. Virchows Archiv. 18. Bd.

schnitte angefertigt, mit van Gieson, Methylenblau, Magentarot resp. Saffranin gefärbt und nochmals mit Immersion untersucht. Nun ergaben sich trotz des scheinbar unmittelbaren Überganges der Geschwulstzellen in das Stroma und der weitgehenden morphologischen Ähnlichkeit beider Zellarten doch Unterschiede. Die Zellen der drüsigen Schläuche sind, wenn gut erhalten, stets deutlich granuliert, besitzen großen Protoplasmakörper und großen durchsichtigen Kern mit Kernkörperchen. Nicht gequollene Stromazellen sind kleiner, nicht granuliert, ihr Zellkörper läßt sich nur undeutlich von der Interzellularsubstanz abgrenzen, ihre Kerne sind kleiner und dunkler; auch färben sie sich nach van Gieson rot oder bei hohem Schleimgehalt der Umgebung bläulich, während die intakten Zellen der Schläuche stets die braungelbe Färbung epithelialer Zellen annehmen. Man kann auch dort, wo die mattroten hyalinen Balken durch klumpige homogene Fortsätze bis dicht an die Tumorzellen oder zwischen dieselben hineinreichen und letztere ihrerseits feine Ausläufer in die Nachbarschaft entsenden, dieselben von dem Stroma stets abgrenzen; selbst wenn von einer drüsigen Anordnung nichts mehr zuerkennen ist, sondern solide Zellbalken oder ganz unregelmäßige Zellkomplexe unvermittelt in den Schleimmassen liegen, sind jetzt diese Unterschiede deutlich. Nur dort, wo die schleimige Umwandlung Stroma und Tumorphenchym in gleicher Weise ergriffen hat, sind alle feineren Merkmale verwischt und fast gleiche Zellformen geschaffen.

Gegen die endotheliale Abkunft der Tumorzellen sprach ferner die Retraktion der Zellschläuche von ihrer Umgebung, sodaß zwischen letzterer und Schlauchwandung häufig ein zirkulärer Spalt zu sehen war. Etwa erhaltene, verquollene Spindelzellen, Andeutungen einer *Membrema propria*, hafteten dabei stets dem Zwischengewebe an, standen also mit den Tumorzellen nicht in organischem Zusammenhang.

Ferner wurde vergeblich nach einem Ursprungsort endothelialer Neubildungen gesucht. Alle Endothelien der Kapillaren und Lymphräume waren frei von Wucherungserscheinungen und nirgends ließ sich ein Zusammenhang der Tumorzellen mit Blutgefäßen oder Saftkanälen feststellen. Häufig dagegen melden sich auch an den Endothelien der Kapillaren Anzeichen schleimiger Degeneration, Quellung und undeutliche Färbung.

Den Beweis für die epitheliale Natur der Tumorzellen lieferte die Untersuchung der Reste von Mammagewebe und der Vergleich mit Endotheliompräparaten von Rud. Volkmann¹⁾ welche mir

1) Volkmann, Über endotheliale Geschwülste usw. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. 41. Bd. 1895.

Herr Geheimrat Marchand in freundlichster Weise zur Durchsicht überließ.

Das Bindegewebe der Kapsel ist zunächst den Tumormassen kernarm, gequollen, fast homogen. Dann folgt eine Zone derberen fibrillären Bindegewebes, in welcher man Reste von Brustdrüsengewebe und kleinzellige Infiltrationsherde antrifft. Die Drüsenschläuche sind, besonders in Anbetracht des Alters der Patientin und des Mangels jeglicher Laktation in früheren Jahren, gewuchert, zeigen viele fingerförmige Ausläufer und Verzweigungen, welche gegen das Bindegewebe andrängen und dünnere Streifen desselben vorwölben. Überall läßt sich eine lebhafte Proliferation des Epithels feststellen, die jedoch nirgends die Tunica propria durchbricht, sich vielmehr in den Grenzen adenomatöser Neubildung hält; die Spindelzellen der Tunica sind nicht vermehrt. Morphologisch gleichen die Epithelzellen den Tumorzellen, wechseln wie diese in der Form, nur sind sie meist besser konturiert und gefärbt, die Zellschläuche stets mit einer deutlichen Tunica propria umgeben. Auch in dieser Randzone sind die Gefäße zahlreich und erweitert.

An einigen Stellen dieser Drüsenreste ist auch das Einsetzen myxomatöser Veränderung bereits zu bemerken: das Bindegewebe sieht ödematös aus, die Faserung wird undeutlich, die Färbung matt; in einzelnen Epithelzellen treten Vakuolen auf, das Protoplasma erscheint schleimig-fädig, Zelleib und Kern quellen und wechseln in der Form. Manche Alveolen sind schon ganz mit gequollenen abgestoßenen Epithelien angefüllt und erheblich erweitert, die ersten Anfänge der Zystenbildung. Man kann also an diesen Drüsenresten Wucherung und sekundäre Veränderungen in ihrem Beginn ebenso nachweisen, wie allenthalben im Tumor selbst.

Die Untersuchung mehrerer der vergrößerten Achseldrüsen ergab nirgends Geschwulstelemente, dagegen entzündliche Veränderungen mit zahlreichen Bakterien, besonders Diplokokken. Es lag also nicht Metastasenbildung, sondern entzündliche Schwellung der regionären Lymphdrüsen durch Infektion von der Ulzeration aus vor.

Zum Vergleich unseres Tumors mit Endotheliomen der Mamma bot mir die Literatur wenig Anhaltspunkte. Die zahlreichen und ausführlichen Arbeiten über diese Geschwulstart behandeln fast ausschließlich Endotheliome anderer Körpergegenden (vgl. Statistiken von Franke¹⁾, v. Hippel²⁾, Verzeichnis von Volkmann [l. c.] u. a.).

1) Franke, Beiträge zur Geschwulstlehre. Virchows Archiv. 121. Bd. 1890.

2) v. Hippel, Beiträge zur Kasuistik der Angiosarkome. Zieglers Beitr. XIV. 1893.

11 Fälle von Angiosarkom der Mamma, welche Schmidt¹⁾ beschrieb, sind wegen des unzureichenden histologischen Teiles der Arbeit nicht zu verwerten und bereits mehrfach angefochten worden. Später berichtete Monski²⁾ über einen angeblich endothelialen Tumor der Brustdrüse. Ziegler³⁾, in dessen Lehrbuch ein mikroskopischer Schnitt aus einem Mammaendotheliom abgebildet ist, betont auch die Seltenheit dieser Geschwülste.

In Ermangelung völlig analoger Fälle verglich ich Präparate von Parotisendotheliomen von Volkmann mit meinen Schnitten und fasse kurz die wichtigsten histologischen Unterschiede zusammen, welche sich ergaben. Zunächst ließ sich zweifellos eine große Ähnlichkeit der mehr langgestreckten ovalen Epithelzellen unseres Tumors mit wuchernden Endothelien erkennen. Die Verbindung des Parenchyms mit dem Stroma ist jedoch in den Endotheliomen viel fester, wie in unserem Tumor; eine Retraktion der Geschwulstzellen vom Stroma durch Alkoholwirkung tritt niemals ein. An vielen Stellen kann ein direkter Zusammenhang zwischen endothelialer Wucherung und den Endothelzellen der Lymphgefäße und -spalten nachgewiesen werden. Die Endothelzellen selbst werden größer, polymorph und wuchern deutlich in Form von Schläuchen mit verdickter Wandung oder solider Stränge. Niemals bemerkt man irgendwelche Beziehung der wuchernden Endothelien zu den epithelialen Elementen der Drüse, lauter Merkmale, welche unserem Tumor abgehen und ihn vom Endotheliom unterscheiden.

Die Geschwulst geht demnach vom Drüsenepithel aus, wie auch schon klinisch die erste Schwellung um die Mamilla und die frühzeitige abnorme Sekretion aus der Warze anzeigen. Die Drüenschläuche sind so mächtig gewuchert, wie man es bei Mammaadenomen selten sieht. Die Proliferation betrifft ausschließlich das Parenchym und erfolgt stets unter Beibehaltung des drüsigen Typus und innerhalb einer Kapsel; das Stroma verändert sich offenbar nur unter dem Einfluß des Epithels. Der ganze reiche Wechsel der sonstigen Erscheinungen im Tumor erklärt sich aus sekundären regressiven Veränderungen des Parenchyms und Stromas, vornehmlich schleimiger und hyaliner Degeneration und Verflüssigung oder kann auf das Alter der Geschwulst bezogen werden.

1) Schmidt, Über das Angiosarkom der Mamma. Langenb. Arch. 36. Bd. 1888.

2) Monski, Untersuchungen über nichtkarzinomöse Geschwülste der weiblichen Brustdrüse. Inaug.-Diss. Freiburg 1894.

3) Ziegler, Lehrbuch. 10. Aufl. 1901. 1. Bd. S. 451.

Ogbleich die Geschwulst sich also hauptsächlich aus gewucherten Drüsenschläuchen und schleimigem Stroma zusammensetzt, unterscheidet sie sich dennoch wesentlich von dem bekannten und viel häufigeren Myxadenom der Brustdrüse, worauf noch besonders hingewiesen sei. In diesem tritt die Neubildung der Drüsenschläuche weniger hervor und ist im Vergleich zu vorliegendem Tumor spärlich zu nennen. Im Vordergrund steht dagegen die Wucherung des myxomatösen Stromas, welches meist in Form halbkugelliger Knollen von den verschiedensten Seiten gegen die Schläuche andrängt und deren Epithel gegen das Lumen zu vorwölbt, so daß plumpe intrakanalikuläre Papillen entstehen, durch welche das Lumen bald zu schmalen Spalten verengt, bald in unregelmäßige Zysten umgewandelt wird.

Wie entsteht nun die schleimig-hyaline Beschaffenheit des Zwischengewebes? Zunächst wurde an Zirkulationsstörungen mit nachfolgender ödematöser Durchtränkung und Quellung des normalerweise schleimhaltigen Bindegewebes gedacht. Hierfür sprechen vereinzelte, aber nicht genügende Tatsachen; dagegen spricht besonders die jahrelange massenhafte Sekretion aus der Drüse, durch welche eine starke Stauung ihren Ausgleich hätte finden müssen. Daß trotzdem lokale Zirkulationsstörungen innerhalb des gequollenen Gewebes genannte Veränderungen noch verstärken müssen, kann nicht bestritten werden. Entsprechend der ganzen Genese des Tumors aber, welche, wie wir gesehen haben, in letzter Linie immer wieder auf die alleinige Aktivität der Epithelzelle hinweist, erscheint die Annahme besser begründet, daß die Schleimmassen von den pathologisch veränderten Epithelzellen selbst in das Zwischengewebe abgesondert werden; die Epithelien gehen in dem schleimigen Zwischengewebe selbst zugrunde. Der gleichen Entartung unterliegt die Tunica propria. Die Ursache dieser abnormen Schleimbildung ist ebenso unbekannt, wie diejenige der mächtigen Epithelwucherung und Geschwulstbildung überhaupt.

Alle Phasen der schleimigen Degeneration kann man nebeneinander im Tumor beobachten: Schläuche mit verquollenen Tunica-resten oder ganz ohne Abgrenzung; schleimige Umwandlung des Protoplasmas; erst kleine, dann größere Defekte der Schlauchwandungen durch Untergang einzelner Zellen; Entstehung solider Zellbalken und -stränge, welche ein hyalin-schleimiges Balkenwerk durchkreuzen; endlich Bildung großer unregelmäßig, begrenzter Zysten durch totalen Zerfall und Verflüssigung ganzer Tumorpartien; zuweilen bleiben innerhalb dieser Hohlräume einzelne Brücken und Fortsätze

von Tumorgewebe länger erhalten, werden später jedoch ebenfalls eingeschmolzen, wie aus ihrer gequollenen und mazerierten Oberfläche ersichtlich.

Besondere Beachtung verdienen die Formveränderungen der Epithelzellen, welche die Diagnose anfänglich so erschwerten. Ganz abgesehen von den Quellungs- und Zerfallserscheinungen, welche als schleimige Degeneration bekannt sind, bemerkt man an den Epithelien eine weitgehende Polymorphie; sie sind zylindrisch, kubisch, rundlich, spindelig, sogar sternförmig und tragen vielfach lange Fortsätze. Metaplasie nach der Definition Virchows¹⁾, d. h. Persistenz der Zellen mit Veränderung des Gewebscharakters liegt nicht vor, denn die Epithelien produzieren zwar vermutlich die Schleimmassen, gehen aber dabei selbst unter. Besonders Spindel- und Sternform mit Fortsätzen trifft man nur dort, wo die abgrenzende Membran fehlt und Parenchymzellen und schleimiges Stroma scheinbar ineinander übergehen. Es scheint demnach, daß die Formveränderungen der Epithelien erst nach Degeneration und Schwund der Tunica propria eintreten, und daß dann die veränderten Feuchtigkeitsverhältnisse im Stroma, wie sie die Schleimablagerung bedingt, auf die ihrer ernährenden Basis beraubten Epithelzellen einwirken können.

Auf ähnliche sekundäre Einflüsse führt Ernst²⁾ gewisse Zellveränderungen in Karzinomen (Umwandlung von Zylinder- in Plattenepithelzellen) zurück. Ob als Vorbedingung der Formveränderung ein vollständiger Schwund der Tunica propria eintreten muß oder ob dieselbe nur durch Quellung unsichtbar geworden ist, vermag ich nicht zu entscheiden. Es kann jedenfalls nach dem mikroskopischen Befund in unserem Falle nicht zweifelhaft sein, daß Quellung resp. Schwund der Tunica propria in Verbindung mit längerem Bestehen abnormer physikalischer Verhältnisse die Polymorphie der Epithelzellen vorbereitet. Diese hat also nichts Selbständiges an sich, tritt vielmehr nur vorübergehend als Folge genannter Einflüsse auf, vermag jedoch den Zellen ein sehr abweichendes Gepräge zu verleihen.

Derartige Umwandlungen epithelialer Zellen bei schleimiger Degeneration sind mehrfach beschrieben worden. Koester³⁾ hat ähnliche Bilder in epithelialen Parotisgeschwülsten gesehen: „epitheliale Zellen, welche bei der Aufquellung der Substanz zerspalten und

1) Virchow, Über Metaplasie. Sein Archiv. 97. Bd. 1884.

2) Ernst, Ein verhornender Plattenepithelkrebs des Bronchus usw. Zieglers Beitr. 20. Bd. 1895.

3) Zit. n. Rumler, Über Myxom und Schleimgewebe. Inaug.-Diss. Bonn 1881.

auseinandergezerrt werden“; die zerstreuten Epithelien sollen sich dann in sternförmige Bindegewebszellen umwandeln. Die Erklärung, welche Koester für diese Befunde gibt, stimmt mit der unsrigen nicht überein. Über die gleichen Formveränderungen der Epithelzellen und Mangel der Tunica propria in schleimigen Mammaadenomen berichten Steudener¹⁾, Leser²⁾, Kürsteiner³⁾ u. a.; hyaline Degeneration der Tunica sahen z. B. Jüngst⁴⁾, Dreyfuß⁵⁾, Sasse⁶⁾.

Zu erörtern wäre noch die Möglichkeit eines Überganges in Karzinom. Aus zahlreichen Mitteilungen wissen wir, daß diese Mammatumoren durch das Stadium des Adenoma malignum destruens in Karzinom ausarten können; Schimmelbusch⁷⁾, Elsässer⁸⁾, Langhans⁹⁾, Sasse¹⁰⁾ u. a. berichten darüber. Als solche Übergänge könnten höchstens jene unregelmäßigen Zellhaufen angesprochen werden, die mangels anderer Erklärung den Eindruck atypischer maligner Wucherung erwecken könnten. Gegen eine atypische Wucherung der Tumorzellen spricht jedoch klinisch das absolute Fehlen von Metastasen selbst in den Achseldrüsen trotz 7jährigen Bestehens der Geschwulst, das Ausbleiben von Rezidiven und der jetzt ausgezeichnete Gesundheitszustand der Patientin; mikroskopisch der Mangel jeglichen Kriteriums der Malignität: keine aktive Polymorphie der Epithelien, kein aktiver Durchbruch der Tunica propria, keine selbstständige Bildung solider Zellzapfen und -Nester; dagegen überall die Symptome verminderter Ernährung und die Möglichkeit, alle sekundären Veränderungen der Drüsenschläuche in zeitlicher Reihenfolge durch Degeneration und Akkommodation erklären zu können. Therapeutisch würde trotzdem bei einem derartigen Tumor stets die Aus-

1) Steudener, Adenom. Virchows Archiv. 42. Bd. 1868.

2) Leser, Beitr. zur pathol. Anat. der Geschwülste der Brustdrüse. Zieglers Beitr. II. 1888.

3) Kürsteiner, Adenom. Virchows Archiv. 136. Bd. 1894.

4) Jüngst, Ein intrakanal. Myxom der Mamma mit hyalin. Deg. Virchows Archiv. 95. Bd. 1884.

5) Dreyfuß, Zur pathologischen Anatomie der Brustdrüse. Virchows Archiv. 113. Bd. 1888.

6) Sasse. Über Zysten und zyst. Tumoren der Mamma. Archiv f. klin. Chirurgie. 54. Bd. 1897.

7) Schimmelbusch, Fibroadenom und Zystadenom. Langenbecks Archiv. 44. Bd. 1894.

8) Elsässer, Zwei Fälle von Fibrom der Mamma mit Übergang in Karzinom. Virchows Archiv. 82. Bd. 1880.

9) Langhans, Pathologische Histologie der weiblichen Brustdrüse. Virchows Archiv. 58. Bd. 1873.

10) Sasse, l. c.

räumung der Achselhöhle mit der Amputation zu verbinden sein, da eine karzinomatöse Entartung jederzeit einsetzen kann.

Unter den früheren Autoren auf diesem Gebiet, von welchen ich nur einen kleinen Teil anführte, ist Schimmelbusch der einzige, welcher auf die prinzipielle Einheit der scheinbar so mannigfaltigen gutartigen Brustdrüsengeschwülste hingewiesen hat. Das wesentliche Ergebnis aus der Untersuchung unseres Tumors bildet gerade die Zurückführung dieser Mannigfaltigkeit auf eine Einheit, d. h. der Nachweis, daß trotz des bunten Wechsels verschiedenster Bilder, auf die man eine ganze Reihe der gangbaren Bezeichnungen anwenden könnte, in dem wuchernden Epithel der Drüsenschläuche die einzige treibende Kraft bei Entstehung dieses Tumors liegt, welcher erst sekundär unter dem Einfluß schleimiger Degeneration seines Parenchyms und Stromas ein so kompliziertes Aussehen gewinnt und eine Mischgeschwulst vortäuscht. Das Adenom illustriert also besonders deutlich die Ansicht, welche Benecke jüngst für die gutartigen Mammatumoren ausgesprochen und in Parallele mit den fötalen Entwicklungsvorgängen in der Brustdrüse gesetzt hat.

II. Rezidivierendes Lipomyxom. (Hierzu Tafel V. VI. Fig. 2—4.)

L. H., 52jähriger Landmann aus Podelwitz in Sachsen. Vater des Patienten ist mit 59 Jahren verunglückt, Mutter starb 56 Jahre alt aus unbekannter Ursache; 3 Geschwister leben gesund, 2 starben im Alter von etwa 60 Jahren. Geschwülste sind angeblich in der Familie nicht vorgekommen. H. ist verheiratet, hat 13 Kinder bald nach der Geburt verloren, 2 Söhne von 17 und 19 Jahren leben.

Vor 9 Jahren litt Patient nach Beschreibung an einer Phlegmone am rechten Vorderarm, die auf Inzision heilte. Vor 8 Jahren wurde er wegen einer Geschwulst unterhalb der linken Achselhöhle, die damals bereits $3\frac{1}{2}$ Jahre lang bestand, außerhalb zum ersten Male operiert. Der exstirpierte Tumor setzte sich aus mehreren Knollen zusammen, wog $3\frac{1}{2}$ Pfund und wurde vom Arzt als Fettgeschwulst bezeichnet. Nach zweijähriger Pause trat wieder eine Geschwulst an derselben Stelle auf und dehnte sich nach dem Rücken zu aus. Die zweite Operation förderte einen Tumor von $1\frac{1}{2}$ Pfund Gewicht und gleicher Beschaffenheit zutage. Das dritte Rezidiv begann etwa im Sommer 1900 und führte Patient im Januar 1902 in die Behandlung von Herrn Prof. Kölliker.

Der allgemeine Status enthält wenig Bemerkenswertes. Patient besitzt kräftigen Knochenbau und Muskulatur, schwach entwickeltes Fettpolster, gesunde Gesichtsfarbe. Innere Organe ohne Besonderheiten. — Unterhalb der linken Achselhöhle ein aus mehreren Knollen bestehender Tumor von höckeriger Oberfläche, welcher nach unten bis zur 8. Rippe, nach vorn bis unter den Pectoralis major, nach hinten bis zum Rande des Schulterblattes reicht. Der Tumor ist kaum verschieblich, scheint mit seiner Umgebung allenthalben verwachsen und stellenweise unter die

Muskulatur (Pect. maj. und Latiss. dorsi) sich zu erstrecken. Die Konsistenz ist ziemlich weich, elastisch, wie bei Fettgewebe, die Haut über der Geschwulst papierdünn, im Bereich der unregelmäßigen kreuzweisen Operationsnarben an der Unterlage adhärent. Am ganzen Körper finden sich sonst keine Geschwulstbildungen, keine Drüenschwellungen.

Die Diagnose lautete Lipom, vielleicht von den Achseldrüsen ausgehend. Operation am 14. Januar 1902 in Chloroformnarkose: kreuzförmiger Hautschnitt mit Lappenbildung, Auslösung eines fast kindskopfgroßen Tumors, der aus zahlreichen erbsen- bis gänseei-großen Knollen von bräunlich-roter Farbe mit stellenweise gelber Sprenkelung besteht, welche leicht abreißen und wegen ihrer Schlüpfrigkeit schwer zu fassen sind. Die Geschwulst dehnt sich peripher bis zum Proc. coracoid. unter den Pectoralis aus, der teilweise eingeschnitten wird, dann in die Achselhöhe, wo die Vene in größerer Ausdehnung freigelegt wird, nach hinten bis unter die Scapula und bis zum unteren Schulterblattwinkel; der Latiss. dorsi wird gleichfalls teilweise durchtrennt. 40—50 Unterbindungen, insbesondere sehr großer Venen in der Achselhöhle und an der Scapula. Nach Exstirpation sieht man an vielen Stellen der großen Wunde noch eigentümlich ödematös-schleimige Fettträubchen haften. Drainage, Naht, Verband. Heilung ohne Störung, nach 3 Wochen Entlassung aus der Klinik. Der Bericht über die histologische Untersuchung des Tumors erfolgt im Zusammenhang mit dem des Rezidivs.

Ende November 1902 sucht Patient wieder die Klinik wegen eines bereits faustgroßen Rezidivs auf. Erst Anfang Januar 1903 entschließt er sich zu einer abermaligen Operation, die am 5. Januar in gleicher Weise, wie früher, von Prof. Kölliker ausgeführt wird. Der Tumor ist ebenso groß, nimmt dieselbe Stelle und Ausdehnung ein wie vor einem Jahre. Bei der Exstirpation findet sich, daß diesmal meist kleinere, aber zahlreichere Knollen mit viel reichlicherem Fettgehalt vorhanden sind. Die ganze Geschwulst ist traubenförmig, polypös gebildet, bei der Herausnahme bleiben viele kleine, leicht zerreißbare Beeren am Boden der Wunde zurück, die alle einzeln herausgenommen werden müssen. Es ist fast unmöglich, die massenhaften, von ihrer Umgebung nur schwer abgrenzbaren kleinen Träubchen vollständig zu entfernen. Wundversorgung, Nachbehandlung wie früher, Heilung reaktionslos.

Protokoll vom 5. Januar 1903. (Geh. Rat Marchand): Lipomyxoma malignum. Vierte Operation. Geschwulstmasse, die aus einer sehr großen Anzahl von weichen, rundlichen Knoten besteht, die in ihrer Größe zwischen der eines Stecknadelkopfes und der eines Enteneis wechseln. Zum Teil sind diese Knoten von kugelig oder länglich-runder Form und glatter Oberfläche in das lockere, gefäßhaltige Bindegewebe eingelagert, aus dem sie sich ganz herauschälen lassen, doch scheinen sämtliche durch einen Stiel mit Gefäßen im Zusammenhange zu stehen, die sich im Innern und an der glatten Oberfläche fein verästeln. Viele dieser Lappen sind miteinander durch etwas festere Bindegewebsmassen zu größeren Konvoluten vereinigt, an einer Stelle hängen sie mit derbem, mehr narbigem Bindegewebe zusammen, an dem noch ein kleines Hautstückchen sitzt, augenscheinlich ein Teil der alten Narbe; hier findet sich auch etwas reichliches Fettgewebe, dessen Lappchen sich aber ganz scharf von den rundlichen

Läppchen der Geschwulst abgrenzen, ohne daß man deutliche Übergänge zwischen beiden erkennen kann. An anderen Stellen sind Fettläppchen in dem die Geschwulst umgebenden lockeren Gewebe nur spärlich vorhanden. Die kleineren und größeren Geschwulstknoten sind meistens von mattgelber Farbe, nur die größeren stellenweise etwas durchscheinend, rötlich; die kleineren auf dem Durchschnitte zum Teil gelblich, in der Mitte durchscheinend, gallertig oder ganz opak hellgelb. Die größeren sind meist mit einer schmalen gelben Randzone versehen.

Mikroskopischer Befund. Die histologische Untersuchung, welche an beide Operationen angeschlossen wurde, kann wegen der Übereinstimmung der Befunde gemeinsam besprochen werden; auf einzelne Unterschiede sei gelegentlich hingewiesen. In beiden Fällen werden Knollen jeder Größe in Müller-Formol und Alkohol, mehrere der kleinsten stecknadelkopfgroßen, ganz gelben Beeren in Flemmingschem Gemisch fixiert, in Celloidin oder Paraffin eingebettet und in der üblichen Weise gefärbt.

Übersichtsschnitte durch einen apfelgroßen Komplex zusammenhängender Knollen jeder Größe lassen um jeden einzelnen derselben stets eine sehr zarte Bindegewebshülle erkennen, von welcher sich feine Ausläufer in unregelmäßiger Weise besonders in der Randzone der Knollen verzweigen. Zuweilen kann man zarte elastische Fasern in diesen Septen nachweisen. Größere Knollen sind vorwiegend schleimig, nur an der Peripherie zunächst der Kapsel trifft man immer eine, wenn auch schmale Schicht von fetthaltigen Rundzellen, welche einzeln oder gruppenweise von einem gequollenen schleimigen Bindegewebsnetz umspinnen sind und nach Extraktion des Fettes durch Alkohol diesen Parteen ein siebartiges Aussehen verleihen. In dem rein schleimigen Zentrum liegen auffallend zahlreiche, erweiterte, prall mit Blut gefüllte Gefäße, in ihrer Nachbarschaft hier und da kleine Hämorrhagien. In mittelgroßen Beeren wechselt die Zusammensetzung; neben schleimigem Zentrum mit etwas breiterer fetthaltiger Rinde scheinen einzelne Felder im Schnitt ganz aus großen runden Zellen von vakuolärem Bau, daneben andere fast durchweg aus schleimigem Gewebe zu bestehen, und beide Gewebsarten liegen, nur durch ein schmales Bindegewebsseptum getrennt, dicht nebeneinander. Das Reticulum zwischen den vakuolären Zellen ist gleichfalls bläulich gefärbt, schleimig. Die kleinsten Träubchen von Erbsengröße und darunter enthalten meist nur letztgenannte Zellen und ein feines retikuläres Stützgerüst. Viele derartige kleinste Beerchen wurden untersucht, welche alle ausschließlich aus dieser Zellart zusammengesetzt waren; nur ganz selten trifft man allerdings auch kleine Beeren, welche außerdem Schleimgewebe enthalten.

Diese kleinsten Knollen dienten zum Studium der vakuolären Zellen. Neben Osmium wurde auch Alkohol zur Fixierung verwendet, da bei völliger Osmierung des Fettes alle Einzelheiten verdeckt waren. Die fraglichen Zellen sind groß, rundlich, bei dichter Lagerung polyedrisch, ihr großer ovaler Kern liegt meist etwas exzentrisch. Bei schwacher Vergrößerung erscheint das Zellprotoplasma zuweilen granuliert, bei stärkerer läßt sich aber die scheinbare Granulierung überall auf ein feines Netzwerk zurückführen, in welches Vakuolen eingeschlossen sind. In Osmiumpräparaten ist der Inhalt dieser Vakuolen in ganz nahe benachbarten Zellen teils ungefärbt geblieben, teils mehr oder weniger kräftig geschwärzt. Wenn hierfür auch stellenweise mangelhaftes Eindringen des Osmium beschuldigt werden kann, so muß doch für die meisten Zellen angenommen werden, daß die oft innerhalb einer Zelle nur partielle Osmierung auf verschiedenem Inhalt der Vakuolen beruht. Diese sind anscheinend nur zum Teil von Fetttröpfchen, zum Teil von einer eiweißhaltigen serösen Flüssigkeit ausgefüllt.

Diese vakuolären Zellen, wie sie in sehr ähnlicher Ausbildung auch in Xanthelasma und in der Winterschlafrüse mancher Säugetiere vorkommen, worauf mich Herr Geheimrat Marchand besonders aufmerksam machte, entsprechen ganz den Zellformen, welche bei der Neubildung des Fettgewebes im Embryo und bei Wucherungsvorgängen dieses Gewebes auftreten, und können deshalb mit jugendlichen Fettzellen identifiziert werden. Aller Wahrscheinlichkeit nach füllen sich die von seröser Flüssigkeit eingenommenen Vakuolen später mit Fetttröpfchen und so findet allmählich ein Übergang zu Fettzellen statt. An Stelle zahlreicher kleiner Fetttropfen treten weiter wenige größere, und schließlich trifft man auch auf vereinzelte ausgebildete Fettzellen mit großem Fetttropfen und wandständigem Protoplasmarest; doch nimmt die Mehrzahl der vakuolären Zellen in dieser Geschwulst offenbar einen anderen Entwicklungsgang, wie den zur ausgebildeten Fettzelle. In den Abbildungen sind zahlreiche Übergangsformen wiedergegeben, welche in ziemlich lückenloser Reihe die einzelnen Stufen dieser Entwicklung zur Anschauung bringen.

Diese Tumorzellen, welche also in histologischer Beziehung als jugendliche Fettzellen bestimmt werden können, treten vornehmlich im Verlaufe der Kapillarverzweigung auf und zwar auch in größeren Knollen, wo sie, wie erwähnt, nur am Rande in der Nähe der Kapsel, als der Stelle der besten Gefäßversorgung, auftreten. Mehrkernige Exemplare mit 2—3 Kernen sind häufig, Riesenzellbildung habe ich nicht beobachtet. Ihre Anordnung und die Art ihrer Wu-

cherung weicht jedoch von der des physiologischen Fettgewebes ab. Man vermißt zunächst im großen eine deutliche Läppchenbildung, statt dieser hat man lauter runde, isolierbare Knollen vor sich. Im einzelnen ist ferner die Lagerung der Zellen durchaus unregelmäßig. Mehrere junge Fettzellen, epithelartig um den Fetttropfen einer alten Zelle angeordnet und von einer gemeinsamen Membran umschlossen, habe ich nicht mit Sicherheit beobachtet. Häufig läßt sich ja eine Membran streckenweise um eine Zellgruppe herum verfolgen, aber durchschnittlich erhält man den Eindruck, als ob die Wucherung zwar im Anschluß an die Kapillarverzweigung, nicht aber mit Einhaltung der verschiedenen Stadien des physiologischen Vorganges stattfände, als ob dieselbe so rapide erfolgte und so rasch metaplastischen Veränderungen unterliege, daß es nicht zur Ausbildung sogenannter endogener Zellteilungsbilder und späterhin fertiger Fettzellen komme.

In größeren Knoten findet man am häufigsten Übergangsformen, welche zwischen den Elementen der fett- und der schleimhaltigen Partien stehen und mehr der einen oder anderen Zellform zuneigen.

Viele vakuoläre Zellen enthalten eigentümlich homogene, glänzende Einschlüsse, welche sich von dem feinblasigen Protoplasma scharf absetzen und deutlich von der Zellmembran umgeben sind. Diese homogenen Klümpchen treten auch zu mehreren an verschiedenen Polen der Zelle auf, oder dieselbe ist bei wohlerhaltenem Kern auch ganz von homogenen Massen ausgefüllt. Diese Einschlüsse scheinen auch aus den Zellen auszutreten, finden sich jedenfalls auch extrazellulär und grenzen sich dann als runde Gebilde scharf von dem umgebenden Schleim ab; Eosin färbt sie kräftig rosa, van Gieson leuchtend rot. Später verschwinden die homogenen Massen im Schleim, dessen Färbung sie mehr und mehr annehmen. Vermutlich handelt es sich um hyaline Einschlüsse.

Wichtiger sind zahlreiche Übergangsformen vom Typus der sogenannten serösen Fettzellen, wie sie im atrophischen Fettgewebe vorkommen. Diese Zellen haben ein ödematös-schleimiges Aussehen, Körper und Kern sind noch erhalten, aber blasig aufgetrieben, ersterer statt feinsten Fetttropfchen von einem weitmaschigen, bläulich gefärbten Schleimfadennetz eingenommen. Man kann nicht feststellen, ob die Maschen dieses Netzes vor der Alkoholwirkung durch Fetttropfen ausgefüllt waren, oder ob es sich um Gerinnung schleimhaltiger Flüssigkeit handelt. Das Zwischengewebe stellt hier ein kräftig gefärbtes Schleimnetz dar. Einzelne dieser Zellen scheinen

zu zerfallen, wie aus der Auffaserung des Zelleibs und undeutlicher Kernfärbung zu schließen ist.

An anderen Stellen liegen die Zellen weiter auseinander, sind geringer an Zahl und erheblich kleiner; ihre früher offenbar runde Form ist durch die umgebenden Schleimmassen abgeplattet und sie enthalten nur spärliche kleine Fettröpfchen. Diese fehlen oft ganz, der Protoplasmakörper schrumpft noch mehr, umgibt nur noch als schmaler dunkler Saum den länglichen dunklen Kern und unterscheidet sich nur schwer von dem schleimigen Zwischengewebe. Auch der Kern dieser Zellen ist kleiner, das Chromatingerüst zusammengerückt, die Kernfärbung infolgedessen dunkler.

Besonders im Zentrum größerer Knollen beherrschen diese Übergangsformen das mikroskopische Bild, bis man auf reines Schleimgewebe stößt. Dieses zeigt die bekannten spindel- und sternförmigen Zellen, welche in bald mehr fädige, bald homogene schleimige Grundsubstanz eingebettet sind. Die plumpen Fortsätze der dunkel tingierten Zellen verlieren sich unmerklich in den bläulichen Schleimmassen. Kernarme Bezirke wechseln mit kernreicheren; die Kapillarsversorgung ist etwas spärlicher, wie in den Randbezirken, man bemerkt vereinzelte kleine Hämorrhagien. Manche Zellen in der Nähe der Gefäße enthalten wenige kleinste Fettröpfchen.

Durchschnittlich sind die kleinen Knollen viel fettreicher, wie die größeren. Die kleinsten Beeren von der Größe eines Stecknadelpfopfes bestehen meist aus jenen teilweise fetthaltigen vakuolären Zellen mit spärlichem Stroma; erst wenn sie größer werden, tritt, fast stets zuerst im Zentrum, Schleimgewebe auf, während die Randzone mit der reichsten Gefäßversorgung bezeichnenderweise überall von den vakuolären Zellen beherrscht wird. Diese Eigentümlichkeit wurde nach beiden Operationen bemerkt; im ersten Falle vorwiegend große Myxomknollen, im zweiten u. a. massenhafte ganz kleine, welche meist nur aus vakuolären Zellen bestehen. Ganz selten beobachtet man, daß in sehr kleinen Knötchen das Schleimgewebe bereits überwiegt. Berechtigt also schon der makroskopische Befund zu der Annahme, daß die Vakuolenzellen primär auftreten und sich in Schleimgewebe später umwandeln, so bezeugen auch mikroskopisch die zahlreichen mehrkernigen Formen derselben, ihre Wucherung im Anschluß an die Kapillaren und in der Peripherie der Knollen, also an den Stellen der lebhaftesten Proliferation in Tumoren, daß diese Zellform als Matrix der Neubildung angesehen werden muß. Dabei soll nicht geleugnet werden, daß das aus diesen Zellen hervorgehende Schleimgewebe auch selbständig weiter wuchert, wie z. B. aus dem früh-

zeitigen und ausschließlichen Vorhandensein von Schleimgewebe in vereinzelt kleinsten Knollen ersichtlich ist. Die beschriebenen Übergangsformen scheinen den Weg der Entwicklung zu Schleimgewebe anzuzeigen. Der Übergang geht, soweit man das aus den Zellformen feststellen kann, so vor sich, daß die jungen Fettzellen ihr Fett verlieren, und statt dessen Schleim produzieren, den sie ins Zwischengewebe abscheiden. Hierbei ändern sie allmählich ihre Gestalt, die von der rundlichen resp. von der polyedrischen in die Spindel- oder Sternform übergeht. Die vakuolären Zellen stellen offenbar eine embryonale Zellform dar, welche eine Vorstufe sowohl für Fettgewebe, wie für Schleimgewebe bildet, mag man dieselben nun von einem versprengten Keim ableiten oder als eine Rückbildung des Fettgewebes zu embryonalen Formen bei krankhafter Geschwulstbildung auffassen. Normalerweise würden sich diese Zellen, welche, wie bereits mehrfach betont wurde, die größte Ähnlichkeit mit jungen Fettzellen haben, zu fertigem Fettgewebe ausbilden. Bei pathologischer Proliferation aber nehmen die Zellen nicht diesen Entwicklungsgang, es kommt nur stellenweise zu Andeutungen einer Fettgewebsentwicklung; die Tumorzellen verharren statt dessen in der Jugendform, resp. bilden sich zu typischen Schleimgewebszellen aus, behalten also stets einen embryonalen Charakter bei.

Wegen des Beginnes der Geschwulst in der Achselhöhle, ihrer weiteren Ausdehnung und der äußeren Form der einzelnen Knollen wurden anfangs die Lymphdrüsen für den Ausgangspunkt der Neubildung gehalten. Denselben Gedanken äußert Virchow¹⁾ bei Besprechung eines Myxolipoms des Oberschenkels, welches unserer Beobachtung gleicht. Lymphoides Gewebe war jedoch in keinem der vielen untersuchten Knollen zu finden. Auch würde die Lokalisation und Anordnung der fetthaltigen Zellen weder dem bekannten Typus des Lipoma capsulare Virchows²⁾, noch den Mitteilungen Askanaazy³⁾ entsprechen, welcher in Lymphdrüsenlipomen stets eine Wucherung der Fettzellen vom Hilus zur Peripherie feststellte, so daß schließlich nur ein schneller Saum lymphoiden Gewebes am Rande der Drüse bestehen blieb. Ursprungsort vorliegender Geschwulst muß demnach das Unterhautfettgewebe sein, doch entsteht die Frage, ob dieselbe von bereits ausgebildetem Fettgewebe

1) Virchow, Die krankhaften Geschwülste. 1. Bd. 1863. S. 418.

2) Ibidem. S. 373 ff.

3) Askanaazy, Zur Entstehung der multiplen Lipome. Virchows Archiv. 158. Bd. 1899.

ausgegangen ist, welches bei pathologischer Wucherung wieder embryonale Formen angenommen hat, oder ob sie auf einen Rest embryonalen Fettgewebes zurückzuführen ist. Diese Frage dürfte nicht bestimmt zu entscheiden sein, wir konnten nur so viel feststellen, daß der Tumor, mag er aus embryonalem Fettgewebe hervorgehen oder einen Rückfall in dasselbe darstellen, von einer Zellform gebildet wird, die wir nur als jugendliche Fettzelle bezeichnen können. Diese Tatsache ist deshalb von hervorragendem Interesse, weil sie den Gedanken nahelegt, daß wir in beschriebener vakuolärer Zelle vielleicht eine eigenartige Bildungszelle des Fettgewebes (resp. Schleimgewebes) vor uns haben, welche von jugendlichen Bindegewebszellen wesentlich verschieden wäre. Diese Geschwulstbildung würde also eventuell dafür sprechen, daß das Fettgewebe ein Gewebe *sui generis* darstellt, wie Toldt, Rollet, Ranvier u. a. annehmen, und nicht mit dem Bindegewebe gleichzustellen ist.

Die Geschwulst entsteht demnach durch Wucherung junger Fettzellen; die vakuolären Zellen fasse ich als die jüngeren, lebhafter proliferierenden Zellformen auf, aus welchen sekundär das fertige Schleimgewebe hervorgeht, das aber auch seinerseits, wenn auch weniger intensiv, weiter wuchert. Daß die jugendlichen Fettzellen bei pathologischer Wucherung nur andeutungsweise fertiges Fettgewebe, vorwiegend aber Schleimgewebe erzeugt haben, kann bei dem bekannten Parallelismus der beiden Gewebsarten nicht verwundern. Ob die Spindel- und Sternzellen wieder Fett aufnehmen, wie mehrfach beschrieben wurde, konnte ich nicht feststellen, jedenfalls geschieht es in diesem Falle nur in sehr beschränktem Maße.

Von besonderem klinischen Interesse ist noch das Ausbleiben von Metastasen. Obgleich der Tumor jetzt seit 11 Jahren besteht, resp. zur Zeit als fünftes Rezidiv an gleicher Stelle wieder auftritt, haben sich an keiner Stelle des Körpers Metastasen gezeigt. Trotzdem wird die Neubildung durch ihre lokale Multiplizität zu einer malignen.

Virchow hat bekanntlich das Myxom als Geschwulst *sui generis* aufgestellt und unterschied heteroplastische und hyperplastische Formen. Erstere führt er auf kongenitalen Ursprung zurück, ihr Hauptsitz ist die Schädelhöhle, das zentrale und periphere Nervensystem, das Herz, sie erzeugen Metastasen, rezidivieren häufig lokal, verhalten sich überhaupt wie maligne Neubildungen. Diese Form trennt auch Lubarsch¹⁾ von den hyperplastischen Myxomen, welche im spä-

1) Lubarsch und Ostertag, Ergebnisse der pathologischen Morphologie und Physiologie. 1895.

teren Leben gewöhnlich im Zusammenhang mit Lipomen, Fibromen, Sarkomen usw. auftreten. Ein Myxom besteht nach Virchow entweder aus embryonalem, gewuchertem Schleimgewebe oder wird aus einem durch akquirierte Metaplasie entstandenen sekundären Schleimgewebe gebildet. Virchow beschreibt ein bereits angeführtes, unserem Tumor sehr ähnliches Oberschenkelmyxom folgendermaßen: „Auf dem Durchschnitt bestand die Geschwulst aus zahlreichen bis taubenei großen Lappen, von sehr weicher Beschaffenheit, so daß ich sie anfangs für eine Geschwulst der Lymphdrüsen hielt. Manche Lappen waren ganz gallertig, durchscheinend, gelblich, zitternd, andere hatten ein trüberes, weißlichgelbes, maschiges Aussehen“ Die feinere Untersuchung ergab, daß die gallertigen Stellen ganz aus Schleimgewebe bestanden, die gelben reichlich Bildung von Fettzellen erkennen ließen. Offenbar hatten hier die Myxomzellen sekundär Fett aufgenommen, während man in unserem Tumor, wie erwähnt, kaum ausgebildeten Fettzellen, sondern nur die Vorstufen der Fettresp. Schleimzellen fand.

Der Ansicht Virchows, welche die meisten Autoren (Marchand¹⁾ Orth²⁾ u. a.) teilen, sind Koester³⁾ und nach ihm Rumler⁴⁾, Kickhefel⁵⁾ entgegengetreten. Da die Anwendung der Koesterschen Lehre auf unseren Fall manches Bestechende haben könnte, möchte ich dieselbe kurz besprechen. Koester führt, wie bekannt, jede Myxombildung auf Zirkulationsstörungen in den meist gestielten Tumoren zurück. Je größer und schwerer ein Myxomknollen werde, desto stärker müsse er an seinem Stiel ziehen. Die Folge sei eine Verlängerung und Querschnittsverminderung des Stiels und der in ihm verlaufenden Gefäße, es komme zu venöser Stauung, Fettschwund aus den Zellen, ödematöser Durchtränkung und Quellung des Gewebes. Es muß zugegeben werden, daß jeder einzelne Knollen unseres Tumors gestielt war und daß dieser Stiel sehr zart ist, daß ferner bei der Mehrzahl der Tumoren wenigstens anfangs die fetthaltigen Zellen, erst beim Größerwerden das Schleimgewebe überwiegt. Demgegenüber ist aber hervorzuheben, daß die Knollen in situ nicht an ihren Stielen hingen, sondern ein großes zusammen-

1) Marchand, Berliner klin. Wochenschr. 1894. Nr. 1. Fall I.

2) Orth, Über Schleim und Schleimgeschwülste usw. Nachr. d. kgl. Ges. d. Wiss. z. Göttingen. 1895.

3) Koester, Über Myxom. Sitzungsbericht d. niederrhein. Gesellschaft. Bonn 1881.

4) Rumler, Über Myxom und Schleimgewebe. Inaug.-Diss. Bonn 1881.

5) Kickhefel, Zur Histologie und zur systematischen Stellung der schleimigen und gallertigen Gewebe des Menschen. Virchows Archiv. 129. Bd. 1892.

hängendes Paket bildeten, in welchem alle Knollen mit ihren Kapseln in großer Ausdehnung aneinander hafteten und Halt gewannen. Eigentlich gestielt wurden die Knollen erst, wenn man nach der Exstirpation die einzelnen mechanisch voneinander ablöste und isolierte. Erst dann hingen die Tumoren an ihren Stielen; man kann demnach nicht behaupten, daß eine Zerrung der Stiele bestanden und Stauung bewirkt habe. Sodann geht aus dem mikroskopischen Befund hervor, daß das Schleimgewebe nicht durch Quellung und ödematöse Durchtränkung von Fettgewebe entstanden sein kann. Vor allem kommt es garnicht zur Entwicklung einer fertigen Gewebsart, welche aufquellen könnte; wir haben vielmehr reines typisches Schleimgewebe vor uns, welches sich sowohl vom ödematösen Binde- oder Fettgewebe, wie vom degenerativ schleimig gewordenen Gewebe wesentlich unterscheidet. Seine Zellen erscheinen nicht spärlich in ödematösem Stroma verteilt, sind nicht blasig aufgetrieben, matt gefärbt, sondern wohl konturiert, teilweise dicht gelagert und offenbar in Wucherung begriffen. Als einziges Moment, welches für lokale Stauung und deren etwaige Mitwirkung bei den Gewebsveränderungen sprechen könnte, wären die stellenweise etwas erweiterten Gefäße und vereinzelt kleinen Hämorrhagien im Schleimgewebe anzuführen, doch ist dieser Befund zu unbedeutend, um ihm in der Genese des Tumors die Hauptrolle zuzuerkennen.

Um vermutlich kongenital angelegte Tumoren handelt es sich in den Mitteilungen von Marchand, Berthenson¹⁾, Robin²⁾, Terrier³⁾ u. a., welche besonders primäre Myxome des Herzens betreffen. Andererseits führen Czapek⁴⁾, Jürgens⁵⁾, Salzer⁶⁾ die Bildung der von ihnen beobachteten Myxome des Herzens und der Nierenkapsel auf Zirkulationsstörungen innerhalb primär andersartiger Geschwülste zurück. Wieder andere Autoren z. B. Jakobsthal⁷⁾, welcher zuletzt die Myxome des Herzens zusammengestellt und um eine Beobachtung bereichert hat, läßt die Frage nach der Entstehung offen.

1) Berthenson, Zur Frage von der Diagnose primärer Neoplasmen des Herzens. Virchows Archiv. 132. Bd. 1895.

2) Zit. nach Lubarsch und Ostertag, Ergebnisse . . . 1895.

3) Terrier, Enorme myxome lipomateux de la paroi thoracique. Revue de Chir. XIV. 6. 1894.

4) Czapeck, Zur pathologischen Anatomie der primären Herzgeschwülste. Prager med. Wochenschr. 1891.

5) Jürgens, Zur Kasuistik der primären Herzgeschwülste. Berliner klin. Wochenschr. 1888.

6) Salzer, Myxoma lipomat. capsul. adipos. ren. Wiener klin. Woch. 1888.

7) Jakobsthal, Kasuistische Mitteilungen. Virchows Archiv. 159. Bd. 1900.

Ribbert¹⁾ und Lubarsch haben für die Erklärung der durch akquirierte Metaplasie entstandenen sekundären Myxome einen Mittelweg eingeschlagen, indem sie zu dem Bilde des Myxoms außer dem Ödem auch ein lebhafteres Wachstum der Zellen selbst annehmen, da von ihnen die Änderung bzw. Bildung der Zwischensubstanz abhängt. In der Literatur über diese kombinierten Myxomformen sind allerdings manche oft wiederkehrende Angaben enthalten, welche den Gedanken an etwaige Stauung aufkommen lassen; ich erinnere nur daran, daß die Mehrzahl dieser Tumoren in Polypenform wächst oder wenigstens nur eine schmale Basis hat, so daß man an die Möglichkeit einer Stieldrehung oder -Abknickung denken kann, wie bei manchen mit Lipom, Fibrom und Sarkom verbundenen Schleimgeschwülsten des Herzens, der Harnblase, des subkutanen Fettgewebes. Man wird nach Hanseemann²⁾ vor allem feststellen müssen, ob derartige Tumoren echtes Schleimgewebe enthalten und zwar als Parenchym, nicht als Stroma. Ob Zirkulationsstörungen bei der Entwicklung dieser sekundären Myxome mitwirken, müssen weitere Untersuchungen lehren; in derjenigen unseres Lipomyxoms spielen dieselben keine Rolle.

Herrn Geheimrat Marchand spreche ich auch an dieser Stelle für die vielfache Anregung und Förderung bei Anfertigung dieser Arbeit meinen aufrichtigen Dank aus.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel V. VI.

Alle Abbildungen sind mit Leitz Oc. 1. Imm. $\frac{1}{12}$ angefertigt.

Fig. 1. Adenom der Brustdrüse. Querschnitte mehrerer Drüsenschläuche in ödematös-schleimigem Stroma; Tunica propria fehlt meist, sehr wechselnde Form der Epithelzellen. *a.* Spindelförmige, *b.* gequollene, *c.* zerfallende Epithelien mit Vakuolen und Kerntrümmern. *d.* Reste der Tunica propria. *e.* Schleimiges Stroma.

Fig. 2. Lipomyxom der Achselhöhle. *a.* Vakuoläre Zellen (junge Fettzellen), unregelmäßig angeordnet, in den Vakuolen wahrscheinlich noch kein Fett. *b.* u. *c.* Vakuoläre Zellen mit kleinen und größeren Fetttropfen. *d.* Ausgebildete Fettzellen. *e.* Gefäß mit roten Blutkörperchen.

Fig. 3. Dasselbe, mit Flemmingscher Lösung fixiert, mit Saffranin gefärbt. *a.* Vakuoläre fettfreie Zellen. *b.* Vakuoläre Zellen, in einzelnen Vakuolen Fett. *c.* Ausgebildete Fettzelle. *d.* Gefäß. *e.* Stroma.

Fig. 4. Übergänge junger Fettzellen (vakuolärer Zellen) zu Schleimzellen. *a.* Vakuoläre Zellen. *b.* Seröse Fettzellen. *c.* Sternförmige Schleimzellen in schleimiger Zwischensubstanz.

1) Ribbert, Lehrbuch der pathologischen Histologie.

2) Hanseemann, Diagnose der Geschwülste. Berlin 1897.