

XX.

(Aus dem pathologischen Institut des städtischen Rudolf Virchow-Krankenhauses zu Berlin. Prosektor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. von Hanseemann.)

Ein Beitrag zur Histogenese der Mäusetumoren.

Von

Dr. Willy Deton aus Löwen.

(Mit 1 Textfigur.)

Die bekannten Mäusetumoren, die in den letzten Jahren Gegenstand so zahlreicher Forschungen gewesen sind, wurden zuerst von Spude und Eberth genauer untersucht und als endotheliale Geschwülste bezeichnet. Bei allen späteren Untersuchungen, mit wenigen Ausnahmen, galten sie als Carcinome und wurden auch schlechtweg als der Mäusekrebs bezeichnet. Fast alle diese behandelten Tumoren zeigen eine übereinstimmende Struktur, zum Teil enthalten sie drüsenähnliche Partien, die Lumina aufweisen, welche zuweilen mit Sekretionsmassen angefüllt sind. An anderen Stellen sind diese Räume leer, jedenfalls mit einer nicht nachweisbaren Flüssigkeit erfüllt. Wieder an anderen Stellen finden sich keine deutlichen Drüsenlumina, sondern Alveolen, die mit soliden Zellhaufen angefüllt sind; und wieder an anderen Stellen können diese Zellhaufen zu grösseren Massen oder zu weit verzweigten Balken verschmelzen. Manchmal sind auch die Zellen reihenförmig, perlschnurartig angeordnet. Zwischen diesen Parenchymzellen befindet sich ein mehr oder weniger deutliches bindegewebiges Stroma, das aber manchmal auf weite Strecken hin fehlen kann. Die Vaskularisation ist eine verschiedene. Manchmal sind sehr stark lakunäre Gefässe vorhanden, die bei weiterem Wachstum der Tumoren zu Blutungen Veranlassung geben; manchmal sind nur sehr dünne kapilläre Gefässe vorhanden. Die verschiedene Gestaltung der Tumoren kann in einem und demselben Objekt gleichzeitig vorkommen, oder der Tumor kann durch die eine oder andere der beschriebenen Formen ausschliesslich charakterisiert sein. Danach ist eine Einteilung dieser Geschwülste versucht worden, die

sich jedoch praktisch nicht durchführen lässt, weil bei weiterem Wachstum häufig eine Aenderung der Struktur vorkommt und auch bei den Uebertragungen diese Aenderungen in die Erscheinung treten können.

Im Gegensatz zu den meisten Autoren, die diese Geschwülste schlechtweg als Carcinome bezeichnen, wurde von einigen hervorgehoben, dass sowohl im Verhalten dieser Geschwülste, als auch im morphologischen Aussehen gewisse bemerkenswerte Differenzen von echten Carcinomen bestehen. Von den meisten wurde es jedoch ungewiss gelassen, wie diese Tumoren demnach zu bezeichnen seien, und sie wurden deswegen häufig als Jensensche Tumoren bezeichnet, weil Jensen zuerst die Uebertragung dieser Tumoren in grossem Masstabe vorgenommen hat. Besonders wurde der Unterschied der Tumoren von echten Carcinomen stets von v. Hansemann hervorgehoben, der zwar anerkannte, dass der Beweis, es handle sich um endotheliale Geschwülste, nicht mit Sicherheit erbracht sei, der aber besonders folgende Punkte zum Unterschiede von Carcinomen geltend machte:

1. Das stets zirkumskripte Wachstum der Geschwülste, so dass sie aus der Umgebung leicht auszuschälen sind. 2. Die sehr geringe Neigung zu Metastasenbildung, vor allen Dingen bei den spontan gewachsenen Tumoren, während bei künstlicher Implantation wiederholt Metastasenbildung gefunden wurde. 3. Das histologische Verhalten der Tumoren, das in verschiedener Beziehung von Carcinomen abweicht. Von entgegengesetzter Seite wurde angenommen, dass die Tumoren von der Mamma ausgehen, und es spricht dafür, dass dieselben ausschliesslich bei weiblichen Mäusen vorkommen und gewöhnlich auch in der Gegend einer Mamma sich entwickeln. Allerdings ist hier zu bemerken, dass doch schon wiederholt primäre Geschwülste beobachtet wurden, die nicht in der Gegend einer Mamma entstanden waren, sondern die in der Achselhöhle, auf der Schulter, am Rücken, vorn oder hinten über dem Becken sich entwickelten. Es ist dann behauptet worden, dass diese Geschwülste von aberrierenden Mammae ausgegangen wären, aber es ist bisher in keinem der Fälle die zugehörige aberrierende Mamma wirklich nachgewiesen worden. Ja in zwei Fällen, die v. Hansemann selbst speziell daraufhin untersuchte, konnte eine Mamma oder Mamilla in der Gegend des Tumors nicht gefunden werden. (Nach mündlicher Mitteilung.) Der Zusammenhang mit der Milchdrüse wurde aber auch dadurch bis zu einem gewissen Grade unwahrscheinlich, dass sich bei jungen Tumoren, selbst wenn sie in der Nähe der Mamma entstanden waren, die Haut mit der Mamilla ganz leicht von dem Tumor abziehen liess. Nur wenn die Tumoren älter waren und schon im Begriff standen, nach der Haut durchzubrechen, so war eine innigere Vereinigung mit der Haut eingetreten.

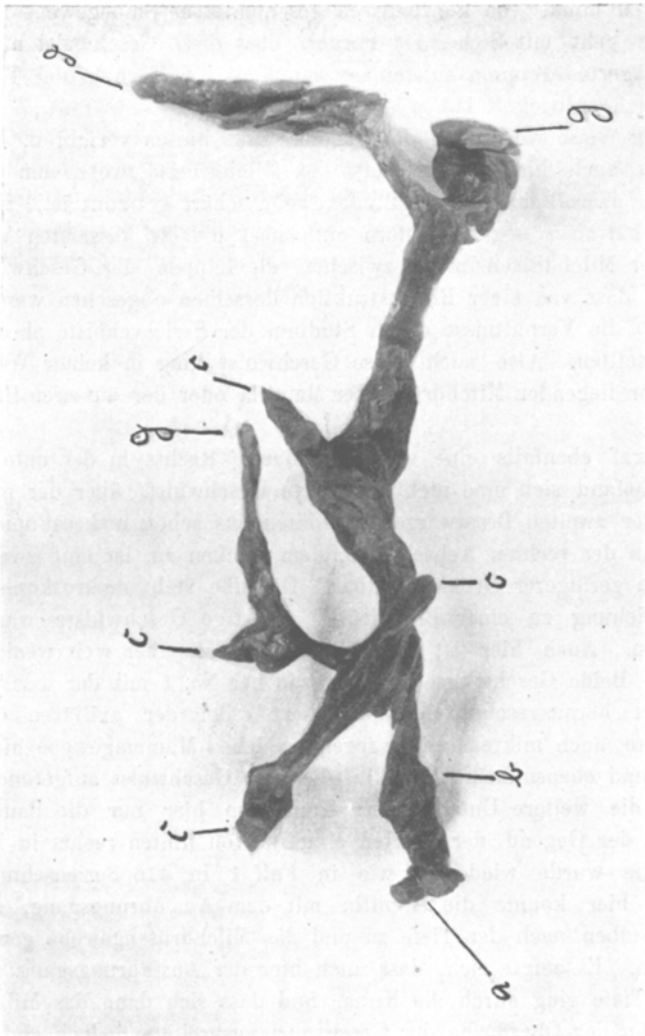
Nach dem heutigen Stande der Wissenschaft ist es ausserordentlich schwierig geworden, die strittige Histogenese eines Tumors zu beweisen,

da alle histologischen Uebergangsbilder vollkommen in Misskredit geraten sind, und wenn dieser Gegenstand vielleicht jetzt in mancher Beziehung gegen früher auch übertrieben wird, so muss man doch dem beipflichten, dass histologische Uebergangsbilder einen nur sehr geringen Wert für die Beweisführung der Histogenese haben und nur mit grosser Vorsicht aufgenommen werden dürfen. Es ist das Verdienst Ribberts gewesen, nachgewiesen zu haben, dass durch sekundäre Verwachsungen des Geschwulstparenchyms mit dem analogen Gewebsparenchym solche Uebergangsbilder vorgetäuscht werden können. Wenn nun auch vielleicht dieser Standpunkt augenblicklich zu weit getrieben wird, so ist er doch in den meisten Fällen als richtig anzuerkennen, und jedenfalls können die Uebergangsbilder nicht mehr verwertet werden, wenn die Histogenese eines Tumors mit grosser Berechtigung angezweifelt wird.

Von diesen Betrachtungen ausgehend, habe ich die Lösung der Frage auf einem anderen Wege versucht, und zwar durch Anfertigung von lückenlosen Serienschnitten durch junge Mäusetumoren, die in der Nähe einer Mamma entstanden waren, um durch histologische Untersuchungen nachzuweisen, ob diese Tumoren irgendwo mit der Haut, mit der Mamilla, mit der Milchdrüse oder deren Ausführungsgängen im Zusammenhang ständen. Zu diesem Zweck wurden mir von Herrn v. Hansemann zwei Geschwulstmäuse übergeben. Dieselben entstammen aus einer Zucht, von der schon zahlreiche Geschwulstmäuse geliefert wurden. Ursprünglich war man der Ansicht, dass diese Geschwulstepidemie an den Käfig geknüpft sei, in dem die Unterlage, die aus Stroh und Häcksel bestand, seit langen Monaten nicht gewechselt war. Es wurde deswegen die ganze Zucht aus dem Käfig entfernt und in einen frischen Käfig gesetzt. Der alte Käfig mit seinem unsauberen Inhalt wurde mit neuen Mäusen beschickt, später auch mit Ratten. Es entstanden aber in dem Käfig keine Geschwülste mehr, während die ursprüngliche Zucht in dem neuen Käfig auch weiter wiederholt Geschwülste lieferte. Diese beiden Käfige waren in zwei getrennten Gebäuden. Der eine mit der Zucht, die die Geschwülste lieferte, befand sich im Privatbesitz. Der andere Käfig wurde nach dem pathologischen Institut des Rudolf Virchow-Krankenhauses gebracht. Bei dem Privatbesitzer wurden niemals Experimente mit Transplantationen gemacht. Auch wurden zu der Zucht von ausserhalb niemals frische Mäuse hinzugenommen. Da es sich endlich um einen absolut zuverlässigen Mann handelt, dem die Zucht gehört, und nicht um einen gewohnheitsmässigen Händler, so steht es unzweifelhaft fest, dass die Geschwülste aus dieser Zucht wirklich spontan entstanden waren und nicht etwa von anderen Mäusen transplantiert wurden.

No. 1 der Mäuse war wie gewöhnlich weiblich. Es befand sich jederseits rechts und links in der Gegend der zweiten Brustwarze von hinten,

aber nach aussen davon, je ein erbsengrosser Tumor. Ausserdem war noch in der rechten Achselhöhle nach dem Rücken zu ohne Beziehung zu irgend einer Milchdrüse ein bohnengrosser Tumor vorhanden. Die Halslymphdrüsen vorn waren geschwollen. Im vorderen Mediastinum befand sich ebenfalls eine geschwulstartige Masse. Die Milz war sehr gross. Bei der mikroskopischen Untersuchung stellte sich heraus, dass alle Geschwülste im Prinzip die gleiche Struktur hatten und unter das Bild der Jensenschen Tumoren fielen. An einigen Stellen zeigte sich mehr der alveoläre Bau, an anderen mehr der gleichmässige oder plexiforme Bau. Die drei unter der Haut befindlichen Geschwülste wurden mit der darüberliegenden Haut herausgeschnitten und gehärtet. Bei den Tumoren rechts und links hinten konnten darüberliegende Mammæ mit Brustwarzen gefunden werden, während bei der vorderen Geschwulst Milchdrüsengewebe, Ausführungsgänge oder Mamillen vollständig fehlten. In den übrigen inneren Organen wurden keine Geschwulstzellen gefunden. Es konnten also, wenn diese Tumoren nicht als multiple, selbständig entstandene Geschwülste aufgefasst wurden und man von der Voraussetzung ausging, dass einer der Tumoren primär und von der Mamma ausging, nur die Tumoren rechts und links hinten in Betracht kommen. Diese wurden also zur weiteren genaueren Untersuchung verwandt und in 496 bzw. 360 Schnitte zerlegt. Jeder Schnitt wurde auf genaueste mikroskopisch durchgesehen. Die Mamillæ, die Ausführungsgänge und die Reste der Milchdrüse konnten aufs deutlichste aufgefunden werden und liessen sich überall scharf vom Geschwulstgewebe unterscheiden, so dass selbst an denjenigen Stellen, wo Geschwulstgewebe und Mammagewebe sich räumlich nahe berührten, die Differenzierung beider unschwer gelang und niemals ein Zweifel darüber bestand, was Geschwulst- und was Mammagewebe sei. Danach wurde von dem rechten Tumor das Mammagewebe mit den Ausführungsgängen aus jedem einzelnen Schnitt mit dem Zeichenapparat bezeichnet und nach dem Bornschen Plattenverfahren die ganze vorhandene Mamma rekonstruiert. Dabei stellte sich heraus, dass der Ausführungsgang zunächst auf eine kurze Strecke schräg in die Tiefe ging, die Kutis durchsetzend von der Mamilla aus. Derselbe verästelte sich dann und löste sich in Acini auf. Diese Acini wurden bis in ihre äussersten Endigungen verfolgt. Es zeigte sich dabei, dass das Mammagewebe sich zunächst oberflächlich auf eine Strecke weit über die Geschwulst ausdehnte, dann aber auch mit einigen Äesten zwischen die Lappen der Geschwulst eindrang. Auf die Verfolgung dieser eindringenden Äeste wurde dann ganz besonderer Wert gelegt, und man konnte sowohl durch die mikroskopische Untersuchung der einzelnen Schnitte, als auch ganz besonders durch das Rekonstruktionsverfahren aufs sicherste nachweisen, dass an keiner Stelle eine Verbindung mit diesem Milchdrüsengewebe und der Geschwulst bestand. Die Abbildung zeigt den in sich



Die Abbildung ist ein photographisch reproduziertes Bild der Rekonstruktion der Reste der Milchdrüse über dem Tumor No. 1.

a Doppelte Mündung des Milchganges; *b* Milchgang; *c* Blind endigende Drüsenschläuche ausserhalb des Tumors; *d* Drüsenschläuche zwischen den Tumoralappen, ohne Zusammenhang mit denselben.

vollständig abgeschlossenen Verlauf der Milchdrüse und ihrer Ausführungsgänge. Auch dort, wo das Geschwulstparenchym an das Milchdrüsengewebe dicht herantritt, bestand keine wirkliche Verbindung, sondern überall waren deutliche Züge aus differenziertem, also altem Bindegewebe zwischen Geschwulstparenchym und Drüsengewebe gelagert. Daher kann auch nicht die Rede davon sein, dass das Geschwulstgewebe etwa sekundär von der

Mamma getrennt wurde. Die Drüenschläuche endeten schliesslich an ihren äussersten Enden blind, von konzentrisch geschichtetem Bindegewebe umgeben. Daraus geht mit Sicherheit hervor, dass diese Geschwulst nicht aus der angelagerten Mamma entstanden sein kann, sondern in der Tiefe des Gewebes sich entwickelt haben muss.

In gleicher Weise wurde mit dem Tumor links hinten verfahren, und es stellte sich auch hier heraus, dass das Milchdrüsengewebe vom Geschwulstgewebe überall durch altes Bindegewebe scharf getrennt ist. Hier liegen die Verhältnisse sogar insofern einfacher, als die äussersten Verzweigungen der Milchdrüsen nicht zwischen die Lappen der Geschwulst eindringen, so dass von einer Rekonstruktion derselben abgesehen werden konnte, da sich die Verhältnisse durch Studium der Serienschnitte absolut eindeutig darstellten. Also auch diese Geschwulst hing in keiner Weise mit der darüber liegenden Milchdrüse, der Mamilla oder der äusseren Haut zusammen.

No. 2 betraf ebenfalls eine weibliche Maus. Rechts in der unteren Bauchgegend befand sich eine nicht ulzerierte Geschwulst, über der man die Mamilla der zweiten Brustwarze von hinten aus schon makroskopisch sehen kann. In der rechten Achselhöhle, dem Rücken zu, ist eine zweite Geschwulst von geringerer Grösse sichtbar. Dieselbe steht makroskopisch in keiner Beziehung zu einer Brustdrüse. Sonstige Geschwülste waren nicht vorhanden. Auch hier ist die Milz vergrössert, aber weit weniger als in No. 1. Beide Geschwülste wurden wie bei No. 1 mit der darüber liegenden Haut herausgeschnitten und fixiert. Bei der axillären Geschwulst konnte auch mikroskopisch irgend welches Mammagewebe nicht nachgewiesen und ebenso keine Mamilla über der Geschwulst aufgefunden werden. Für die weitere Untersuchung kam also hier nur die Bauchgeschwulst in der Gegend der zweiten Mamilla von hinten rechts in Betracht. Dieselbe wurde wiederum wie in Fall 1 in 416 Serienschnitte zerlegt. Auch hier konnte die Mamilla mit dem Ausführungsgang, die Teilungen desselben nach der Tiefe zu und das Milchdrüsengewebe genau verfolgt werden. Es zeigte sich, dass auch hier der Ausführungsgang zunächst in die Tiefe ging durch die Kutis, und dass sich dann das Milchdrüsengewebe an der Oberfläche der Geschwulst ausbreitete, jedoch endete das ganze Drüsengewebe sehr bald an der Oberfläche der Geschwulst und drang nirgends wie in Fall 1 in die Tiefe ein. Ueberall war das Drüsengewebe von dem Geschwulstparenchym durch altes Bindegewebe getrennt. Also auch hier bestand mit Sicherheit keinerlei Verbindung zwischen der Mamma und der Geschwulst.

Damit ist nachgewiesen, dass die Geschwülste in diesen beiden Fällen nicht von den zunächst gelagerten Milchdrüsen ausgegangen sein können. Natürlich ist damit noch nicht bewiesen, von welchen Zellen aus das

Geschwulstparenchym sich entwickelt hat, und man könnte auch hier die Behauptung aufstellen, dass in der Tiefe embryonal verlagertes Milchdrüsengewebe vorhanden gewesen wäre, aus dem sich die Geschwulst entwickelt hatte. Das wäre aber eine Behauptung, die durch keinerlei Befund positiv gestützt wird und würde deswegen ebenso in der Luft schweben, wie wenn man nun mit Sicherheit behaupten wollte, dass das Geschwulstparenchym von den Endothelien ausginge. Ich will deswegen auf weitere Spekulationen über die Histogenese dieser Geschwülste nicht eingehen und nur die absolut feststehende Tatsache betonen, dass die Geschwülste nicht von den darüberliegenden Mammae ausgegangen sind.
