

## Ueber die Regeneration der Mammilla nebst Bemerkungen über ihre Entwicklung.

Von

**Prof. Dr. Ribbert,**

erstem Assistenten am pathologischen Institut zu Bonn.

---

Hierzu Tafel IX.

---

Ueber die Regeneration der Mammilla haben unter meiner Leitung Stuckmann<sup>1)</sup> und Krapoll<sup>2)</sup> Untersuchungen angestellt und in ihren Dissertationen beschrieben. Die gewonnenen Resultate habe ich durch weitere Experimente ergänzt. Sie scheinen mir wichtig genug, um einem grösseren Leserkreis, als in Dissertationen beschieden zu sein pflegt, vorgelegt zu werden. Sie gaben mir auch Veranlassung, einzelne Stadien der normalen Entwicklung der Mammilla, die zuletzt von Rein<sup>3)</sup> eingehend untersucht wurde, mit Bezug auf ihre feinere Histologie einer Prüfung zu unterziehen, deren Ergebnisse ich im Anschluss an die Darlegungen über die Regeneration mittheilen werde.

### I. Die Regeneration der Mammilla.

Die Mammilla wurde bei jüngeren und älteren weiblichen und männlichen Kaninchen und bei Hündinnen mit der Scheere oder dem Messer zu einem Drittel oder zur Hälfte abgetragen. Auf der Wunde bildete sich sehr bald ein Schorf, unter welchem

---

1) Stuckmann, Experimentelle und histologische Untersuchungen über die Regeneration der weiblichen Mammilla, Bonn 1889.

2) Krapoll, Exper. u. histol. Unters. über die Regeneration der männlichen Mammilla, Bonn 1890.

3) Dieses Archiv, Bd. 20 u. 21.

die Heilungsvorgänge abliefen. Die in verschiedenen Intervallen ausgeschnittenen, in Flemming'scher Lösung oder in 0,2 procentiger Chromsäure und Alkohol gehärteten Objecte wurden in senkrechte, mit den Ausführungsgängen parallele Schnitte zerlegt.

#### a) Uebersicht über den Verlauf der Regeneration.

##### 1. Untersuchung nach 24 Stunden.

(Fig. 1.)

Der Schorf hängt fest mit der Wundfläche der Mammilla in einer leicht unregelmässigen welligen Linie zusammen. Er besteht aus zwei rasch ineinander übergehenden Lagen, einer dunkel gefärbten unteren und einer helleren oberen. Die dunkle Beschaffenheit ist bedingt durch die Gegenwart dicht gedrängter kleiner, unregelmässiger Kerne, die sich in der helleren oberen Schicht nur spärlich finden. Das angrenzende Bindegewebe der Mammilla ist mit mehrkernigen Leukocyten infiltrirt, durch deren gegen die Wundlinie zunehmende Zahl der Uebergang in den Schorf rasch und ohne scharfe Grenze vermittelt wird. Nach abwärts verliert sich die zellige Infiltration allmählich. Die fixen Gewebszellen sind in ihrem Bereich deutlich vergrössert.

Die Ausführungsgänge der Milchdrüse sind weit, verengen sich aber in der Nähe des Schorfes. Ihr Lumen findet vielfach in letzterem eine enge, unregelmässige, frei ausmündende Fortsetzung, die von einem dunkel tingirten, nach innen zackig, gegen den Schorf sehr scharf begrenzten Saum umgeben ist (Fig. 6). Dieser Saum besteht aus schräg gestellten, nach der Mittellinie bogenförmig convergirenden, sehr schmalen Zellen, deren lang ausgezogene Kerne intensiv gefärbt sind. Er geht nach unten continuirlich über in das Epithel der Milchgänge und zwar so, dass die Zellen ziemlich rasch breiter und niedriger, die Kerne ovaler und heller werden. Es kann also nicht zweifelhaft sein, dass die Drüsenepithelien in die aufgelagerte Gerinnungsmasse hineingedrungen sind, hier aber Veränderungen erleiden, welche als degenerative aufzufassen sind. Man kann annehmen, dass sie später mit dem Schorf, dem sie fest anhaften, abgestossen werden. In der That finden wir diese Voraussetzung, wie vorweg bemerkt sein mag, an den Präparaten der folgenden Tage bestätigt.

Die Epithelien der Drüsengänge zeigen ihrer Vermehrung entsprechende Proliferationsvorgänge. Ich konnte in jedem Gange gewöhnlich zwei, nicht selten aber auch drei und vier Mitosen nachweisen.

Das Vordringen der Drüsenepithelien in den Schorf ist aber nicht in allen Präparaten und nicht über allen Ausführungsgängen nachzuweisen. Sehr oft ragt es nur auf eine kurze Strecke, in vielen anderen Fällen gar nicht in die untere dunkle Schicht desselben hinein.

Die Epidermis an der Seite der Mammilla nimmt gegen die Wundgrenze hin an Dicke allmählich zu, um am Rande derselben etwa die doppelte oder dreifache Dicke der normalen Lage zu besitzen. Es ragt beiderseits etwas unter den Schorf vor, entweder als kurzer mit ihm paralleler oder auch als leicht nach abwärts geneigter Fortsatz, der nach innen gewöhnlich abgerundet endet. Es findet also die Regeneration schon in einem Vordringen des Epithels auf die Wundfläche ihren Ausdruck und dementsprechend bemerkt man in dem neugebildeten Fortsatz sowohl wie in dem angrenzenden an der Seite der Mammilla gelegenen Epithel einzelne Mitosen. Jedoch fällt auf jeden Schnitt durchschnittlich nicht mehr als eine.

Diese Angaben gelten für den ersten an einem jungen weiblichen Kaninchen angestellten Versuch. Bei einem ausgewachsenen Thier war das Verhalten in der Hauptsache das gleiche, indessen war das Deckepithel schon weiter zwischen Schorf und Wundfläche vorgedrungen, etwa bis zur Hälfte der Entfernung des Wundrandes vom nächsten Ausführungsgang. Es verzügte sich vielfach in der Richtung seines Wachstums bis zu einer einzelligen Lage. In dem neugebildeten Epithel fanden sich nur spärliche, in dem angrenzenden restirenden ziemlich zahlreiche Mitosen, etwa zwei auf jeder Seite in jedem Schnitt. Das Epithel der Ausführungsgänge enthielt nur sehr wenige Kerntheilungsfiguren.

In einem dritten und vierten Falle boten die Präparate in den wichtigsten Punkten das gleiche Aussehen.

Die Verhältnisse während der ersten 24 Stunden genauer zu schildern erscheint überflüssig. Erwähnt sei nur, dass die Dickenzunahme des Deckepithels am Wundrande schon nach acht

Stunden deutlich ist und auf einer Grössenzunahme der einzelnen Epithelien beruht, dass ferner auch an einem siebzehnstündigen Präparat schon einzelne Mitosen in der Epidermis und dem Epithel der Milchgänge sichtbar waren.

## 2. Untersuchung nach 48 Stunden.

(Fig. 2.)

Der Schorf haftet der Kuppe der Mammilla noch fest an, indessen sitzt er an keiner Stelle dem Bindegewebe mehr auf, sondern überall dem Deckepithel, welches über die ganze Wundfläche herübergewachsen ist. Es übertrifft zwischen den Oeffnungen der Milchgänge und seitlich von ihnen das normale Epithel um das Vielfache an Dicke, verjüngt sich gegen den Rand der früheren Wunde sehr rasch um  $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$  und geht darauf an der Seitenfläche der Warze allmählich in die normale Lage über. Es bildet also in den mittleren Theile der Amputationsfläche einen sehr breiten Zapfen, der, oberflächlich ziemlich glatt, an seiner unteren Seite kürzere und längere Fortsätze besitzt. Durch ihn treten nun die Milchgänge hindurch und zwar so, dass sie unten zunächst von jenen Fortsätzen umgeben sind. Sie verengen sich in der Nähe seines unteren Randes und ihr Lumen geht als verhältnissmässig schmaler Kanal mit theils glatter, theils zackiger Begrenzung durch ihn hindurch. Die Cylinderzellen der Ausführungsgänge reichen nun nicht nur bis an die Epidermis, sondern setzen sich auf der Innenfläche des in dieser gelegenen Kanales bis fast an seinen äusseren Rand fort. Dabei liegen sie dem Deckepithel direkt auf, sind aber zum Lumen nicht so regelmässig geordnet wie in den erhaltenen Theilen der Milchgänge, sondern entweder schräg oder parallel zu ihm gestellt (Fig. 7). Dadurch ist es auch bedingt, dass die zellige Auskleidung des engen Kanalabschnittes meist beträchtlich niedriger ist, als die des restirenden Theiles der Ausführungsgänge.

Um eine möglichst übersichtliche Darstellung der Regenerationsprocesse zu ermöglichen, soll hier und in den zunächst folgenden Beschreibungen von den Beziehungen des Drüsenepithels zu dem neuen äusseren Epithel nur in den Hauptzügen, nicht in

allen Einzelheiten die Rede sein. In einem besonderen Abschnitt werde ich unten darauf zurückkommen.

Im Deckepithel, im Epithel der Milchgänge und im Bindegewebe finden sich zahlreiche Mitosen.

Von dem Verlauf des Regenerationsvorganges während der ersten beiden Tage können wir uns nunmehr folgende Vorstellung machen. Die Epidermis ist vom Rande her allmählich über die ganze Wundfläche herübergewachsen und an den Ausführungsgängen der Milchdrüse mit dem Epithel derselben zusammengestossen, dann aber hat sie über ihren Oeffnungen keine Decke gebildet, sondern als Fortsetzung ihres Lumens einen engen Kanal freigelassen, auf dessen Innenfläche sich das Cyliinderepithel in unregelmässiger Weise bis zur freien Oberfläche vorgeschoben hat. In der Umgebung der Ausführungsgänge ist sie dann mit breiteren und schmaleren Fortsätzen in die Tiefe, in das restirende Bindegewebe der Mammilla hineingewachsen.

### 3. Untersuchung nach 72 Stunden.

(Fig. 3 u. 4.)

Von dem Schorf findet sich nur noch ein kleiner unregelmässig geformter Rest. Er sitzt nicht mehr auf einer glatten Epithelfläche, da die Mitte derselben eine in einzelnen Schnitten flache, in anderen etwas zugespitzte Vertiefung zeigt, in welcher der Schorf noch lose anhaftet. Das Epithel ist über der Wundfläche wieder stark verdickt, aber nun gegen das Bindegewebe nicht nur in flachen Bogen abgesetzt, sondern mit tiefgreifenden Fortsätzen versehen. In der Mitte des Zapfens, der Einsenkung entsprechend, ist das neugebildete Epithel am dicksten, und springt am weitesten, mit mehreren fingerförmigen Ausläufern, nach unten vor (Fig. 3). In diesem mittleren Abschnitte münden nun die Drüsengänge. Ihr Lumen setzt sich durch die Epidermis als enger, etwas unregelmässiger Kanal fort und ist auch hier mit einem, vielfach zerfallenden Cyliinderepithel ausgekleidet, welches den Epidermiszellen wieder unvermittelt aufsitzt. Die Gänge treten aber durch das Epithel nicht parallel hindurch, sondern mit einer mehr oder weniger deutlichen Neigung gegen die Mittellinie, also gegen die erwähnte Einziehung der Ober-

fläche, an deren tiefster Stelle und Seitenfläche ihre äusseren Oeffnungen liegen. Wie ist nun die Einsenkung zu Stande gekommen? Da man seitlich von ihr unter dem neuen Epithel deutlich jugendliches proliferirendes Bindegewebe von dem alten Gewebe der Mammilla abgrenzen kann, so handelt es sich offenbar darum, dass die peripheren Parthien der Amputationsfläche durch das Granulationsgewebe höher geworden sind, während central die Epidermis im Zusammenhang mit dem Rande der durchschnittenen Ausführungsgänge nicht in gleichem Maasse aufgestiegen ist und dadurch zu einer nabelartigen Vertiefung desjenigen mittleren Abschnittes der neuen Epithellage geführt hat, in welchen die Drüsengänge ausmünden. Diese mussten daher eine convergirende Richtung annehmen und in die Einsenkung ausmünden.

Nicht selten sieht man auch, dass die Ausführungsgänge nicht einzeln die Epidermis durchbrechen, sondern sich dicht unter ihr zu zweien oder dreien zu einem gemeinsamen Lumen vereinigen, welches für sich dann aber die gleichen Beziehungen zum Deckepithel aufweist.

In einem zweiten Falle (Fig. 4), bei einem jungen weiblichen Kaninchen, ist der Zapfen gleichfalls central etwas eingebogen, aber nach unten noch vielgestaltiger. Er greift wie mit Wurzeln in eine Tiefe von fast  $\frac{1}{2}$  Millimeter, ist aber noch weit beträchtlicher als in dem vorigen Falle in das alte Bindegewebe unter das Wundniveau vorgedrungen, dessen Grenze an dem Unterschiede zwischen dem restirenden Gewebe und dem aus ihm hervorsprossenden jugendlichen Granulationsgewebe leicht zu erkennen ist.

Das Abwärtswachsen des Epithels ist nun dicht am Rande oder besser an der Aussenseite der Ausführungsgänge erfolgt. Dabei spitzt es sich nach unten gewöhnlich etwas zu. Dementsprechend treten die Drüsengänge am unteren Umfange der einzelnen Epidermiszapfen ein, um, nicht immer geradlienig und meist zu einandergeneigt, mit unregelmässigem Cylinderepithel ausgekleidet, eine Strecke weit in ihm nach aufwärts zu verlaufen. In keinem Schnitte dieses Objectes konnte aber eine Ausmündung von Drüsengängen auf der Oberfläche gesehen werden. Es musste sich daher, da die Schnittreihe vollständig war, um eine blinde Endigung der Gänge im Deckepithel handeln, welches somit in die-

sem, allerdings auch dem einzigen zur Beobachtung gekommenen Falle, von der Seite her nicht nur bis an den Rand der Drüsenöffnungen gelangt, sondern über diese continuirlich hinweggewachsen ist.

Die besprochene Einsenkung des centralen Theiles der neugebildeten Epidermis findet sich nun nicht in allen Fällen. Bei einem nahezu ausgewachsenen Thiere war die Oberfläche eben und die Ausführungsgänge verliefen parallel mit einander durch die neue Epithellage, die aber auch hier an der Seite der Gänge Fortsätze nach abwärts schickte und um das Mehrfache dicker war als die normale Epidermis. Eine Vereinigung von zwei oder drei Gängen zu einem gemeinsamen Lumen war auch in diesen Falle in vielen Schnitten vorhanden.

Die von den einzelnen Thieren gewonnenen Präparate des dritten Tages unterscheiden sich also durch die Dicke und die Gestalt des neugebildeten Epidermiszapfens. So weit ich sehe, hat dies seinen Grund in dem verschiedenen Alter der Thiere. Bei jungen Kaninchen wuchert das Epithel lebhafter und bildet, nachdem es die kleinere Wundfläche schneller überwachsen hat, eine dickere Lage, die tiefer in das alte Bindegewebe vordringt als bei älteren Thieren.

#### 4. Untersuchung nach 4 und mehr Tagen.

(Fig. 5.)

Die Präparate vom vierten Tage ab einzeln zu beschreiben, würde viele Wiederholungen bedingen, da die von Tag zu Tag sich vollziehenden Veränderungen nicht sehr gross sind und da andererseits auch nicht nach Ablauf der gleichen Zeit in allen Versuchsreihen dieselben Entwicklungszustände vorhanden sind. So fand sich z. B. bei einem erwachsenen weiblichen Kaninchen an einem Präparat vom fünften Tage dasselbe Verhalten, wie wir es an den bisher beschriebenen Objecten schon am zweiten Tage wahrnahmen. Diese Verschiedenheit erklärt sich theils daraus, dass bei jüngeren Thieren die Regenerationsprozesse lebhafter ablaufen als bei älteren, bei denen dementsprechend auch die Dicke des neuen Epithels nicht so beträchtlich wird, theils daraus, dass bei erwachsenen Kaninchen in Folge des grösseren

Durchmessers der Mammilla die mit Epithel zu überkleidende Fläche erheblich grösser ist und desshalb längere Zeit zur Ueberhäutung beansprucht.

Die Schilderung soll also nunmehr im Zusammenhang weitergeführt werden.

Die Regenerationsvorgänge sind vom vierten Tage ab hauptsächlich dadurch gekennzeichnet, dass die Mammilla im Ganzen in die Höhe wächst. Dies kommt dadurch zu Stande, dass aus dem Bindegewebe der Amputationsfläche junges Granulationsgewebe hervorsprosst und, wenn wir so sagen dürfen, das neugebildete Epithel nach oben vor sich herdrängt. In einem Präparate vom siebenten Tage war die Dicke dieses neuen Bindegewebes etwa das Doppelte von derjenigen der neuen Epithel-lage, während diese selbst etwa 3—4 Mal so dick war wie das normale Epithel an der Seite der Mammilla.

Das Höhenwachsthum gestaltet sich nun etwas verschieden dadurch, dass in einigen Versuchsreihen, vorwiegend bei jungen Thieren, wie eben beschrieben, die neue Epitheldecke central eine Einziehung und eine grössere Dicke zeigt und dass hier die Drüsengänge convergirend nahe neben einander ausmünden, während bei den übrigen Versuchen, die hauptsächlich ältere Thiere betreffen, die Ausführungsgänge parallel, wenn auch nur selten jeder für sich, sondern meist zu zweien oder dreien vereinigt, durch das gleichmässig dicke, nicht mit centralem Nabel versehene Epithel hindurchtreten. Die letzteren Fälle als die einfacheren, seien zunächst dargestellt.

Wenn wir nun die Mammilla durch die seitlich von den Ausführungsgängen und zwischen ihnen vor sich gehende Neubildung von Granulationsgewebe höher werden, dabei aber den Zusammenhang der Epidermis mit dem Epithel der Drüsenkanäle erhalten sehen, so kann dies nur dadurch geschehen, dass entweder die um die Gänge gebildeten cylindrischen Einsenkungen der Epidermis mit dem Wachsthum der ganzen Brustwarze höher werden oder die Ausführungsgänge sich durch Wucherung ihres Epithels nach oben verlängern. Der letztere Vorgang kommt nun für die definitive Gestaltung hauptsächlich in Betracht.

In der ersten Zeit nach dem dritten Tage ist freilich von einem Wachsthum der Drüsengänge nach oben noch wenig wahrzunehmen, so dass dann der weitaus grösste Theil der durch



das neugebildete Bindegewebe hindurchtretenden Lumina noch rings vom Deckepithel umgeben ist. Weiterhin aber zieht dieses sich mehr und mehr nach oben zurück, gefolgt von dem nunmehr in gleicher Richtung wachsenden Drüsenepithel. Jedoch bleibt auch in den ältesten Präparaten nach Analogie der normalen Verhältnisse ein mehr oder weniger grosser Abschnitt der Ausführungsgänge von dem cylindrisch sich einsenkenden äusseren Epithel umgeben (Fig. 5 u. 9).

Am einfachsten sind diese Verhältnisse dann zu übersehen, wenn nur ein einzelner Gang für sich ausmündet. Aber auch wenn zwei oder drei sich vereinigen, ist in der Hauptsache das gleiche zu beobachten. Die zwischen ihnen gelegenen, sie trennenden, auch auf ihrer Kante von Cylinderepithel überzogenen Leisten (Fig. 5) erheben sich nur wenig und langsam und so entstehen sehr weite Ausmündungsabschnitte, die nun noch dadurch der Form rundlicher Hohlräume sich nähern können, dass das äussere Epithel meist vorspringt und so nicht eine der gemeinsamen Strecke entsprechende, sondern eine engere Oeffnung freilässt.

Die einzelnen Gänge sowohl wie die mehreren Gängen gemeinsamen Abschnitte können durch Reste des Schorfes oder oder durch verhorntes Epithel verengt oder verlegt sein.

Der Verlauf des Regenerationsprocesses bei jungen Thieren mit der erwähnten nabelartigen Einziehung auf der Höhe der Mammilla, der dickeren Epithellage und mit der wurzelähnlichen Verzweigung derselben gestaltet sich nun in den späteren Stadien ganz analog. Die centrale Einsenkung verschwindet allmählich und zwar dadurch, dass das Epithel sich auch in ihrem Bereich immer mehr erhebt. Es geschieht dies wie in den seitlichen Theilen durch Bildung eines jungen Granulationsgewebes an seiner Unterfläche. Dasselbe drängt die Epithellage nach aufwärts vor sich her, wobei sich auch das um die Milchgänge ringsum nach abwärts gewachsene äussere Epithel mehr und mehr nach oben zurückzieht. So werden die Ausführungsgänge zunächst wieder bis zur Höhe der Amputationsfläche von Bindegewebe umgeben, dann geht das weitere Wachsthum ganz wie eben bereits beschrieben vor sich. Auch hier vereinigen sich häufig mehrere Gänge und bilden in ihrem gemeinsamen Abschnitt lacunäre Erweiterungen. Die anfänglich so beträchtlich dicke Epi-

thellage wird rasch dünner, bis sie am Ende der dritten Woche nur noch etwa drei Mal höher ist, als die benachbarte (Fig. 9). Das junge Bindegewebe hat zu dieser Zeit etwa die neunfache Dicke der neuen Epithellage.

**b) Genaue Erörterung einiger Einzelheiten des Regenerationsvorganges.**

**1. Das Verhalten der Kerntheilungsfiguren in der Epidermis.**

Wie oben bemerkt, konnten schon in den siebzehnstündigen Präparaten in der Epidermis am Rande der Wundfläche einzelne Mitosen aufgefunden werden. In grösserer Zahl sieht man sie nach 24 Stunden, in Präparaten also, in denen das Epithel erst mit einem kurzen Fortsatz unter dem Schorf vorspringt, der grösste Theil der Wunde aber noch unbedeckt ist. Die einzelnen Schnitte verhalten sich freilich sehr verschieden. Bald nimmt man nur 1—2 Kerntheilungsfiguren und zwar zuweilen nur auf einer Seite des Präparates, bald bis zu 4 auf jeder Seite wahr. Nach 48 Stunden, wenn die ganze Wundfläche mit Epithel überzogen ist, sind die Mitosen noch zahlreicher.

Auch in den von älteren Thieren herrührenden Objecten, in denen selbst am dritten, vierten und fünften Tage die Amputationsfläche noch nicht ganz mit Epidermis überzogen ist, finden sich viele karyokinetische Figuren in dem vordringenden Epithel, oft nicht weniger als in den anderen Versuchsreihen am zweiten Tage.

Dass in den späteren Stadien die Mitosen allmählich an Zahl abnehmen, bedarf kaum einer besonderen Erwähnung.

Was die Lage der Figuren angeht, so sieht man sie hauptsächlich in den tieferen Schichten der Epidermis. Ferner liegen sie am zahlreichsten nicht sowohl in dem unter dem Schorf vorgedrungenen Abschnitt, als vielmehr in dem an ihn angrenzenden alten aber gleichfalls etwa auf die Hälfte bis auf das Doppelte verdickten Epithel. Jedoch gilt das nicht für alle Schnitte. Gelegentlich beobachtet man die Figuren auch am reichlichsten in jenem Abschnitt und zwar selbst in seinen am weitesten vorgedrungenen Zellen.

## 2. Die Wachsthumerscheinungen des Epithels der Ausführungsgänge.

Das Epithel der durchschnittenen Ausführungsgänge wächst in vielen Fällen, wie wir sahen, schon während der ersten 24 Stunden in den Schorf hinein und durch ihn hindurch. Es ist aber leicht verständlich, dass die so in die Höhe gewachsenen Zellen bald absterben und mit dem Schorf entfernt werden. Indessen ist diese Entfernung gewöhnlich nicht so vollständig, dass nicht noch eine 3—4 Lagen umfassende Zellschicht über dem Niveau der Wundfläche zurückbliebe. Sie bildet aber keine gleich weite röhrenförmige Fortsetzung des Ganges. Vielmehr convergiren die Zellen nach der Mittellinie und stossen hier nicht selten an einander, so dass eine bald mit enger Oeffnung verschene, bald nicht durchbrochene Kuppe den Milchgang nach oben abschliesst. Begünstigt wird dieser Vorgang dadurch, dass die angeschnittenen Mündungen durch die Hyperämie des Bindegewebes und die in dasselbe erfolgte Exsudation von vornherein comprimirt und verengt werden.

Bemerkenswerth ist es nun, dass das Drüsenepithel zwar senkrecht in die Höhe wächst, niemals aber Neigung zeigt, nach Analogie der Epidermis zwischen dem Schorf und der Wundfläche vorzudringen und auf letzterer eine epitheliale Decke zu bilden. Sein Verhalten ist demnach ein anderes, als wir es z. B. bei dem Epithel der Magendrüsen finden. Griffini und Vassale<sup>1)</sup> zeigten, dass bei Wunden der Magenschleimhaut der Ersatz des Oberflächenepithels nicht von dem Wundrande, sondern von den Zellen der mehr oder weniger hoch durchschnittenen Drüsen ausgeht. Wenn man nun auch beide Untersuchungsreihen nicht voll in Parallele setzen kann, so hätte man doch vielleicht erwarten können, dass das Epithel der Milchgänge wenigstens über die nächste Umgebung ihrer Oeffnungen hinüberwachsen würde. Das ist aber nicht der Fall und nur, wo 2 oder 3 Milchgänge in der beschriebenen Weise ihr Lumen vereinigen, um dann gemeinsam durch die Epidermis hindurchzutreten, bemerkt man, dass ihr Epithel die Kanten der Septa, durch welche die

---

1) Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anatomie, Bd. III, p. 239.

Gänge getrennt werden, mit einem mehr oder weniger regelmässigen Ueberzug versieht (Fig. 5).

Ich habe nun versucht, die Ueberhäutung der Wunde mit Epidermis noch weiter hinauszuschieben, um zu sehen, ob nicht doch nach längerer Zeit ein Oberflächenwachsthum des Drüsenepithels eintritt. Zu dem Ende schnitt ich die Mammilla dicht an ihrer Basis ab und entfernte ausserdem mit flachen Scheerenschnitten die anstossende Epidermis ringsum auf mehrere Millimeter. Trotzdem nun hier die Ueberhäutung stets viele Tage in Anspruch nahm, fand doch kein nennenswerthes Vordringen des Drüsenepithels auf die Wundfläche statt. Zwar wuchs es etwas aus den Mündungen heraus, aber es wurde dann sehr rasch so kümmerlich und unregelmässig, dass es nicht deutlich mehr von den freiliegenden Zellen des Granulationsgewebes abzugrenzen war. Das Epithel der Ausführungsgänge scheint also nicht mehr die Fähigkeit zu haben auf der äusseren Oberfläche des Körpers eine Decke zu bilden.

### 3. Die Beziehungen der Epidermis zu dem Epithel der Ausführungsgänge.

Die neugebildete Epidermis, die vom Rande her über die Wundfläche wächst, muss natürlich, sobald sie die Ausführungsgänge erreicht hat, mit ihrer unteren Fläche an die Umrandung derselben und mit ihrer Seitenfläche an das aus den Mündungen hervorragende Epithel anstossen. Ueber dieses aber wächst sie nicht hinweg, sondern lässt, da sie eine dickere Lage bildet, als das vorspringende Drüsenepithel, über diesem eine kanalförmige Stelle als Verlängerung des Lumens der Ausführungsgänge frei. Gleichsam als Ersatz für dieses unterbrochene Wachsthum sehen wir dann aber das Epithel rings um die Drüsenkanäle nach abwärts vordringen, wobei es sich unten bald verjüngt, bald die gleiche Breite beibehält, bald kolbenförmig anschwillt. Sein Verhalten zu dem Epithel der Milchkanäle ist nun verschieden. In einem Theil der Fälle sehen wir es dicht an der Aussenseite desselben, so dass die Drüsenzellen direct auf dem epidermoidalen Epithel gelagert und so von ihrer bindegewebigen Unterlage abgetrennt sind (Fig. 7 links). Nicht immer aber stossen die beiden Epithelarten in ganzer Ausdehnung an einander, vielmehr

bleibt zwischen ihnen oft noch ein schmaler Streifen von Bindegewebe erhalten (Fig. 7 rechts). In diesen Präparaten kommt daher die für die gesammten Regenerationsprocesse besonders charakteristische Erscheinung, das Wachsthum nämlich der einen Epithelart, der Drüsenzellen auf der anderen, den Epidermiszellen nicht von vornherein in gleichem Umfange zur Beobachtung, wie in anderen Präparaten. In ihnen berühren sich ja die beiden Zellarten zunächst nur am Rande des Durchschnittes der Ausführungsgänge. Aber im weiteren Verlaufe tritt jene Erscheinung bei dem Höhenwachsthum der Mammilla auch hier deutlich zu Tage.

Wenn die Epidermis den Rand der Milchgänge erreicht hat, dauert das Aufwärtswachsen des proliferirenden Drüsenepithels an. Es schiebt sich auf der Innenfläche der in der Epidermis freigebliebenen Oeffnung weiter in die Höhe und sitzt dabei stets dem Deckepithel unvermittelt auf. Die Zellen stehen aber hier nicht senkrecht zur Wand, sondern, wie theilweise auch schon vor ihrer Vereinigung mit der Epidermis zu erkennen war, mehr oder weniger schräg, so dass sie nahe der äusseren Mündung fast parallel zum Lumen angeordnet sind (Fig. 7). Sie werden dabei immer ungleichmässiger in ihrer Form, oft spindelig ausgezogen, mit langem schmalem Kern. Sie bilden auch vielfach, besonders in der Nähe der Oberfläche, kein dichtes Stratum, sondern lösen sich von einander und da andererseits auch die obere Lage der Epidermiszellen nach innen nicht immer glatt begrenzt ist, so schieben sich beide Zellarten zuweilen regellos durch einander.

In besonders grossem Umfange sieht man das Wachsthum der Drüsenzellen auf der Innenfläche des epidermoidalen Kanales in jenen Präparaten vom dritten Tage, in denen das neue Epithel die umfangreichen, wurzelförmig nach abwärts vorgedrungenen Zapfen gebildet hat. Aber hier ist auch die Unregelmässigkeit der Cylinderzellen am grössten. Während sie in der Nähe des Bindegewebes noch gut entwickelt sind, werden sie weiter davon entfernt mehr und mehr verändert, so dass man sie, für sich betrachtet, kaum noch als Drüsenzellen ansprechen und nur aus ihrem Zusammenhang mit dem Epithel der Ausführungsgänge ihre Bedeutung erschliessen kann. Denn nicht nur dass ihre Form ungleichmässig ist, erscheint auch ihr Kern durch vacuoläre

Quellung, der wir sogleich noch wieder begegnen werden, in eingreifender Weise verändert. Wir müssen annehmen, dass es sich um Degenerationserscheinungen handelt. In Figur 8 sehen wir sie auf der linken Seite in verhältnissmässig geringem Umfange und aus einem älteren Stadium dargestellt.

Aus der Vergleichung der Fig 7 mit den Figuren 8 und 9 ergibt sich nun noch ein für unsere weiteren Betrachtungen bedeutungsvoller Umstand. Während wir nämlich in Fig. 7 das Drüsenepithel in zwei Schichten auf den epidermoidalen Flächen wachsen sehen, finden wir in den späteren Stadien stets nur eine Zelllage. Die Bedeutung dieser Erscheinung wird sich aus den folgenden Auseinandersetzungen ergeben.

Wenn nun die Mammilla in die Höhe wächst, das neugebildete Epithel also durch das junge Bindegewebe gehoben wird, so kommt die Verlängerung der Ausführungsgänge nicht dadurch zu Stande, dass sich der epidermoidale Antheil derselben nach oben verlängerte, im Uebrigen aber die eben geschilderten Verhältnisse bestehen blieben, sondern auch das um die Kanäle nach unten gewachsene Deckepithel zieht sich allmählich in die Höhe. Die Drüsenzellen aber folgen dem gesammten Wachsthum dadurch nach, dass sie andauernd auf der Innenfläche des von der Epidermis gebildeten Kanales in einschichtiger Lage aufwärts rücken und auch noch an einem Präparate vom einundzwanzigsten Tage fast bis an die äussere Oeffnung heranreichen (Fig. 9). Dabei pflegen sie nun besser geordnet zu sein, als es in den ersten Tagen der Fall war. An den Stellen, an denen die gesammte Entwicklung am regelmässigsten erfolgt ist, die man daher auch wohl als die typischen ansehen kann, setzen sich die Epithelien der Milchgänge auf die Epidermis stets in einschichtiger Lage fort. Es hat aber den Anschein, als ob sie, je weiter sie auf der Epidermis aus der Tiefe aufrücken, desto ungünstigere Ernährungsverhältnisse vorfinden. Denn wenn sie unten noch deutlich cylindrisch und parallel angeordnet sind (Fig. 9), auch einen regelmässigen Kern besitzen, so werden sie weiter oben immer undeutlicher. Dabei geht der Kern eine Veränderung ein, die in dem Auftreten einer Vacuole und in der Zusammendrückung des Chromatins zu einem halbmondförmigen oder ungleichmässig eckigen Körper ihren Ausdruck findet. Dergleichen wohl als Degenerationsprocesse zu deutende Erscheinungen, auf deren

Ähnlichkeit mit manchen aus Carcinomen beschriebenen Bildern hier nur hingewiesen sei, finden sich auch schon in den ersten Tagen und nicht selten auch in den an das Lumen anstossenden Epidermiszellen. Man darf daraus entnehmen, dass die dem Deckepithel aufsitzenden Drüsenzellen in den oberen Parthien des Kanales nicht genügende Ernährung finden und zu Grunde gehen, während von unten immer neue nachrücken.

Von besonderem Interesse sind nun ferner die Verhältnisse, wie sie sich an dem unteren Ende des in die Tiefe gewachsenen Epithels zwischen ihm und den Zellen der Ausführungsgänge gestalten. In den normalen Milchgängen ist das Epithel zweischichtig, während es bekanntlich in den Alveolen einschichtig ist. Die dem Bindegewebe aufsitzende äussere Schicht, deren Kerne sich gewöhnlich etwas blasser färben als die der inneren Schicht, ist aber nur im Bereich der Hauptausführungsgänge gut entwickelt. Auch in ihnen wird sie nach unten allmählich niedriger, bleibt aber zunächst noch gut erkennbar, bis sie in den ersten und noch mehr in den ferneren Verzweigungen immer undeutlicher wird und sich schliesslich ganz verliert. Ihre Kerne werden dabei kleiner, unregelmässiger und nehmen die Farbstoffe intensiver auf.

Während wir nun anfänglich das epidermoidale Epithel aussen vielfach direkt, wenn auch stets mit gut wahrnehmbarer Grenze, an das Drüsenepithel anstossen sehen, ist es in den späteren Stadien zu innigerer Verschmelzung gekommen. Wenn wir zunächst die ältesten Präparate betrachten, so sehen wir deutlich, dass die äussere Zelllage der Kanäle sich continuirlich in die dem Bindegewebe aufsitzende Zelllage der Epidermis fortsetzt, dass andererseits die innere Schicht in der besprochenen Weise auf die Innenseite des epidermoidalen Kanales gelangt. Beide Zellreihen trennen sich somit spitzwinkelig von einander und fassen zwischen sich die nach oben an Breite zunehmenden Epidermiszapfen. Wenn diese sich nun zurückziehen, so rücken successive auch die beiden Zellreihen der Ausführungsgänge zusammen und bilden von unten herauf immer weiter die doppelte Zellauskleidung (Fig. 8 u. 9). Der Uebergang zwischen den Verhältnissen der ersten Tage und den nach Verlauf von 3 Wochen vorhandenen ist ein allmählicher und wird dadurch vermittelt, dass die Grenze zwischen den epidermoidalen Zapfen und den Drüsenzellen sich

verwischt (Fig. 8 links), dass beide zusammenfliessen und so schliesslich die durch Fig. 9 wiedergegebenen Verhältnisse zu Stande kommen.

Dieser gesammte Wachsthumsvorgang ist nun auch noch deshalb von Interesse, weil wir ihn bei dem gleich zu besprechenden normalen Entwicklungsvorgang in vielfacher Hinsicht ähnlich antreffen werden.

## II. Einige Beobachtungen über die Entwicklung der Mammilla.

(Fig. 10 u. 11.)

Die vorstehenden Ausführungen über die Beziehungen des Epithels der Epidermis zu dem der Ausführungsgänge bei der Regeneration der Brustwarze legten die Frage nach den Beziehungen der gleichen Epithelien bei der normalen Entwicklung nahe. Ich habe mich deshalb veranlasst gesehen, die Mammillae älterer Embryonen vom Rind, Kaninchen und Menschen, sowie von Neugeborenen und von Kaninchen und Kindern aus den ersten Lebenswochen und -Monaten zu untersuchen.

Die frühesten Entwicklungszustände liess ich unberücksichtigt und begann mit dem Stadium, in welchem aus der primären Verdickung der Epidermis solide Sprossen als Anlagen der Ausführungsgänge hervorgegangen sind.

Es ist durch Rein<sup>1)</sup> bestätigt worden, dass der primäre epidermoidale Zapfen durch Verhornung der centralen Zellen und spätere Ausstossung dieser verhornten Massen hohl wird. Man darf aber den so entstehenden Kanal nicht als die Anlage eines Drüsenganges auffassen. Hertwig<sup>2)</sup> hat ausgeführt, dass die kanalförmige Vertiefung des Epithelzapfens sich im Verlauf der Entwicklung allmählich abflacht, oder besser sich zu einem ebenen Felde, dem „Drüsenfelde“ ausbreitet, welches dann weiterhin durch Erhebung über das Niveau der Haut zur Warze wird. Die aus dem Epidermiszapfen hervorgegangenen, zunächst soliden

---

1) l. c.

2) Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte. 3. Aufl. p. 441.



Sprossen machen die Erhebung und Ausbreitung desselben mit und münden zu einer gewissen Zeit parallel zu einander in dem flachen Drüsenfelde, um dann mit diesem weiter anzusteigen.

Vergleichen wir diesen Entwicklungsvorgang mit den Regenerationsprocessen in denjenigen Fällen, in denen bei jungen Kaninchen sich um die Drüsengänge und zwischen ihnen eine sehr beträchtliche wurzelförmig in die Tiefe greifende Verdickung des neuen Epithels und eine centrale nabelförmige Vertiefung desselben gebildet hatte, so ist eine gewisse Aehnlichkeit nicht zu verkennen. Auch bei der Regeneration hebt sich der Epithelzapfen allmählich, die nabelförmige Grube breitet sich aus, die anfänglich convergirend durch das vertiefte Epithel hindurchtretenden Milchgänge liegen nachher parallel nebeneinander. Mit der Herstellung einer ebenen Oberfläche der Mamilla hört dann freilich die Möglichkeit eines fernerer Vergleiches auf.

Von grösserem Interesse ist es, die Beziehungen des Epithels der sprossenförmigen Anlagen der Milchdrüse zu dem der Epidermis bei der Entwicklung der Mamilla zu verfolgen.

Man nimmt gewöhnlich an, dass der Vorgang der Kanalisierung der gesamten Milchdrüsenanlage beginnt mit der centralen Verhornung der primären Epidermisverdickung und dass dann die aus ihr hervorgegangenen Sprossen durch Verfettung oder einen sonstigen Zerfall gleichfalls hohl werden. Dazu stimmen aber die Bilder nicht, die bei drei 20—25 cm langen Rinds-embryonen gewonnen und durch Figur 10 wiedergegeben sind. Man sieht von der Unterfläche der epidermoidalen Verdickung eine Sprosse in die Tiefe gehen, die schon in grosser Ausdehnung kanalisirt ist. Das noch enge Lumen setzt sich nach oben in die Epidermis fort. Es ragt fast bis zur Hälfte der Höhe des Epithelkolbens, ist aber nicht von unveränderten Zellen desselben umgeben, sondern von einer direkten Fortsetzung der das Lumen des Ganges begrenzenden Epithelien. Wir sehen die Wand des späteren Ausführungsganges in seinen oberen Abschnitten von mehreren Zellagen gebildet, von denen die äussere continuirlich in die untere Zellreihe des Epidermiskolbens übergeht, regelmässig gestellte ovale Kerne enthält und sich von den nach innen gelegenen Zellen durch eine helle kernfreie Protoplasmazone abgrenzt. Auf ihr sitzen dem Lumen zugewendet 2—3 Schichten kleinerer rundlicher Zellen, von denen die innerste

Reihe die mehrfach erwähnte vacuoläre Umwandlung der Kerne aufweist. Man darf annehmen, dass diese Veränderung den Zerfall der Zellen andeutet und dass auf diesem Wege auch die Bildung des Lumens zu Stande gekommen ist. Letzteres setzt sich nun, wie angegeben, nach oben fort, wird dann aber innerhalb der Epidermis enger und ist schliesslich nur noch angedeutet. Es ist ebenfalls von einer mehrfachen Schicht derselben kleinen runden Zellen umgeben und nach oben abgeschlossen. Dieselben sind da, wo sie an den weiteren Theil des Lumens anstossen, gleichfalls degenerirt, in dem engeren Abschnitt dagegen nur vereinzelt vacuolär verändert. An diese mehrfache Zellreihe grenzen nun ringsum und oben Epidermiszellen an, die erstens durch degenerirte vacuoläre Kerne und zweitens dadurch ausgezeichnet sind, dass sie die geschilderte Verlängerung des Ganges concentrisch umgeben. Weiter nach der Oberfläche zu ist dann der Epidermiszapfen in seinen mittleren Theilen von gequollenen, vielfach mit veränderten Kernen versehenen, wahrscheinlich in Verhornung begriffenen Zellen gebildet, die aber noch als regelmässiges Stratum zusammenhängen und peripher allmählich in die unveränderte Epidermis übergehen. Von einer Ausstossung der verhornenden Zelle und dadurch bedingter Herstellung eines Kanales ist noch keine Rede. Das Bild lässt sich so erklären, dass aus der nach unten gewachsenen Ganganlage die mittleren Zellen in den Epidermiskolben unter Verdrängung eines Theiles der verhornenden Zellen hineingewachsen sind, während die äussere Zellreihe in ununterbrochenem Zusammenhang mit der untersten Zelllage der Epidermis blieb. Zwischen ihr und jenen mittleren aufwärtswachsenden Zellen entsteht auf diese Weise ein durch die Epidermiszellen ausgefüllter spitzer Winkel, ein Verhalten, wie wir es bei der Regeneration kennen lernten und sogleich auch bei den älteren Stadien normaler Entwicklung wiederfinden werden.

Bei Kaninchen und dem Menschen habe ich ähnliche Bilder, wie die eben beschriebenen, nicht gesehen, vielmehr schien mir hier die Aushöhlung der Epidermisverdickung und der aus ihr hervorgegangenen Ganganlagen ziemlich gleichzeitig zu erfolgen. Aber auch hier ergaben sich in den späteren Stadien, bei Neugeborenen, Kindern aus dem ersten Lebensjahre und jungen Kaninchen dieselben Beziehungen zwischen dem Epithel der

Drüsenkanäle und dem der Epidermis, wie wir sie eben bei dem Rindsembryo und in ganz ähnlicher Weise bei den Regenerationsprocessen kennen lernten. Man sieht immer wieder (Fig. 11), dass die Epidermis sich um das Lumen der Drüsenkanäle cylindrisch einsenkt und dabei noch in wechselnder Ausdehnung die oberflächliche Verhornung eine Strecke weit beibehält. Der untere Rand des so entstehenden Rohres spitzt sich oft lang zu, wobei die äussere Zelllage desselben continuirlich in die dem Bindegewebe aufsitzende Zellreihe des zweischichtigen Gangepithels übergeht. Die das Lumen begrenzende innere Zellreihe des letzteren wächst unter einer durch das nach unten vorragende Deckepithel bedingten spitzwinkligen Abzweigung auf der Innenfläche des epidermoidalen Kanales in einfacher Schicht nach oben, flacht sich dabei aber mehr und mehr ab und stösst so mit oft undeutlicher Grenze an die verhornte Lage der Epidermiscinsenkung an.

Wir können uns demnach den Vorgang des Höhenwachstums der Mammilla ganz ähnlich vorstellen, wie wir ihn bei der Regeneration kennen lernten. Auch hier wird die Epidermis allmählich in die Höhe gehoben. Die dabei gleichzeitig aufsteigenden, um das Lumen der Ausführungsgänge in die Tiefe reichenden Abschnitte ziehen sich, wenn wir so sagen dürfen, aus dem Winkel zurück, der von den auseinanderweichenden beiden Zelllagen der Ausführungsgänge gebildet wird. Dabei bleibt die äussere Zelllage im Zusammenhang mit der untersten Zellreihe der Epidermis und die innere schiebt sich immer wieder auf der Innenfläche des Kanales des Deckepithels nach oben. Die beiden Zelllagen der Gänge legen sich nach dem Verschwinden der zwischen ihnen befindlichen Epidermiszellen dicht an einander und kleiden nach oben immer längere Strecken der Milchgänge aus.

### Erklärung der Abbildungen auf Tafel IX.

Fig. 1. Regeneration der Mammilla nach 24 Stunden.

Fig. 2. Dasselbe nach 48 Stunden.

Fig. 3 u. 4. Dasselbe nach 72 Stunden.

Fig. 5. Dasselbe nach 7 Tagen.

In den halbschematischen Figg. 1—5 bedeuten die punktirten Parthien die Epidermis.

Fig. 6. Das angeschnittene Ende eines Milchgauges mit seiner Fortsetzung durch den Schorf.

Fig. 7. Die Vereinigung von Epidermis und Milchgangepithel nach 48 Stunden.

Fig. 8. Dasselbe nach 7 Tagen.

Fig. 9. Dasselbe nach 21 Tagen.

Fig. 10. Senkrechter Durchschnitt durch die Mammilla eines 23 cm langen Rindsembryo.

Fig. 11. Die eine Seite der Ausmündungsstelle eines Milchgauges von einem 6wöchentlichen Kinde,