

[Aus der Universitäts-Augenklinik zu Halle a. S. (Dir.: Prof. Dr. E. v. Hippel.)]

Komplizierte Binde substanzgeschwülste der Tränen drüse.

Von

Dr. Erich Haslinger,
Assistent der Klinik.

Mit Taf. I, Fig. 2, und einer Figur im Text.

Die Zahl der beobachteten und beschriebenen Tränen drüsen geschwülste ist sehr gross. Eine ausführliche Zusammenstellung der älteren Literatur findet sich in der Inauguraldissertation von Tobias (1), auf die hier hingewiesen sei. Hiernach gibt es Sarkome, die von dem intraacinosösen Bindegewebe ihren Ausgang genommen haben, Adenome und Carcinome. Die grösste Anzahl dieser Geschwülste, die die verschiedenartigsten Bezeichnungen gefunden haben, sind aber in neuerer Zeit mit Recht zu den typischen gutartigen Tumoren der Speicheldrüsen in Beziehung gesetzt worden. Es ist ja bekannt, dass die einzelnen Drüsen des Gesichts überhaupt oft unter den gleichen Erscheinungen und anscheinend unter denselben Voraussetzungen erkranken; man denke an das gelegentliche Vorkommen einer gleichzeitigen Anschwellung der Parotiden, der Submaxillares, der Sublinguales und der Tränen drüsen bei der Mikuliczschen Krankheit und an die bisweilen beobachtete Erkrankung der Tränen drüsen bei der epidemischen Parotitis. Da die Speicheldrüsentumoren auch noch in Pathologenkreisen ein umstrittenes Gebiet bilden, soweit ihre zelligen Elemente — ob endothelialer, ob epithelialer Natur — in Frage kommen, so dürfte es von Interesse sein, über eine hierher gehörige Geschwulst der Tränen drüse zu berichten. Es folgt zunächst die Krankengeschichte und der anatomische Befund.

Max K., 31 Jahre alt, trat am 29. X. 1912 in unsere Behandlung. Er bemerkte seit 1906, dass das rechte Auge in allmählich zunehmendem Grade nach vorn und unten abgewichen war, und beobachtete eine Schwellung am Knochen oberhalb des Auges. Im Januar 1909 suchte er zum erstenmal unsere Poliklinik auf. Der damalige Eintrag im poliklinischen Journal

lautete: Rechts Exophthalmus, Bulbus tiefer stehend. Unter dem Supra-orbitalrand ist ein scheibenförmiger Tumor zu fühlen, der vom äusseren Winkel nicht ganz bis zur Hälfte des Supraorbitalrandes reicht. Tumor von ziemlich harter Konsistenz, gut abgegrenzt, schwer verschieblich gegen den Knochen. Augenbewegung rechts nach aussen eingeschränkt. Gleichnamige Doppelbilder beim Blick nach rechts und besonders nach rechts oben; in letzterer Stellung steht das Bild des rechten Auges höher als das des linken. Vis. R. + 0,75 D cyl. \uparrow $\frac{5}{10}$, L. $\frac{5}{4}$.

Kurze Zeit darauf wurde Pat. von Dr. Berger Cöthen i. A. operiert, und zwar wurde die Tränen-drüse und das umgebende Gewebe exstirpiert. Die Tumormassen erwiesen sich als leicht brüchig und wurden im hiesigen Pathologischen Institut histologisch untersucht. Die Diagnose lautete auf Fibro-Chondro-Adenoma myxomatodes. Herr Dr. Berger hatte die Liebenswürdigkeit, uns die damals angefertigten Präparate zur Verfügung zu stellen, und ich konnte die völlige Übereinstimmung im histologischen Aufbau des damals exstirpierten Tumors mit dem jetzt $3\frac{1}{2}$ Jahre später in unserer Klinik operierten Rezidiv konstatieren.

Schon zwei Jahre nach jener ersten Operation nahm nämlich die Abweichung des rechten Auges nach unten innen und vorn wieder zu. Es stellte sich ein lästiges Druckgefühl ein, und da sich die Doppelbilder jetzt in störender Weise geltend machten, rieten wir dem Pat. zu einer Wiederholung der Operation.

Status praesens: Kräftiger Mann in gutem Ernährungszustand. Die allgemeine Körperuntersuchung ergab keinen Befund. Wassermann negativ. Bei der von spezialistischer Seite (Dr. Zimmermann) vorgenommenen Untersuchung der Nase und der Nebenhöhlen fand sich auf der Röntgenplatte eine Verdunkelung der rechten Kieferhöhle, ohne dass sich Eiter ausspülen liess. Trotzdem wurde nicht ohne weiteres auf die Anwesenheit von Tumorgewebe in der Kieferhöhle geschlossen. Bei der Betrachtung der Augen fiel der hochgradige, rechtsseitige Exophthalmus auf (Hertelsches Exophthalmometer: R. 23 mm, L. 15 mm). Ausserdem war das rechte Auge nach unten und innen verdrängt. Lidschluss gerade noch möglich. Unterhalb des oberen Orbitalrandes ist ein Tumor zu fühlen, der sich vom äusseren Winkel der Orbita bis über die Mitte des oberen Orbitalrandes hinaus erstreckt. Er ist nirgends mit der Haut verwachsen, lässt sich aber nur sehr wenig gegen die Knochenwand verschieben, obwohl er vom Orbitalrand abgegrenzt ist. Über die Beziehungen des Tumors zum Orbitalgewebe und zur Orbitalwand lässt sich daher nichts mit Sicherheit aussagen. Seine Konsistenz ist derb, an einigen Stellen sogar knorpelhart, seine Oberfläche nicht glatt, sondern uneben und höckerig. Beim Versuch, den Bulbus in die Augenhöhle zurückzudrängen, stösst man auf einen harten, unüberwindlichen Widerstand. Die Beweglichkeitsbeschränkung des rechten Auges nach aussen ist nur eine geringe, verrät sich aber deutlich durch das Vorhandensein von Doppelbildern. Diese sind gleichnamig und stehen beim Blick nach rechts im grössten horizontalen Abstand; ausserdem besteht geringe Vertikaldivergenz, wobei das Bild des rechten Auges über dem des linken steht. Beim Blick geradeaus keine Doppelbilder. Vis. + 1,25 D cyl. Δ 70° temp. $\frac{5}{7}$ part. Nieden 1. L. $\frac{5}{5}$ Nieden 1. Pat. sieht binokular und stereoskopisch.

Am 6. XI. wurde die temporäre Resektion der äusseren Orbitalwand nach Krönlein von Herrn Prof. v. Hippel in Chloroformnarkose ausgeführt. Nach Anlegung des Hautschnittes am rechten äusseren Orbitalrand in typischer Weise und dessen Durchführung bis auf den Knochen wurde das Periost nach hinten und unten bis zur Fissura orbitalis infer. abgelöst und dann mit Knochenfräse und Meissel der bekannte Knochenkeil abgetrennt und nach aussen umgeklappt. Hierdurch war ein guter Überblick über die hinteren Teile der Orbita erreicht, und es gelang nun unschwer, den etwa walnussgrossen Tumor, der den Ort der Tränendrüse einnahm und sich weit nach hinten erstreckte, von der Umgebung abzugrenzen und total mit Hilfe von Messer und Schere unter möglichster Schonung von Muskeln und Nerven herauszupräparieren. Der Bulbus wurde dabei mit dem Axenfeldschen Orbitalhaken nasalwärts gedrängt. Nachdem der Knochenlappen in seine Lage zurückgebracht war, wurde die Hautwunde mit acht Nähten geschlossen.

9. XI. Pat. hat bisher keine Beschwerden gehabt, die Körpertemperatur war normal. Beim ersten Verbandwechsel zeigt sich eine geringe Schwellung im Operationsgebiet.

11. XI. Verbandwechsel. Die Wunde sieht reizlos aus, wird mit 2% Argent. nitr.-Lösung gepinselt. Die Protrusio bulbi erscheint viel geringer.

14. XI. Täglich Verbandwechsel. Guter Heilungsverlauf. Die Hautnähte werden entfernt.

22. XI. Zeitweise geringes Ödem des rechten Unterlides. Exophthalmus geht langsam weiter zurück. Es werden keine Doppelbilder mehr angegeben.

30. XI. Hertelsches Exophthalmometer: R. $18\frac{1}{2}$ mm. L. 15 mm. Vis. R. $\frac{5}{7}$ part. Entlassen.

Der etwa walnussgrosse Tumor zeigt bei derber Konsistenz einen knolligen Aufbau und lässt auf dem Durchschnitt eine lappige, durch Bindegewebszüge bedingte Einteilung erkennen. Er wurde nach Fixierung in Formol in mehrere Scheiben zerlegt und zum Teil in Celloidin, zum Teil in Paraffin eingebettet. Von jeder Scheibe wurden aus den verschiedensten Schichten mehrere Schnitte angefertigt und nach den üblichen Färbungsmethoden gefärbt.

Die mikroskopische Untersuchung bestätigte die Annahme, dass der Tumor von einer bindegewebigen Kapsel eingeschlossen ist, von der aus fibröse Septen in das Innere der Geschwulst vordringen. Hier und dort kommt auch etwas Fettgewebe vor. In der fibrösen Kapsel lassen sich an einer Stelle einige mit exstirpierte Tränendrüsentrümpfen nachweisen, deren Drüsen-schläuche sich durch ihren regelmässigen Bau und ihr gleichmässig ausgebildetes hohes Cylinderepithel, sowie dessen feine Protoplasmakörnelerung vor den weiter unten beschriebenen ähnlichen, zur Geschwulst gehörigen adenomatösen Bildungen auszeichnen. Ein einzelner Tumorzapfen ist in den durchgesehenen Präparaten bis in die nächste Nachbarschaft eines Tränendrüsentrümpfchens vorgewuchert, aber nirgends fand sich Tränendrüsengewebe innerhalb der Geschwulst selbst. Dagegen sind in den Bindegewebsmassen der Kapsel noch häufig Tumorzapfen anzutreffen, so dass man also nicht von einer absolut vollkommenen Abkapselung sprechen kann. Das Bindegewebe ist ausserordentlich derbfaserig, meist sehr kernarm und wird von reichlichen, grossen Gefässen durchzogen, die vielfach plattgedrückt sind und sonst keine

Besonderheit erkennen lassen. An vereinzeltten Stellen finden sich Anhäufungen von Lymphocyten, denen hier und dort auch einige Plasmazellen beigeseilt sind. Im grossen und ganzen aber ist die Kapsel und das Stützgerüst frei von Entzündungserscheinungen.

Dazwischen breitet sich das eigentliche Geschwulstgewebe aus. Die derben Bindegewebsleisten fasern sich nach der Mitte zu auf (Fig. 2 *b*, Taf. I) werden dünner und zarter und lassen immer mehr Raum für ein mit Hämatoxylin blau gefärbtes, myxomatöses Gewebe zwischen sich (Fig. 2 *a*, Taf. I). In diesen dünneren Balken des bindegewebigen Stützgerüsts verlaufen die kleineren Blut- und Lymphgefässe. Es gelingt an einigen Stellen, feinste Kapillarröhren, die in ihrem Innern rote Blutkörperchen bergen, auf eine längere Strecke hin zu verfolgen und ihr Verhalten zu ihrer Umgebung zu beobachten. Man erkennt, dass sich bisweilen aussen an die in Wucherung begriffene Endothelwand Zellen anlegen, die sich in nichts von den noch zu beschreibenden epitheloiden Geschwulstzellen und anderseits nur durch ihre Grösse und die Form ihres Kerns von den Endothelzellen unterscheiden. Irgendeine Trennung zwischen den beiden Zellarten lässt sich nicht wahrnehmen, sie scheinen vielmehr organisch ineinander überzugehen. Das erwähnte myxomatöse Gewebe nimmt nach der Mitte des Tumors mehr und mehr zu und macht schliesslich die Grundsubstanz der Geschwulst aus. Das Schleimgewebe besteht aus grossen gequollenen „Schleimkörpern“ und sternförmig verzweigten, mit Ausläufern versehenen Zellen, zwischen denen die faserigen Massen von fädig ausgefülltem Schleim liegen. Die Zahl der Zellen variiert in den gallertartigen Bezirken der Geschwulst ausserordentlich. Von den zellreichen Stellen kommen alle Übergänge bis zu ganz zellarmen Gebieten vor, in denen die myxomatöse Grundsubstanz weiteren Degenerationsvorgängen anheimgefallen ist und unter Bildung von hyalinen Schollen und grösseren und kleineren Vakuolen dem gänzlichen Verfall entgegengeht. Mitten in dem myxomatösen Gewebe, zuweilen aber auch von feinen Bindegewebsfibrillen umspinnen, treten Inseln einer homogenen, sich gleichmässig färbenden Substanz auf, deren räumliche Ausdehnung meist nur eine geringe zu sein pflegt. Die Zellen nehmen hier runde Formen an und kommen in Hohlräume zu liegen, so dass man wohl nicht fehlgeht in der Annahme, dass es sich, wenn nicht um ausgebildeten Knorpel, so doch jedenfalls um chondroide Substanz handelt (Fig. 2 *d*, Taf. I).

In dem bisher beschriebenen fibrösen und myxomatösen Geschwulstgewebe sind nun Zellverbände von epithelähnlichem Charakter eingelagert, die für die Beurteilung des Tumors von grösster Wichtigkeit sind. Diese Zellverbände durchziehen als solide Stränge oder als Zellschläuche das schwielige Bindegewebe und liegen bald vereinzelt, bald so dicht beieinander, dass das dazwischen liegende Bindegewebe nur noch aus dünnen Faserzügen besteht. Am reinsten treten die Formen der Zellstränge in den zentralen Tumorpartien hervor, wo das nachgiebige Schleimgewebe ihre freie Entwicklung gestattet hat (Fig. 2 *a*, Taf. I). Hier bilden sie bald schmale, bald breite Züge, je nachdem, ob ein, zwei oder mehr Zellreihen nebeneinander liegen. Bisweilen lösen sich von einem Hauptstamm schmalere Verästelungen ab, und es resultieren dünne, aus wenigen Zellreihen bestehende Stränge, die miteinander anastomosieren und dem Ganzen ein plexiformes Aussehen

verleihen können. Hier und dort gehen auch kurze, spitz zulaufende Fortsätze ab. Diese Zellzapfen, wenigstens die breiteren, sind im allgemeinen nicht durchgehend solide, sondern enthalten ein Lumen, das einen lang ausgezogenen Spalt darstellt, oder es finden sich mehrere kleinere Lumina im Verlaufe eines im übrigen soliden Zellstranges. Diese Lumina sind entweder leer, oder sie enthalten eine schleimige oder hyaline Masse, die die Hohlräume bisweilen so vollkommen ausfüllt, dass man den Eindruck gewinnt, als ob sie aktiv zu ihrer Dilatation beigetragen hätte. Die Hohlräume sind oft so hochgradig erweitert, dass grosse Cysten entstanden sind. Die Begrenzung der Stränge, Schläuche und Cysten gegen das umgebende Schleimgewebe ist entweder ganz scharf oder im Gegenteil ganz unbestimmt, so dass es oft schwer fällt, zu entscheiden, wo das Schleimgewebe anfängt. Andererseits wird die Begrenzung an manchen Stellen durch eine bindegewebige Membran hergestellt, die als schmales Band die epitheloiden Zellnester umsäumt. Die Form der einzelnen Zellen ist sehr wechselnd, und es ist daher nicht möglich, einen einheitlichen Typus aufzustellen. Um die Lumina herum sind die Zellen entweder regellos oder ähnlich wie bei Drüsenschläuchen gelagert. Aber es fällt sofort das Fehlen einer immer wiederkehrenden Zellform und die regelmässige Gruppierung wie beim Adenom auf. Manche Lumina sind von zwei Zellreihen ausgekleidet, einer äusseren cylindrischen und einer inneren, mehr platten Zelllage. Das ist aber durchaus nicht die Regel. Fast häufiger sind die Zellen in beiden Lagen flach oder kubisch, oft ist überhaupt nur eine einzige Zellage vorhanden, und diese kann aus so platten Zellen bestehen, dass es sich um einen Endothelschlauch zu handeln scheint. Oft sind die Zellschläuche und die cystischen Hohlräume nicht in ihrer ganzen Ausdehnung von der gleichen Epithelart ausgekleidet, sondern es kommen hier alle Übergangsformen von cylindrischen zu kubischen und flachen Zellen vor.

An andern Stellen, namentlich in der Peripherie des Tumors, wo das Zwischengewebe nicht aus schleimigem, sondern aus fibrösem Gewebe besteht, pflegen die epitheloiden Zellen in ausgedehnten Haufen zusammenzuliegen, ohne eine regelmässige Anordnung erkennen zu lassen, nur ausgezeichnet durch reichliches Protoplasma und grosse Kerne beim Fehlen von Intercellularbrücken (Textfig. 1). Über die Zellformen an solchen Stellen lässt sich nichts aussagen, da das Protoplasma benachbarter Zellen ohne scharfe Grenze ineinander übergeht. Nirgends ist eine Zwischensubstanz vorhanden, nur hin und wieder ein schmaler Zug hyalinen Bindegewebes. Die Kerne zeigen bald runde, bald ovale, bald spindelige Gestalt; sie sind überall gleichmässig tingiert und gut ausgebildet; es fehlen Mitosen und Kernhyperchromatosen; trotz der Mannigfaltigkeit der Zell- und Kernformen finden sich doch nirgends atypische Bilder, die als Anzeichen für ein progressives, destruierendes Geschwulstwachstum gedeutet werden könnten. An einigen Stellen tritt übrigens auch hier für ein beschränktes Gebiet eine regelmässige Aneinanderlagerung der Zellen hervor. So bilden bisweilen gut ausgebildete cylindrische oder kubische Zellen die Abgrenzung gegen das benachbarte Bindegewebe, oder sie ordnen sich zu eigentümlichen Wirbeln an. In den zentralen Partien der Zellmassen gewinnt das Protoplasma oftmals eine homogene Beschaffenheit und nimmt an Umfang zu, so dass die

Zellkerne weiter auseinanderrücken (Fig. 2 a, Taf. I). Diese homogenen Substanzen können offenbar aus dem Zelleib heraustreten und, indem sie miteinander konfluieren, nach van Gieson braungelb gefärbte Klumpen bilden. Eine weitere sehr auffällige und das mikroskopische Bild bisweilen ganz beherrschende Erscheinung sind die inmitten der Epithelzapfen auftretenden perlenartigen Bildungen, die sich mit Eosin rot, mit Säurefuchsin-Pikrinsäure orange bis gelb färben. Sie lassen manchmal eine deutliche Schichtung erkennen und sind mitunter im Zentrum verkalkt. Die Zellen,

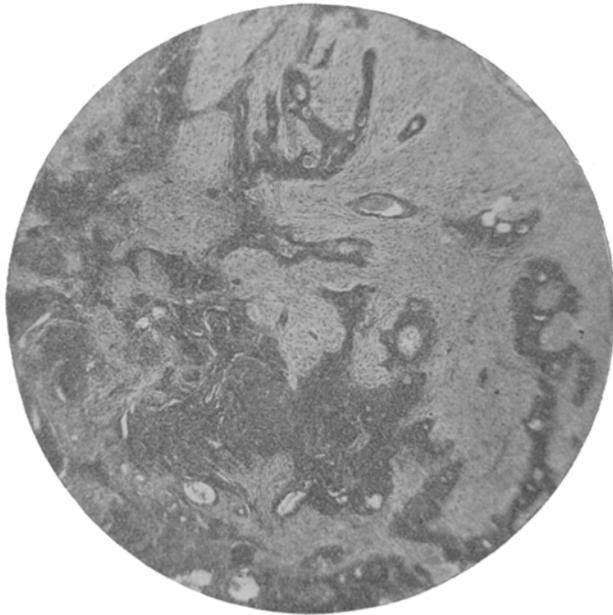


Fig. 1. Randpartie des Tumors. Die epitheloiden Zellen liegen in grossen Haufen zusammen, von denen schmalere Zellzapfen und Stränge ausgehen. Cysten mit kolloidem Inhalt.

die diesen Einschlussmassen anliegen, sind abgeplattet, ihre Kerne weniger intensiv gefärbt, ihr Protoplasma homogen. Sie stellen, je nachdem, ob sie auf dem Längsschnitt oder auf dem Querschnitt getroffen sind, Kugeln oder Cylinder dar. Die letzteren haben bisweilen Hantelform, so dass es den Anschein hat, als ob die Cylinder sich verästeln könnten.

Fassen wir den histologischen Befund zusammen, so zeigt sich der Tumor, der, abgesehen von der Lokalisation, keine Beziehung zur Tränen-drüse besitzt, zusammengesetzt aus einer schwieligen Binde-gewebskapsel und einem eben solchen Stützgerüst, in die ein myxomato-ses, mit Knorpelinseln durchsetztes Gewebe eingelagert ist. Kapsel, Stützgerüst und Schleimgewebe sind durchzogen von epithelartigen

Zellkomplexen, die in den einzelnen Fällen recht verschiedenartig aussehen. Entweder liegen die Zellen in grösseren, strukturlosen Haufen zusammen, so dass sarkomartige Bilder entstehen, oder sie ordnen sich zu kürzeren oder längeren verzweigten Strängen und Schläuchen an, die der Geschwulst ein plexiformes Aussehen verleihen. Neben soliden Zellzügen finden sich besonders drüsenschlauchartige Bildungen, sowie Cysten, deren Zellbesatz bald cylindrisch, bald kubisch oder flach ist. Einzelne innerhalb der bindegewebigen Septen verlaufende Gefässkapillaren zeigen Wucherung ihrer Endothelien. Diese sind vermehrt und lassen sich nur schwer von grösseren Zellen unterscheiden, die das Kapillarrohr mantelförmig umgeben und den epithelartigen Zellen der Geschwulst so ähnlich sehen, dass sie wohl identisch mit ihnen sind. Inmitten der Zellstränge kommen oftmals konzentrisch geschichtete Perlen und Cylinder vor, die aus einer homogenen Masse bestehen und wie Cancroidperlen aussehen. Aber obgleich die Zellen in ihrer Umgebung vielfach grosse Ähnlichkeit mit epithelialen Elementen haben, so fehlen ihnen doch die für Plattenepithelien charakteristischen Intercellularbrücken.

Ähnliche Geschwülste der Tränendrüse sind schon oft beschrieben worden. Sie besitzen, wie bereits hervorgehoben worden ist, weitgehende Übereinstimmung mit den sogenannten Mischgeschwülsten der Parotis, sowohl was die Kompliziertheit des Aufbaues, als was die Zusammensetzung der einzelnen Geschwulstelemente anbetrifft. Auch die typischen Tumoren der übrigen Speicheldrüsen, ferner manche Tumoren des Gaumens, der Lippen und der Wange gehören in dieselbe Gruppe. Der Umstand, dass sie aus so verschiedenen Gewebsarten und Zellverbindungen bestehen, lässt es begreiflich erscheinen, dass sie auch sehr verschieden beurteilt worden sind. Und doch handelt es sich bei den Speicheldrüsentumoren, wie Volkmann (2) nachgewiesen hat, stets um die gleiche Geschwulstart. So ist, um nur ein besonders auffälliges Beispiel anzuführen, ein Enchondrom der Parotis mitgeteilt worden, das aber trotzdem ein Analogon zu den gewöhnlichen Parotischgeschwülsten darstellt; denn zwischen den ausgedehnten Knorpelmassen fanden sich die gewohnten epithelialen Stränge und Schläuche.

In ähnlicher Weise wurden den Beobachtern der Tränendrüsen- geschwülste Adenome oder plexiforme Sarkome vorgetäuscht, je nachdem, ob die Zellstränge und Nester vorherrschten, oder ob die Zellen häufiger strukturlos in grossen Haufen und ohne erkennbare Anordnung zusammen lagen. Diese Unsicherheit der Auffassung drückt sich

in Benennungen wie Adenosarkom (C. S. Bull) und Myxoadeno-Sarkom (White) aus. Ferner beschreibt Mazza ein Adenom mit kolloider Degeneration und von cancroidem Bau, Huber ein Adenom mit endothelartigen Zellschläuchen und Bildung von Kolloidcysten und Perlen, Zelicka ein Adenocarcinom mit myxomatöser Degeneration des Grundgewebes und verschiedenen Einschlüssen, und Fromaget führt ein Epithelioma tubulare mit teilweiser schleimiger Entartung des Zwischengewebes an. Aus den Zusätzen geht schon hinreichend deutlich hervor, dass es sich nicht um reine Adenome, sondern um komplizierte Mischformen gehandelt hat. Weigelin(3) fand in seinem Tumor sehr reichlich elastischen Knorpel. Er nimmt einen bindegewebigen Ursprung an und diagnostiziert ein Chondrosarkom der Tränen-drüse. Die Bezeichnung als Cylindrom, die den Geschwülsten häufig gegeben worden ist, bezieht sich nur auf das mikroskopische Bild der konzentrisch geschichteten Perlen, ohne etwas über ihre Klassifizierung auszusagen. Schirmer(4) hält sich für berechtigt, die in der älteren Literatur als Hypertrophie, als Myxom, als Kombination von Adenoid und Cancroid, als Encephaloid cancer, als Sarkom und als Carcinom beschriebenen Tumoren als nicht wesentlich verschieden anzusehen, und fasst alle diese unter dem Namen Adenoid, wie er von Becker gebraucht ist, zusammen. Schliesslich gibt es mehrere Autoren, die für eine endotheliale Natur ihres Tumors eintreten, und die Arbeiten dieser letzteren sind es, die unser besonderes Interesse erwecken.

Zuvor sei noch kurz auf eine Publikation von W. Schulze(5) aus dem Jahre 1903 hingewiesen, der einen Tumor der Tränen-drüse als Carcinom beschreibt. Herr Geheimrat Axenfeld hatte die Liebenswürdigkeit, mir ein Präparat jenes Tumors zur eigenen Durchsicht zur Verfügung zu stellen. Obwohl selbstverständlich das Vorkommen von echten Tränen-drüsenkrebsen nicht bestritten werden soll, so konnte ich mich doch nicht davon überzeugen, dass in dem Schulzeschen Tumor die carcinomatöse Natur sicher erwiesen ist. Schon der Umstand, dass der Tumor von einer bindegewebigen Kapsel eingeschlossen ist, will nicht recht in das Bild eines wuchernden Krebses hineinpassen. Die Schichtungskugeln hält Schulze für Cancroidperlen, also für Degenerationsprodukte von geschichtetem Plattenepithel. Ihr Vorkommen in einem Drüsenkrebs wäre sehr auffallend und ist nicht hinreichend begründet. Es ist ja bekannt, dass in gewissen Organen mit Cylinderepithel typische Plattenepithelcarcinome vorkommen können, in den Lungen, der Gallenblase und dem Uterus. Aber gerade die

Seltenheit dieses Vorkommens, sowie der Umstand, dass diese Carcinome in ihrem Wesen und in ihrer Entstehung noch durchaus nicht geklärt sind, mahnt zur äussersten Vorsicht. Namentlich müssen Übergangsbilder stets mit grösster Zurückhaltung beurteilt werden. Eine einfache Zellmetaplasie in dem Sinne, dass eine Epithelart in die andere übergeht, wird jedenfalls heutzutage von fast allen Pathologen geleugnet; die meisten greifen, um die Gegenwart der organfremden Zellen zu erklären, auf eine Störung im Entwicklungsmechanismus zurück. Eine solche müsste Schulze für seinen Tränendrüsentumor erst wahrscheinlich machen. Nicht ganz von der Hand zu weisen ist die Vermutung, dass das Carcinom von den Ausführungsgängen der Tränendrüse, die mit einem flachen Epithel ausgekleidet sind, seinen Ausgang genommen haben könne. Eine weitere wesentliche Beweiskraft für die carcinomatöse Natur seines Tumors sieht Schulze in den hyalinen Bändern, die die Zellnester stellenweise überaus scharf gegen das Stroma abgrenzen. Sie werden von Schulze als typische Basalmembranen angesprochen und haben sich auch in unserem Tumor gefunden. Sie bestehen aus Bindegewebe und nach den Untersuchungen von Mendez aus elastischen Fasern und stellen meines Erachtens hyalinisierte und gequollene Reste des bindegewebigen Zwischengewebes dar, das ringsherum in Schleimgewebe umgewandelt ist. Jedenfalls ist es nicht glaubhaft, dass sich Krebszellen durch so zarte Membranen in ihrem alles durchdringenden Wachstum werden einengen lassen.

Aus diesen Gründen scheint es nicht wahrscheinlich zu sein, dass der Schulzesche Tumor ein echtes Carcinom ist. Da er andererseits trotz sicher vorhandener kleiner Differenzen im anatomischen Aufbau doch weitgehende Übereinstimmung mit unserem Neoplasma zeigt, so glaube ich, dass er nicht anders als unser eigener Tumor aufgefasst werden muss.

Die entscheidende Frage bei der Beurteilung der Tränendrüsen-geschwülste ist die, ob die Zellen, die die Stränge und Schläuche bilden und die drüsenartigen Bildungen und Cysten umsäumen, überhaupt epithelialen Ursprungs sind oder nicht. Das Aussehen einzelner Zellen mit ihrem grossen, oft bläschenförmigen Kern und reichlichen Protoplasma scheint für ihre epitheliale Herkunft zu sprechen. In der Tat hat man sie auch noch in neuerer Zeit so beurteilt und die Tumoren den Mischgeschwülsten zugerechnet, da sie nach Ansicht der betreffenden Autoren echtes Platten- und Cyliinderepithel neben Abkömmlingen des mesodermalen Keimblattes enthielten. Vor allem

kommt hier eine Publikation von Mendez(6) in Betracht. Ich verdanke es wiederum dem Entgegenkommen von Herrn Geheimrat Axenfeld, dass ich zwei Präparate des in seiner Klinik exstirpierten Tumors selbst durchsehen konnte.

Das Grundgewebe dieses Tumors besteht aus sarkomartigem und myxomartigem Gewebe, in dem hyaliner Knorpel zerstreut vorkommt. In diesem Grundgewebe finden sich Drüsen, die alle Eigenschaften der Tränen-drüse zeigen, und eine grosse Anzahl Cysten. Die Auskleidung der Cysten wird von verschiedenen Epithelformen gebildet. So findet sich in einer Cyste flaches Epithel mit hohem Cylinderepithel, das an manchen Stellen ähnlich dem der Atmungsorgane ist, kombiniert; oder es liegen auch Massen von geschichtetem Plattenepithel in der Cystenwandung. Schliesslich kommen auch isolierte Epidermishaufen in Kugelform vor, von denen die meisten in sarkomartigem Gewebe eingeschlossen sind. Diese Kugeln sind aus geschichtetem Plattenepithel mit intercellulären Brücken zusammengesetzt.

Nach diesem Befund geht Mendez wohl nicht fehl, wenn er in seinem Tumor eine echte Mischgeschwulst erblickt, gebildet aus Abkömmlingen des mesodermalen und ektodermalen Keimblattes. Schwieriger sind „zwei Mischtumoren aus der Gegend der Tränen-drüse“ von Katz(7) zu beurteilen, da hier in der Beschreibung das einwandfreie Vorkommen von echten Epidermishaufen fehlt. Während in dem einen Tumor der Mangel von Verhornungsprozessen nachdrücklich hervorgehoben wird, werden allerdings in dem andern Tumor solide Zapfen aus „epithelartigen“ Zellen erwähnt, die in der Mitte beginnende Verhornung und zentrale Verkalkung aufweisen. „Andere erscheinen vollständig verhornt und präsentieren sich auf dem Querschnitt als Epithelzellen mit konzentrischer Schichtung, die in ihrer Peripherie oft noch abgeplattete und mangelhaft gefärbte Kerne erkennen lassen.“ Aber es fehlt der Nachweis, dass es sich hier um echte Verhornung mit Keratohyalinbildung und um echte Epidermis mit Intercellularbrücken gehandelt hat. Ohne diesen Nachweis lässt sich die Beschreibung von Katz auch auf zahlreiche Stellen unseres Tumors anwenden. In dem Katzschen Tumor scheint allerdings das Cylinderepithel regelmässiger und reichlicher vorhanden gewesen zu sein als bei uns. Ob darin ein grundlegender und nicht vielmehr nur ein gradueller Unterschied zu erblicken ist, mag dahingestellt bleiben. Die von Katz beigegebenen Abbildungen sprechen sehr für die letztere Auffassung. Aus seiner Beschreibung sei noch hervorgehoben, dass fast die ganze periphere Zone seines Tumors aus Schleimgewebe besteht, das reich-

lich durchsetzt ist von teilweise netzartig angeordneten Zellsträngen, die zuweilen deutlich einen Zusammenhang mit dem epithelartigen Teil des Tumors zeigen, und dass die Zellstränge und -nester nicht immer scharf vom Schleimgewebe getrennt sind, sondern in dasselbe einstrahlen. Die von Katz beschriebenen Tumoren lassen demnach eine weitgehende Übereinstimmung mit unserem Tumor erkennen, und nach meiner Auffassung muss zum mindesten für den Tumor ohne Verhornungsprozesse die Diagnose einer Mischgeschwulst in Zweifel gezogen werden.

Katz zieht zum Vergleich noch eine „retrobulbäre teratoide Geschwulst“ von Rothschild (8) heran. Aber es ist in diesem Fall nicht sicher, ob es sich überhaupt um eine Geschwulst der Tränendrüse gehandelt hat. Denn diese Drüse ist in der Beschreibung nirgends erwähnt, und aus der Krankengeschichte geht hervor, dass der Bulbus nach oben verdrängt war, und dass der Tumor das laterale Drittel des Unterlides vom Bulbus abgedrängt hatte. Danach zu schliessen, scheint der Rothschildsche Tumor unterhalb der Tränendrüse gelegen zu haben.

Also ist es nur der Mendezsche Tumor, der sicher epitheliale Elemente enthält und daher als Misch tumor bezeichnet werden muss, während die Beweisführung von Katz zum mindesten für den einen seiner beiden Tumoren nicht überzeugend ist. Katz selbst hebt in seiner Beschreibung hervor, dass die Zellstränge und -nester nicht immer scharf vom Schleimgewebe zu trennen sind. Der unmittelbare Zusammenhang der epithelähnlichen Zellen mit andern Zellen, die zweifellos mehr mesodermalen Charakter tragen, sowie die Unbeständigkeit ihrer Formen ist nur geeignet, ihre Diagnose als Epithelien zweifelhaft erscheinen zu lassen. Gerade dieser Polymorphie scheint eher eine Annahme Rechnung zu tragen, welche den Ursprung der epitheloiden Zellen in die Endothelien der Lymph- und Blutgefässkapillaren verlegt. Denn das Endothel ist durch seine Entwicklungsgeschichte geradezu disponiert zur Erzeugung der mannigfaltigsten Zellformen. Es nimmt vom Mesoderm seinen Ursprung ebenso wie die verschiedenen Arten von Stützgewebe mit den verschiedenen Zellformen und gewinnt erst später dadurch, dass es zur Auskleidung von Hohlräumen dient, einige Eigenschaften, die es dem Epithel verwandt erscheinen lassen. Rabl fasst die endotheliale Auskleidung der serösen Höhlen als Bindegewebsepithel auf, indem diese Zellen auf der freien Seite Epithelien seien, an der basalen Fläche aber wie Bindegewebszellen mit dem visceralen Bindegewebe durch Ausläufer

in Verbindung stehen. In dieser Mittelstellung des Endothels — halb Bindegewebe, halb Epithel — liegt es begründet, dass bei pathologischem Wachstum desselben die verschiedenartigsten Zellformen zustande kommen, von scheinbar regelmässig gebauten epitheloiden Zellen bis zu sarkomartigen Zellen, die in ausgedehnten Haufen ohne ersichtliche Anordnung zusammen liegen.

Schon van Duyse und Koster fassten die überwiegende Mehrzahl der Tränen-drüsentumoren als Endotheliome auf. Es ist hier nicht der Platz, auf eine exakte Definition des Begriffs Endotheliom einzugehen. Coppez(10) hat mit vielfacher Bezugnahme auf die Tränen-drüsen-geschwülste eine Arbeit veröffentlicht: „L'Endothéliome interfasciculaire de la Choroïde“, in der er die entscheidenden Merkmale eines Endothelioms in seinen Geschwülsten nachweist, wie sie von Volkmann für die Diagnose für wichtig erachtet werden. 1. Die Form der Zellschläuche, insofern als sie vielfach als dünne Stränge von einer einzigen Zelllage enden und sich mit konkaven Begrenzungsflächen den präexistierenden Lymphbahnen anpassen. 2. Das Fehlen von Spalträumen zwischen Parenchym und Stroma zum Unterschied von den Carcinomen, bei denen sich bei Anwendung der üblichen Härtungsmethoden die Epithelnester von ihrer bindegewebigen Umgebung in völliger Unabhängigkeit zu retrahieren pflegen. 3. Die sekundären Veränderungen der Zellstränge, die in der Ausbildung von Schichtungskugeln und hyaliner oder kolloider Zelldegeneration bestehen, wodurch Drüsenschläuche und Cysten entstehen. 4. Die hyaline, schleimige und knorpelige Modifikation des Bindegewebes.

Auch Rogman (11) tritt für die endotheliale Natur der Tränen-drüsen-geschwülste ein, allerdings aus einem Grunde, dessen Bedeutung er überschätzt hat. Er lässt sich nämlich allein durch die Gegenwart der Schichtungskugeln zur Diagnose „Endotheliom“ bestimmen, während er im allgemeinen im Bau des Tumors die Übereinstimmung mit einem Carcinom zugibt. Diese Beweisführung Rogmans kann aus dem Grunde durchaus keine unbedingte Geltung haben, weil diese Perlen zwar am reichlichsten in den sicher endothelialen Geschwülsten, z. B. in den Psammomen und den Cholesteatomen, vorkommen, aber auch in manchen Geschwülsten epithelialen Ursprungs zu finden sind. Nicht jedes „Cylindrom“ braucht ein Endotheliom zu sein. Die Schichtungskugeln legen nur den Verdacht nahe, dass die Tumoren, in denen sie vorkommen, von den Endothelien herzuleiten sind, einen einwandfreien Beweis für diese Annahme liefern sie nicht.

Demaria(12) beschreibt ein Cylindrom der Tränen-drüse und

neigt zu der Annahme einer endothelialen Genese. Sein Tumor nahm einen bösartigen Verlauf, indem er in die Sinus frontales und maxillares durchbrach, und steht in dieser Hinsicht einzig da.

Wertvolle Argumente für die endotheliale Herkunft der Tränen-drüsengeschwülste liefert Scott Warthin (13) in einer Arbeit, die mir leider nicht im Original zugänglich gewesen ist¹⁾. Inmitten einer an Spindelzellen reichen Zone mit homogener Grundsubstanz befanden sich unregelmässig gestaltete, meist schmale Spalträume, welche Lymphgefässlumina vorstellen. Scott Warthin beschreibt nun zahlreiche Stellen, welche den allmählichen Übergang von Lymphendothelien zu den Tumorspindelzellen beweisen. Mit dieser Beobachtung ist die endotheliale Natur seines Tumors einwandsfrei nachgewiesen, die nicht so sehr aus dem morphologischen Aussehen der einzelnen Geschwulst-elemente, als vielmehr aus dem Nachweis des Ursprungs derselben hervorgeht.

Auch in unserem Tumor fanden sich ähnliche Bilder wie in dem Fall von Scott Warthin, wenn auch erst nach längerem Suchen. An die Aussenseite eines Kapillarrohres, dessen Endothelzellen in Wucherung begriffen sind, legen sich mantelförmig die Geschwulstzellen und drängen das umgebende Bindegewebe auseinander. Beide Zellarten stehen in bezug auf Form und Lagerung in so innigem Zusammenhang miteinander, dass sich auch ein genetischer Zusammenhang mit grosser Wahrscheinlichkeit erschliessen lässt. Scott Warthin nennt seinen Tumor ein Lymphendotheliom. Ich bin mehr geneigt, die Endothelien der Blutgefässkapillaren als Ausgangspunkt des geschwulstmässigen Wachstums anzusprechen; denn die in Frage kommenden Endothelschläuche enthielten stets rote Blutkörperchen. Von Wichtigkeit für die Auffassung — auch in der Literatur ist schon der eine oder andere Punkt erwähnt — ist ferner das Fehlen von Intercellularbrücken und von Verhornungsprozessen. Um den Mangel an letzteren nachzuweisen, wurden einige Schnitte nach der Gramschen Methode unter Benutzung von Salzsäurealkohol zur Differenzierung gefärbt. Dabei zeigte sich, dass die Schichtungskugeln das Gentianaviolett nicht festhielten, und auch sonst liessen sich keine Hornsubstanzen in den Schnitten nachweisen. Schliesslich ist es nicht ohne Bedeutung, dass die Zellschläuche und Stränge oftmals ohne scharfe Grenze in das umgebende Gewebe übergehen. Es lässt sich dann vielfach gar nicht entscheiden, wohin eine einzelne Zelle zu

¹⁾ Ref. nach Demaria u. Greeff (14).

rechnen ist. Denn topographisch gehört sie noch dem Geschwulstparenchym an, während sie sich morphologisch durch nichts von den Schleimzellen des Stromas unterscheidet. Solange wir in den Parenchymzellen Abkömmlinge des mesodermalen Keimblattes erblicken, ist eine zwanglose Erklärung für dieses Verhalten gegeben; im andern Falle müssten wir zugestehen, eine Epithelzelle nicht von einer Bindegewebszelle unterscheiden zu können.

Die Entwicklung dieser Art Tränen drüsengeschwülste dürfte wohl mit Wahrscheinlichkeit in der Weise vor sich gegangen sein, dass zuerst, wie auch Scott Warthin annimmt, die Endothelzellen in den Gefässkapillaren zu wuchern begonnen haben. Sodann trat sekundär die Umwandlung des vermehrten Bindegewebes in hyaline, schleimige und knorpelige Gewebs elemente ein, die am ungezwungensten als Degenerationsprozesse zu betrachten sind, vielleicht bedingt durch ungünstige Ernährungs verhältnisse, die durch Verlegung der Lymphbahnen mit Geschwulstzellen geschaffen sind. Zur Begründung dieser Auffassung fanden sich in unserem Tumor Übergänge von Bindegewebe in myxomatöses und knorpeliges Gewebe. Wir konnten feststellen, dass an solchen Stellen, wie Volkmann in seiner Beschreibung der Endotheliome hervorhebt, die Bindegewebsfibrillen undeutlich werden und zu einer mehr oder weniger homogenen Grundsubstanz verquellen. Je nachdem die weiteren Umsetzungen vor sich gehen, bildet sich entweder eine schleimige oder eine chondroide Zwischen substanz aus. Gleichzeitig werden die platten Zellen des Gewebes rundlich, protoplasmatisch und kapseln sich zu Knorpelzellen ein, oder sie senden Fortsätze aus und werden zu Myxomzellen. — Zur Bildung der cellulären Schichtungskugeln sind die oft schleierartig dünnen Endothelzellen, die schon von Hause aus die Aufgabe und Fähigkeit besitzen, sich allen Wandungen und Spalten von Hohlräumen innig anzuschmiegen, ganz besonders disponiert. Denn sie häufen sich, wie Borst(9) sagt, bei etwaiger Raumbeschränkung in parallelen und konzentrischen Schichtungen aufeinander und backen mit den umfangreichen Berührungsflächen zu soliden Körpern zusammen. — Von den Schichtungskugeln wohl zu unterscheiden sind die mehr oder weniger flüssigen kolloiden Massen, die einen Teil der Cysten ausfüllen. Ihre Entstehung lässt sich unmittelbar am Präparat verfolgen. Denn im Zentrum von soliden Zellsträngen beginnt das Protoplasma hier und dort zu quellen und wird homogen, die Kerne rücken dementsprechend auseinander und gehen schliesslich zugrunde. Die homogenen Substanzen treten aus dem Zelleib heraus und, indem sie konfluieren,

bilden sie jene Einschlussmassen, die inmitten der neugebildeten Hohlräume liegen. An andern Stellen können die Cysten auf Sekretretention infolge Verschlusses der Ausführungsgänge durch den Druck der Tumormassen zurückgeführt werden.

Hinsichtlich des klinischen Verhaltens lassen diese Tränendrüsen-geschwülste fast immer eine ausgesprochene Gutartigkeit erkennen. Im allgemeinen erreichen sie bei ganz langsamem, sich oft über Jahre erstreckendem Wachstum nur eine geringe Grösse und machen keine Metastasen. Damit steht in Übereinstimmung, dass in fast allen histologischen Beschreibungen eine die Geschwulst gegen die Nachbarschaft abgrenzende bindegewebige Kapsel hervorgehoben wird. Aber diese Kapsel kann, wie in dem vorliegenden Fall, von Geschwulstzapfen durchsetzt sein, und gerade hierdurch erklärt sich eine Eigentümlichkeit, die die Tränendrüsen-geschwülste mit den Parotis-geschwülsten und den verwandten Tumoren gemein haben, nämlich ihre Neigung zur lokalen Rezidivbildung nach anscheinend radikaler Operation. Rogman führt Fälle aus der Literatur an, wo schon nach einigen Monaten, nach einem halben und nach einem ganzen Jahre Rezidive eingetreten waren. Bei unserem Patienten liegen $3\frac{1}{2}$ Jahre zwischen den beiden Operationen. Borst bezeichnet die Disposition zur Rezidivbildung als eine Eigentümlichkeit der Endotheliome überhaupt.

Zusammenfassend sei noch einmal hervorgehoben, dass die allergrösste Mehrzahl der Tränendrüsen-geschwülste einer einheitlichen Geschwulstgruppe zugezählt werden muss, wenn auch die histologischen Bilder weit voneinander abweichen können, indem bald die eine, bald die andere Geschwulstkomponente mehr in den Vordergrund tritt. Es liegt meines Erachtens kein Grund dafür vor, diese Tumoren als Mischgeschwülste aufzufassen, da mit Ausnahme von dem Mendezschen Fall, dem deshalb eine Sonderstellung zukommt, die ektodermale Herkunft der epithelartigen Zellen nicht nachgewiesen ist. Dagegen treten geschwulstmässig proliferierende Endothelien in Nestern und Zellzügen auf, die in ihrer Anordnung und der Form ihrer Zellen grosse Ähnlichkeit mit epithelialen Elementen haben. Was mich veranlasst, einen endothelialen Ursprung der Tränendrüsen-geschwülste anzunehmen, ist ausser andern, näher erörterten Punkten das Fehlen der Kriterien echter Epidermis, nämlich vom Verhornungsprozessen und Intercellularbrücken. Ausserdem glaube ich, den unmittelbaren Übergang von Endothelien der Blutgefässkapillaren in Geschwulstzellen nachgewiesen zu haben. Es handelt sich um Tumoren

die typisch für die Tränenndrüse sind, ebenso wie sehr ähnlich gebaute Tumoren charakteristisch für die Parotiden sind. Da Borst, Volkmann u. a. diese letzteren mit Rücksicht auf ihre mesodermale Herkunft mit dem Namen „komplizierte Binesubstanzgeschwülste“ belegt haben, so ist es wohl gerechtfertigt, diese Bezeichnung auch auf die gleichartigen Tränenndrüsengeschwülste anzuwenden.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem Chef, Herrn Professor E. von Hippel, für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die Unterstützung bei der Ausführung derselben, und Herrn Prof. Beneke, Direktor des hiesigen Pathologischen Universitätsinstituts, für die Durchsicht der Arbeit und der mikroskopischen Präparate meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

- 1) Tobias, Inaug.-Diss. Freiburg i. Br. 1902.
- 2) Volkmann, Über endotheliale Geschwülste. Zeitschr. f. Chir. Bd. XXI. 1895.
- 3) Weigelin, Beitrag zur Pathologie der Tränenndrüse. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. XLVI, 2. S. 255. 1908.
- 4) Schirmer, Graefe-Saemisch, Handb. 1. Aufl. Bd. VII. S. 7.
- 5) W. Schulze, Zur Kenntnis der epithelialen Tränenndrüsentumoren. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Festschr. zum 70. Geburtstag von Geheimrat Manz. 1903.
- 6) Mendez, Zur Kenntnis der Mischgeschwülste der Tränenndrüse. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. XLVIII, 1. 1910.
- 7) Katz, 2 seltene Mischtumoren aus der Gegend der Tränenndrüse. v. Graefe's Arch. f. Ophth. Bd. XLVII. 1910.
- 8) Rothschild, Ein Fall von retrobulbärer teratoider Geschwulst. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 49. 1907.
- 9) Borst, Geschwulstlehre.
- 10) Coppez, L'Endothéliome interfasciculaire de la Choroïde. Arch. d'opht. 1901.
- 11) Rogman, Sur les tumeurs de la glande lacrymale. Ann. d'ocul. CXXIII. S. 81. 1900.
- 12) Demaria, Cylindrom der orbitalen Tränenndrüse. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. Bd. XLIII, 2. S. 513.
- 13) Scott Warthin, A case of Endothelioma of the lacrymal gland. Arch. of Ophth. 1901.
- 14) Greeff, Lehrb. d. spez. pathol. Anat.

Erklärung der Abbildung auf Taf. I, Fig. 2.

Fig. 2. *a* Zellstränge, -schläuche und Cysten mit teils scharfer, teils unscharfer Begrenzung, Homogenisierung des Protoplasmas an einigen Stellen und kolloiden Einschlüssen. *b* Bindegewebe und dessen Übergänge in *c* Schleimgewebe und *d* chondroides Gewebe.

2.

