

A r c h i v  
für  
pathologische Anatomie und Physiologie  
und für  
klinische Medicin.

---

Bd. 164. (Sechzehnte Folge Bd. IV.) Hft. 3.

---

XX.

**Vier weitere Fälle von Plattenepithel-Krebs der Gallenblase, ein Beitrag zur Frage der Epithel-Metaplasie.**

Von

Dr. Eduard Deetz,

Assistenten der bakteriologischen Untersuchungs-Anstalt der Stadt Dresden,  
s. Z. Volontär-Assistenten am Pathologischen Institut zu Göttingen.

---

Cylinderepithel tragende Schleimhäute können unter besonderen physiologischen, wie pathologischen Verhältnissen eine Umwandlung ihres Epithels eingehen. Diese Umwandlung, früher als Metaplasie bezeichnet, neuerdings von Hansemann mit Variation benannt, im Gegensatz zur Anaplasie, kommt dadurch zu Stande, dass die Epithelzellen in andere Lebensbedingungen kommen. Diese neuen Verhältnisse stellen zumeist grössere, grob mechanische Ansprüche an ihre deckende Epithelschicht. Die Zellen suchen sich den neuen Lebensbedingungen zu accommodiren, sie bilden sich aus Flimmer- und Cylinderepithelien in Plattenepithelien um. Wuchern nun auf derartig umgebildeten Schleimhäuten epitheliale Geschwülste, so können diese den Typus des umgewandelten Epithels tragen; es entstehen so die Plattenepitheliome, bzw. Plattenepithel-Krebse an eigentlich Cylinderepithel tragenden Schleimhäuten. Ich werde in Folgendem

den Begriff Cancroid stets synonym mit Plattenepithel-Krebs gebrauchen, obgleich ich mir wohl bewusst bin, dass derselbe ursprünglich nur auf die Plattenepithel-Krebse der äusseren Haut angewandt wurde.

Das Material des Göttinger Institutes bot uns kurz hintereinander 3 Fälle von derartigen Geschwüsten an der Gallenblase; einen vierten habe ich im Dresdener Krankenhouse zu sehen Gelegenheit gehabt. Aus dem relativ seltenen Vorkommen dieser Gallenblasen-Cancroide glaube ich eine gewisse Berechtigung zur Veröffentlichung meiner Fälle herleiten zu dürfen.

Der erste Fall betraf eine 54jährige Frau. Sie bot klinisch das typische Krankheitsbild eines Gallenblasenkrebses dar. Sie kam nach der Göttinger chir. Klinik zur Operation. Eine Probe-Laparatomie, von Herrn Geh. Rath Braun ausgeführt, ergab das Resultat, dass wegen zahlreicher Verwachsungen und Metastasen nichts mehr zu operiren war. Die Bauchdecken wurden wieder geschlossen. Bald darauf erlag die Patientin ihrem schwerem Leiden.

Die Obduction lieferte folgenden Befund. (Dem Sections-Protocoll No. 194, 1896, ist nur das speciell hierher Gehörige entnommen.) In der rechten Bauchgegend befindet sich eine Wundöffnung, welche das untere Ende einer oben vernarbenen Laparatomie-Wunde darstellt, mit schmutzig grünlich-grau aussehenden und sehr übel riechenden Rändern. Die Wunde ist etwa  $4\frac{1}{2}$  cm lang, 3 cm breit, in der unteren Hälfte steckt ein gut kirschgrosses, durch tiefe Demarcationsfurchen umgrenztes, nekrotisches Gewebestück. In der oberen Hälfte eine fingerweite Oeffnung, durch die man in einen Hohlraum gelangt, der sehr übelriechende, mit weisslichen Massen durchmischte Flüssigkeit auf Druck austreten lässt. Der Bauch ist tief eingesunken, Panniculus atrophisch, intensiv gelb gefärbt. Musculatur sehr dürrstig. Während das Peritoneum der vorderen Bauchwand im Uebrigen mit dem visceralen verwachsen ist, zeigt sich zwischen der erwähnten Wunde und dem Nabel eine feste Verwachsung zwischen Bauchwand, Magen, Quercolon, Netz. Dieselbe reicht, den Nabel frei lassend, nach oben am Lig. suspensorium hepatis herum, geht dann längs des vorderen Leberrandes zur Seite der erwähnten Wunde, wo sie sich über einen Tumor, der etwa der rechten Nierengegend entspricht, bis zur Beckenschaufel hinzieht. Keine Dünndarmschlinge in die Verwachsung eingezogen. Coecum und Colon ascendens sind frei. In das Quercolon eingegossenes Wasser kommt ebenso, wie solches, das in den Magen eingegossen wird, an der äusseren Wundöffnung zum Vorschein. Der erwähnte Tumor zeigt auf seiner Wundfläche z. Th. noch deutliche Leberzeichnung. Bei näherer

Betrachtung stellt er sich als eine nach unten zu verlängerte Fortsetzung des rechten Leberlappens heraus. Der Rand reicht bis in die Fossa iliaca man kann ihn von der rechten Niere, welche normale Lage und Größenverhältnisse aufweist, abpräpariren. Geht man vom Magen aus mit dem Finger zum Duodenum, so gelangt man in eine Höhle, an deren Wand wulstige Vorsprünge zu fühlen sind. Der Magen selbst enthält nur wenig Inhalt; seine Schleimhaut, mit dickem Schleim bedeckt, ist fleckig geröthet, in der Pylorus-Gegend fleckig schiefrig gefärbt.

Nach Eröffnung der Bursa omentalis sieht man das Pankreas als auffällig glatten, gelb gefärbten Körper. Gegen seinen Kopf tritt an ihm eine Anzahl offenbar von Lymphknoten ausgegangener Geschwulstknoten von Bohnengrösse hervor. Bei der Herausnahme der in Betracht kommenden Organe in toto zeigt sich hinter der rechten Niere ein derbes Narbengewebe in Verbindung mit einer Narbe der Haut in der Lumbalgegend. Das die rechte Niere überziehende Peritoneum ist verdickt, in demselben ist eine Anzahl Hanfkorn- bis Erbsen-grosser Knoten sichtbar, grössere und kleinere Knoten auf der Leber, besonders an dem bereits erwähnten, durch eine Schnürfurche abgegrenzten unteren Abschnitt des rechten Lappens, sowie an der Oberfläche des Colon und der Ansatzstelle des Netzes. Quercolon frei von Koth, im Coecum und Colon ascendens hellgelbe, breiige, stark kothig riechende Massen.

Bei Eröffnung des Colon ascendens an der hinteren Seite gelangt man in die mit der äusseren Fistel in Verbindung stehende, von grünlicher Wandung begrenzte Höhle. Die Schleimhaut des Anfangsteils des Colon ascendens ist gewulstet, geröthet; jenseits der Höhle ist sie blass, grau, mit Ausnahme des Randes, der etwa in Ausdehnung von 1—2 cm infiltrirt, z. Th. höckerig verdickt erscheint, aber so, dass die Schleimhaut noch überall erkennbar ist und die Verdickung wesentlich von den äusseren Häuten herröhrt. Zum Theil ist die Schleimhaut untermixt durch jauchige Geschwüre der Submucosa.

Beim Abpräpariren der mit der Leber verwachsenen Haut gelangt man bald in dieselbe Höhle von obenher hinein, welche sich hier in der Richtung nach der Gallenblase weit nach oben erstreckt. Da, wo an der Leber die Gallenblase zu vermuten ist, fühlt man aussen eine besonders starke Resistenz. Das Duodenum läuft an der hinteren Seite der Höhle vorbei, seine vordere Wand ist zerstört, an der hinteren Wand sieht man ein schüsselförmiges, etwa dem Umfang eines 10-Pfennigstückes entsprechendes Krebsgeschwür, sonst ist seine Schleimhaut wenig verändert, dagegen die Wand aussen untermixt und abgelöst. In der grossen Jauchehöhle findet sich ein facettirter, hellgrau gefärbter Gallenstein. Aus der Mündung des Choledochus, die weit von der Höhle entfernt liegt, lässt sich zunächst nichts ausdrücken, aber im Duodenum findet sich deutlich galliger Inhalt. Beim Aufschneiden des Choledochus zeigt sich alsbald das hintere Leibesende eines männlichen Spulwurms, der sich bis in den rechten Ductus hepaticus

verfolgen lässt. Die Choledochus-Schleimhaut ist gallig gefärbt; der Choledochus, wie die Hauptäste der Lebergallengänge, sind etwas erweitert, es ist aber kein Leber-Icterus vorhanden. Gleich im Anfangstheil des Choledochus schiebt sich ein kleinbohnengrosser, aber noch von Schleimhaut überdeckter Tumor in das Lumen hinein vor. Der Ductus cysticus mündet nach kurzem Verlauf frei in die Jauchehöhle hinein, deren Ränder von jauchig-zerfallenem, aber offenbar krebsig infiltrirtem Gewebe gebildet werden, in dem von Gallenblasenwand gar nichts mehr zu sehen ist. Ein Ast der Pfortader, welcher in der Nähe dieser infiltrirten Partie verläuft, ist durch einen Thrombus verschlossen; der entsprechende Abschnitt des Leberparenchyms ist durch Kleinheit der Leberläppchen und dunkel braun-rothe Färbung, besonders der Centra derselben, scharf gegen das übrige Lebergewebe abgesetzt.

Die Obductionsdiagnose lautet: Jauchiger Gallenblasenkrebs, auf die Leber übergegangen; Perforation in das Colon und Duodenum. Spulwurm im Choledochus und Ductus hepaticus dexter. Metastatische Leber-, Lymphdrüsen- und Peritonealkrebse. Gallenstein in der Jauchehöhle. Thrombose eines Pfortaderastes mit cyanotischer Atrophie des zugehörigen Gewebes.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden Stücke der Gallenblase, der Leber und der benachbarten verwachsenen Partien entnommen. Die Fixirung geschah in der im hiesigen Institut üblichen Form (Müller-Formol mit nachfolgender Härtung in steigendem Alkohol, Einbettung in Paraffin). Um das Resultat der Untersuchung vorweg zu nehmen, so fand sich sowohl in der Gallenblase, wie in den metastatischen Heerden der Leber, des Duodenum und Colon und der benachbarten Lymphdrüsen das typische Bild eines Plattenepithel-Krebses mit zahlreichen Epithelperlen und Stachelzellen.

Die Verhältnisse in den mikroskopischen Schnitten waren im Einzelnen folgende: Eine Reihe von Schnitten hatte die krebsige Gallenblase samt ihren Verwachsungen mit Pankreas und Duodenum getroffen.

Das Epithel und die Schleimhaut der Gallenblase ist zumeist in ein hyalinartiges, kernloses Gewebe umgewandelt, nur an einer kleinen Stelle lässt sich eine Epitheldecke mit sehr gut gefärbten Kernen nachweisen, deren Elemente in mehrschichtigem Plattenepithel angeordnet sind. Die basal stehenden Zellen sind cubisch, mit längs gestelltem ovalem oder unregelmässig rundem, fast den ganzen Zellleib einnehmendem, Chromatinreichem Kern mit deutlichen Kernkörperchen. In dieser Reihe finden sich an mehreren Stellen Protoplasma-reichere Zellen mit fast doppelt so grossen unregelmässigen Kernen.

Auf diese Lage folgen in 3—5 facher Schichtung nach der freien Oberfläche zu immer blasser tingirbare und mehr abgeplattete, runde und polyedrische Elemente. Die freie Oberfläche wird gebildet von nekrotischem,

körnig-hyalin aussehendem Gewebe. Gleich hier soll erwähnt werden, dass diese oberflächlichen Epithelreste, wie aus mehreren Schnitten hervorgeht, an einzelnen Stellen continuirlich mit Zapfengebilden zusammenhängen, deren Einzelheiten noch später geschildert werden sollen. Das submucöse Gewebe grenzt sich zumeist von den basalen Epithel-Elementen scharf ab und geht in der Tiefe in das bindegewebige Stroma des Tumors über. An denjenigen Stellen, wo die Epitheldecke fehlt, sind die faserigen Elemente breit hyalin. Hier und da ist in dem so veränderten Stroma noch ein Gefäss nachweisbar, dessen Lumen vollständig mit Gerinnsel gefüllt ist. Stellenweise treten die Capillaren in dem z. Th. zellig infiltrirten Stroma bis hart an die Epitheldecke heran. Was den Aufbau der eigentlichen Geschwulstmassen anbelangt, so setzt er sich aus Zellreihen zusammen, deren Elemente nach ihrem morphologischen Verhalten sehr an das Oberflächen-Epithel erinnern. Wir haben es hier mit wandständigen, z. Th. spindelförmigen Zellen zu thun, deren lang gestreckte, sich gut färbende Kerne der Längsachse der Zapfen parallel gerichtet sind, dazwischen sieht man auch wieder unregelmässig geformte, polyedrische Elemente, bald stärker, bald schwächer gefärbt. Solche Zapfen stark gefärbter Epithelzellen stehen in einigen Schnitten wieder in Verbindung mit verschieden grossen, alveolären Zellhaufen oder mehr strangartig verzweigten und unter einander anastomosirenden Zellcomplexen, deren Zellen z. Th., zumal an der Peripherie, durchaus dasselbe Bild bieten, wie die obigen Epithelzapfen, andererseits aber grosse Hornperlen aufweisen, wie wir sie bei Cancroiden zu sehen gewohnt sind. Die Hornreaction, wie sie Ernst<sup>3</sup> beschrieben hat, fiel positiv aus. In der Mitte dieser Perlkugeln finden sich sehr häufig Zell-Invaginationen, d. h. wir sehen innerhalb einer grossen Protoplasma-reichen Epithelzelle mit grossem, sichelförmigem, meist wandständigem Kerne, einen oder mehrere verschieden grosse Hohlräume, in welchen sich, von dem übrigen Zellleib deutlich getrennt, eine andere Epithelzelle mit grossem, bläschenförmigen Kern nachweisen lässt. Sowohl in diesen, Perlkugeln enthaltenden Zellhaufen und Strängen, als auch in den der Oberfläche benachbarten Zellmassen, sieht man deutlich Riffelzellen.

Der so beschaffene Tumor ist durch einen breiten Bindegewebszug scharf gegen das angrenzende Pankreasgewebe abgesetzt. Letzteres zeigt wenig Veränderung, abgesehen von einer unerheblichen Verbreiterung des bindegewebigen Gerüstes. Am Duodenum fallen nur Nekrosen des Oberflächen-Epithels auf.

Einzelne Zapfen, die in einigen Schnitten continuirlich mit dem Oberflächen-Epithel der Gallenblase, in anderen Schnitten continuirlich mit den in der Tiefe befindlichen Tumor-Elementen zusammenhängen, legen den Gedanken nahe, dass an dieser Stelle die Ausgangsstelle des Tumors zu suchen ist.

Die Leber wird vielfach von Krebsknoten durchsetzt, die an einzelnen Stellen dichter, an anderen weniger dicht gelagert sind. Gewöhnlich liegen

die grösseren Knoten isolirter, als die kleineren. Oft sieht man, wie das Lebergewebe durch die Geschwulstmassen völlig platt zur Seite gedrückt wird, so dass es in concentrischer Schichtung eine Art von Kapsel für die Geschwulst bildet; in ihr fallen zahlreiche elastische Fasern auf (nach Weigert zur Darstellung gebracht), welche die durch Druck atrophischen Leberläppchen und in der Stützsubstanz wuchernde Gallengänge umspinnen. Vielfach scheint die Geschwulstwucherung an dem Bindegewebe der Glisson'schen Kapsel Halt gemacht zu haben, an anderen Stellen ist diese jedoch durchbrochen, und die Krebszellen wuchern zwischen die Leberzellensäckchen. Während sich die Krebszellenkerne scharf färben, sind die Leberzellen meist schlecht gefärbt, vielfach von Fett infiltrirt, häufig mit Pigment beladen. Der Aufbau aus Leberläppchen ist fast ganz verwischt. Die Gallengänge zeigen sehr hohes Epithel, mehr cylindrisch, als cubisch. Die Gallencapillaren sind stark erweitert und mit krystallisiertem Gallenfarbstoff erfüllt. Das portale Bindegewebe erscheint vermehrt. In einem Pfortaderast sieht man einen grossen Thrombus, der das Lumen noch nicht ganz ausfüllt. An demselben ist noch keine Organisation zu erkennen, er erscheint relativ jung. In der Leber gelang es mir weder an Schnitten dieser Reihe, noch von anderen Stellen derselben stammenden, Epithelperlen oder Stachelzellen zu finden.

Ich möchte der Beschreibung dieses ersten Falles gleich den zweiten anschliessen.

Der zweite Fall kam ebenfalls von der Chirur. Klinik in Göttingen zur Section. Er betraf eine 49jährige Tagelöhnerfrau, die unter den Symptomen eines Leberkrebses zu Grunde gegangen war.

Der Obduktionsbefund, auszugsweise mitgetheilt, war folgender: Leib stark aufgetrieben, besonders zeigt derselbe 3 Finger breit nach unten und aussen vom Nabel stärkere Hervorragung. Panniculus auffällig gelb gefärbt. Bei Eröffnung der Bauchhöhle entleert sich Nichts. Das Netz zeigt besonders in der Mittellinie mehrfach Verwachsungen mit dem Peritoneum der Bauchwand. Durch die Bauchöffnung drängen sich stark durch Gase ausgedehnte Darmschlingen, besonders Dickdarmschlingen, vor. In der Tiefe im Hypochondrium, wie im Becken findet sich eine röthlich-gelb gefärbte Flüssigkeit, einige 100 ccm an Menge, nur kleine Flöckchen enthaltend. Leber überragt den Rippenrand um 4 Finger Breite, besonders ragt der linke Lappen bis in die Nabelgegend hinunter; in Folge der Entwicklung eines kleinapfelgrossen Geschwulstknotens sind Quercolon und Magen entsprechend nach unten gedrängt. Das erstere ist in einiger Entfernung von der Flexura hepatica mit der Leber in der Gegend der Gallenblase fest verwachsen. Die Gallenblase, deren unterer Rand mit dem der Leber abschliesst, bildet einen höckerigen Vorsprung; man fühlt in derselben deutlich Steine hindurch. In der Umgebung ist eine starke krebsige In-

filtration schon von aussen zu erkennen. Beim Hochheben des linken Leberlappens findet sich an der Unterfläche desselben ein grosser flacher Geschwulstknoten, an den die kleine Curvatur des Magens dicht heran gezogen ist. Die Schleimhaut des Colon ist an der Flexura und in dem aufsteigenden Theil, besonders an den Falten, lebhaft roth gefärbt, weiterhin ist sie hellgelblich-grau. Eine Continuitäts-Verletzung ist an der Verwachsungsstelle nicht. Pylorus gut durchgängig, dagegen fühlt man im Duodenum höckerige Geschwulstmassen. Nach Eröffnung des Duodenum an seiner medialen Seite sieht man eine Geschwulstmasse sich vorwölben, über der die Schleimhaut jetzt zerrissen ist. Man gelangt in eine Höhle, in welche beim Tasten vom Magen aus der Finger schon gekommen war. Diese Höhle führt gegen die Gallenblase hin, deren Wand gegen den Magen hin ganz in weiche Krebsmassen aufgegangen ist, in denen stark facettirte Gallensteine, wie in dem Fundustheil, eingelagert sind. In letzterem sitzen die kleinen Gallensteine in kleinen Nischen. Auch hier erweist sich die Wand verdickt und mit Krebsmasse infiltrirt. Ohne Grenze geht die krebsige Gallenblasenwand in einen faustgrossen Knoten des Leberparenchys, denselben Knoten, der schon von aussen bemerkt worden war, über. Aus dem Ductus choledochus lässt sich trübe, hellgelbe Galle auspressen. Der Choledochus selbst ist vollkommen frei und durchgängig. Ebenso der Anfangstheil des Ductus cysticus, der weiterhin in Krebsmassen verschwindet. Die Leber zeigt kleine und grössere Geschwulstknoten auf dem Durchschnitt, wie an der Oberfläche; bei den letzteren ist die geringe Dellenbildung bemerkenswerth. In mehreren grösseren Aesten der Pfortader zeigen sich Thromben, und gerade derjenige Theil der Leber, zu dem die Aeste führen, zeigt deutliche Atrophie der Leberläppchen und eine, wenn auch ungleichmässige, so doch rothe Farbe, mehr als die übrigen Abschnitte. Auf allen Durchschnitten durch die Krebsknoten zeigen sich weissgelbliche, nekrotische Heerde, während das jüngere Gewebe vielfach durch seine rothe Farbe ausgezeichnet ist. Die Veränderungen der übrigen Organe sind für uns ohne Belang.

Pathologische Diagnose: Gallenblasenkrebs, auf die Leber übergegangen, gegen das Duodenum verwachsen; Gallensteine, metastatische Leberknoten, geringe Lymphdrüsencrebse, Thrombose von Pfortaderästen, Atrophie des entsprechenden Leberparenchys, frische embolische Infarcte in Milz und Nieren, Kalkinfarct der Nierenpapillen, mässiger Hydrops, Endocarditis aortica recurrens, braune Atrophie und parenchymatöse Degeneration des Herzmuskels, Lungenoedem, Bronchopneumonie in beiden Unterlappen, Emphysem des Oberlappens.

Die Technik der mikroskopischen Untersuchung gestaltete sich, wie im vorhergehenden Fall.

Vom eigentlichen Schleimhaut-Epithel der Gallenblase ist nur ein kleiner Rest erhalten, und zwar sind es typische Gallenblasen-Cylinderzellen mit vereinzelten Schleimbechern. Irgend welche pathologischen Veränderungen waren an diesem Schleimhauttheil nicht ersichtlich. Dieser normale Theil geht ohne scharfe Abgrenzung in die Geschwulstmasse über. Sie setzt sich zusammen aus meist unter einander anastomosirenden Strängen und alveolären Gebilden. Die sie bildenden epithelialen Zellen variiren sehr in der Grösse; ihr Protoplasmaleib ist breit, die Kerne verschieden gross, theils rundlich, theils oblong bis spindelförmig, theils polyedrisch bläschenförmig. Die Gerüstsubstanz ist sehr Chromatin-reich, was sich in der intensiven Hämatoxylin-Färbung zu erkennen giebt. Es ist keine so typische Anordnung vorhanden, wie man sie sonst bei Plattenepithel-Krebsen zu sehen gewohnt ist, doch lassen sich immerhin verschiedene charakteristische Zellformen finden. Als solche dürfte die pallisadenartige Anordnung der cubischen bis cylindrischen Zellen mit ovalen Kernen zu betrachten sein, wie sie den basalen Elementen des Stratum Malpighii entsprechen. Ueber dieser Zellenschicht, innerhalb welcher vielfach typische und atypische Kernheilungs-Figuren zu finden sind, folgen nach dem Centrum der Alveolen, bzw. Stränge, rundliche und polygonale Zellen, deren Kerne, was Form, Grösse und Tinctionsfähigkeit betrifft, sehr variiren. Auch in diesem Bereich finden sich, wenn auch weniger häufig, Kernheilungs-Figuren. Das Wachsthum des Tumors scheint sehr lebhaft gewesen zu sein, denn die Gesammtzahl der Karyomitosen ist enorm. Zum Theil sind sie so gross, dass man schon bei schwacher Vergrosserung auf sie aufmerksam wird. Zell-Invaginationen lassen sich, wie im vorhergehenden Fall, oft erkennen, vielfach haben die Zellen 2—3 Kerne; ihr Protoplasma ist dem entsprechend gross.

Die Zahl der Epithelkerne ist relativ sehr gering; einen Zusammenhang zwischen den letzteren und den Riesenzellen, wie sie Becher<sup>2</sup> kürzlich beschrieben hat, gelang es mir in keinem Schnitt zu sehen. Auch in diesem Falle gab die Gram'sche Färbung ein positives Resultat.

Der wesentlichste Unterschied dieses Carcinoms von dem ersten war in dem infiltrirenden Charakter der Geschwulst bedingt, d. h. wir finden an vielen Stellen schmale Krebszüge, die sich aus einer Reihenfolge einzelner Krebszellen aufbauen, vielfach von Leukozyten durchsetzt und sichtlich durch in Wucherung befindliches Bindegewebe auseinander gesprengt.

Eine Riffelung der Carcinomzellen konnte ich weder hier, noch je an den metastatischen Zellen der Leber sehen.

Bei den Leberschnitten fällt auf, dass die Kerne sich kaum gefärbt haben. Ob diese schlechte Färbung allein darauf zurückzuführen ist, dass vielfach Nekrosen vorhanden sind, oder ob das Präparat, das bereits mehrere Jahre in Alkohol aufbewahrt, vielleicht auch etwas spät in die Härtungsflüssigkeit eingelegt wurde, dadurch an seiner Färbungsfähigkeit

eingebüsst hat, wage ich nicht zu entscheiden. Häufig sind die Krebszellen scharf durch derbe Bindegewebszüge getrennt. Auf die Structur in einzelnen dieser Geschwulstmassen brauche ich nicht einzugehen, da sich hier das Bild der Muttergeschwulst vollkommen wiederholt. An einzelnen Stellen sind die Leberzellen relativ besser gefärbt, auch ist dort noch eine deutliche Läppchenzeichnung zu erkennen. Die Leberzellen sind vielfach mit Fett infiltrirt. Häufig sieht man an der Peripherie der Krebsmetastasen reactive Entzündung.

Die Blutgefässe zeigen sich stark gefüllt, auch der durchbrochene Bau der Leber deutet auf Stauung. An einzelnen Stellen sieht man kleine Eiterherde mit massenhaft gelappt-kernigen Zellen. Andere Partien zeichnen sich durch ihren relativ grossen Gehalt an Gallenfarbstoff aus.

Wir haben es also, um das Resultat der Untersuchung in diesen beiden Fällen zusammenzufassen, mit folgendem Befund zu thun. Es handelt sich in beiden um primäre, bösartige, metastasirende Tumoren, ausgehend von der Gallenblasen-Schleimhaut. Der Aufbau der Geschwulst entspricht sowohl auf dem Mutterboden, wie in den Metastasen, dem üblichen Bild des Plattenepithel-Krebses. Das Bild wird ergänzt durch den Nachweis von Hornkugeln in beiden Fällen und von Stachelzellen im ersten Fall. Die Schleimhaut-Epithelverhältnisse scheinen im zweiten Falle normal gewesen zu sein, im ersten Fall war Plattenepithel festzustellen. —

Der dritte Fall wurde von auswärts an das Göttinger Institut geschickt mit folgendem Bericht:

„Carcinom der Gallenblase mit Colon transversum verwachsen und in dasselbe durchgebrochen. In der erweiterten abgeschlossenen Gallenblase zahlreiche Cholesterinsteine“.

Das Präparat ist s. Z. in Müller'scher Flüssigkeit und Alkohol gehärtet worden.

Die Leber ist relativ gross mit scharf ausgeprägtem vorderem unterem Rande. Auf ihrer Unterfläche liegt die Gallenblase, durch Tumormassen fest in das Parenchym eingemauert. Von Leberzeichnung ist auf Durchschnitten wenig mehr zu sehen, hie und da einzelne Geschwulstknoten, sich ziemlich scharf von ihrer Umgebung abhebend. Die Wandungen der Gallenblase lassen sich noch scharf von der Umgebung abtrennen. Die Muskelschicht scheint bedeutend verdickt. Die Schleimhautfläche zeigt einzelne scharf begrenzte Grübchen und Nischen. Man sieht, dass in diesen Gallensteine gelegen haben.

Der Choledochus erscheint in seinem oberen Abschnitt nicht verändert; in seinem mittleren und unteren Drittel ist die Schleimhaut aufgelockert, sie sieht gallertig-sulzig aus.

Duodenum, Colon transversum sind mit der Leber fest verklebt, von letzterem führt eine Perforationsöffnung in die Gallenblase.

**Mikroskopische Untersuchung:** Härtung und Einbettung, wie in den 2 andern Fällen.

An Schnitten, die durch den Gallenblasen-Tumor gelegt wurden, sind sowohl das oberflächliche Schleimhaut-Epithel, als auch noch tiefere Gewebschichten durch nekrotische Massen ersetzt. Auch durch Färbung ist die eigentliche Gallenblasen-Structur nicht mehr kenntlich zu machen. Soweit das Gewebe noch gut erhalten ist, besonders nach der Tiefe gegen den peritonealen Ueberzug der Gallenblase zu, findet man in einem relativ kernarmen Bindegewebe verschieden gestaltete Hohlräume, z. Th. länglich, z. Th. mehr rund. Sie sind meist sehr eng, ihre zellige Auskleidung hat selten mehr als 3—4 Schichten und im Vergleich zu anderen, mehr in der Tiefe gelegenen Tumor-Elementen auffallend kleine, theils cubische, theils abgeplattete und polygonale Zellen. Ihre bläschenförmigen Kerne sind gut gefärbt. Stellenweise ist ein drüsiges Lumen deutlich erkennbar. Eine Membrana propria, der die Zellen aufsitzen, ist nicht zu sehen, vielmehr hat es hier den Anschein, als wenn Lymphspalten mit Tumor-Elementen angefüllt wären. Neben diesen, kaum anders, als als Krebsstränge zu deutenden Gebilden sieht man hier eine mannigfaltige Durchwachung von Krebssträngen und -Nestern der oben beschriebenen Art mit breiteren und grösseren Zellzügen und Haufen, die besonders dicht unter dem serösen Ueberzug der Gallenblase an Ausdehnung gewinnen und typisches Plattenepithel mit Stachelzellen und Hornkugeln aufweisen. Die Epithelperlen nehmen, nach Gram gefärbt, deutlich Hornreaction an. Schon bei schwacher Vergrösserung fällt der Grössen-Unterschied beider Zellarten auf, sowie die differente Tinction der Zellkerne. An einzelnen Stellen gewinnt man den Eindruck, als ob es sich um zwei sich gegenseitig durchwachsende Tumoren handle, während an anderen Stellen ein allmählicher Uebergang beider vorhanden zu sein scheint oder vielleicht nur vorgetäuscht wird. Der Gedanke an ein zufälliges Zusammentreffen zweier epithelialer Neubildungen mit verschiedenem Zelltypus wird dadurch nahe gelegt, dass selbst in den tiefsten Schichten, d. h. direct unter der Serosa, in den Lymphspalten, dicht neben den Plattenepithel-Elementen wieder Zellen von dem Charakter der früher beschriebenen auftreten, sich häufig haarscharf gegen einander abgrenzen, so dass es den Eindruck macht, als ob der eine Tumor das Stroma für den andern abgegeben habe. Jedoch lassen sich immer noch schmale Bindegewebszüge zwischen den diversen Krebsnestern nachweisen. Was den zelligen Aufbau der Plattenepithel-Geschwulst anbelangt, so liegen an der Peripherie der Zellhaufen durch Druck ziemlich abgeplattete Zellen mit lang ausgezogenen, spindelförmigen Kernen, welche den Farbstoff gierig annehmen, andererseits lassen sich basal angeordnete, cubische Zellen deutlich erkennen, deren mittelständiger Kern bläschenförmig ist und sich ebenfalls gut gefärbt hat. Der mittlere Theil wird eingenommen von

grossen, polygonalen, Protoplasma-reichen, zumeist deutlichen Stachelzellen mit grossem, bläschenförmigem, schwächer gefärbtem Kerne. Stellenweise findet man typische und atypische Kerntheilungs-Figuren und reichliche Zell-Invaginationen, auch mehrkernige Zellen.

Die sulzige Beschaffenheit des Choledochus veranlasste mich, denselben einer näheren mikroskopischen Untersuchung zu unterwerfen. An den gefärbten Schnitten sieht man schon mit blossem Auge eine erhebliche Verdickung der Schleimhaut, etwa auf 2—3 mm. In einem kernreichen, gequollenen Bindegewebe liegen grosse drüsige Hohlräume. Dieselben sind z. Th. rund oder länglich, z. Th. verästelt, so dass sie wie gefaltete Drüsen aussehen. Sie sind mit einem hohen, cylindrischen Epithel versehen, dessen ovale, basal stehende Kerne sich tief dunkel gefärbt haben. Schleimdrüsen, wie sie normalerweise in geringer Zahl im Ductus vorkommen, sind nirgends zu sehen, eben so wenig deutet irgend etwas darauf hin, dass diese drüsigen Hohlräume etwa aus Schleimdrüsen hervorgegangen seien. Die so gebildeten drüsigen Lumina sind mit Schleim zumeist angefüllt, der bei der Hämatoxylin-Färbung einen tief dunkelblauen Farbenton angenommen hat. Derartige Hohlräume stehen stellenweise so dicht an einander, dass die Epithel-Auskleidung benachbarter Drüsengänge nur durch eine sehr schmale Schicht spindelförmiger Bindegewebssellen getrennt ist. An Stellen, an denen die Hohlräume weniger unregelmässig gestaltet sind und weniger ausgedehnt, lässt sich noch recht gut eine Membrana propria erkennen. Sie ist weniger gut zu erkennen an denjenigen Hohlräumen, die ganz entschieden schon eine Mehrschichtung des Epithels aufweisen und mehr in der Tiefe, nach der Glisson'schen Kapsel zu liegen, welche von solchen drüsenaartigen Neubildungen sogar ziemlich reichlich durchsetzt ist.

Die Gefässe sind im Allgemeinen ziemlich dickwandig; von Plattenepithelkrebs ist nirgends etwas zu sehen. Die Leber bot ein ähnliches Bild, wie in den beiden vorhergehenden Fällen, nur war der Zerstörungs-Process viel weiter vorgeschritten. Der Grundstock der metastatischen Geschwulstmasse wird von fibrillärem, etwas hyalin gequollenem Bindegewebe gebildet, dessen Kerne ziemlich klein, theils rundlich, theils mehr spindelförmig sind. In demselben liegen grosse, breite Nester von Carcinom, dessen Aufbau im Einzelnen den bei Beschreibung der Gallenblase geschilderten Plattenepithel-Haufen mit Stachelzellen und Epithelperlen der Art gleicht, dass ich glaube auf eine nähere Beschreibung verzichten zu können.

Der Zerstörungs-Process an der Leber ist derartig vorgeschritten, dass von einer Leberstructur nicht mehr die Rede sein kann. Hier und da sieht man Inseln von Fettzellen, die wahrscheinlich Reste des Leberparenchyms darstellen; am Rande der Geschwulstknoten liegt nekrotisches Gewebe, dessen schollige Elemente noch schwach an den Aufbau des Leberparenchyms erinnern. Relativ gut erhalten sind noch die Gallengänge, die in schmalen Bindegewebssügen verlaufen.

Ich möchte diesem Fall gleich die Beschreibung eines vierten anschliessen, den ich am Dresdener Krankenhaus zu sehen Gelegenheit hatte.

Der vierte Fall wurde dem Pathologischen Institut des Krankenhauses von Herrn Hofr. Dr. Rupprecht zugeschickt. Ich führe die in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellte Krankengeschichte kurz an, da sie einiges Interesse bieten dürfte. Patientin kam im September dieses Jahres in das Diakonissenhaus mit einem Tumor im kleinen Becken, einem Tumor in der Gallenblasengegend, einer typischen Gallenstein-Anamnese (viel Koliken) und mit Ascites. Zunächst wurde durch Laparatomie ein Dermoid des rechten Ovariums entfernt, wobei sich außer Ascites mehrfach kleine, weisse Knötchen auf dem Peritoneum fanden. Wegen dieser Knötchen, und weil sich chronischer Obturations-Ileus eingestellt hatte, wurde auf die Anfangs geplante Gallenstein-Operation verzichtet und Ende September des Ileus wegen einer nochmalige Laparatomie vorgenommen, wobei sich die Dünndarmschlingen zu einem unentwirrbaren Convolut verklebt und verdichtet zeigten. Patientin starb kurz darauf.

Von den Sections-Organen lag uns nur die Leber mit Gallenblase vor. Letztere enthielt mehrere Cholestearinsteine, war aber in ihrem untern Abschnitt relativ gut erhalten. Der obere Theil war in Krebsmasse umgewandelt, die sich auf einen Theil des rechten Unterlappens fortsetzte.

Die Leber ist im Ganzen vergrössert, die Oberfläche stark höckerig und gebuckelt durch vorspringende Geschwulstknoten. Dieselben sitzen zumeist im linken Leberlappen und im unteren Theil des rechten, während der Oberlappen relativ frei ist. Auf Durchschnitten erscheinen diese Knoten ziemlich scharf umschrieben, von weißer Farbe, fühlen sich weich, markig an. Das erhaltene Leberparenchym bietet das Bild der Stauung. Im oberen Theil des rechten Lappens nur vereinzelte, bis Kirschkern-große, weissliche Knötchen.

Als zufälliger Sectionsbefund fand sich im Rectum, etwa 7 cm oberhalb des Sphincter ani externus sitzend, eine Wallnuss-große, fast ringförmige Geschwulst von weicher, markiger Schnittfläche, die sich mikroskopisch aus den Präparaten, die mir in liebenswürdigster Weise Herr Dr. Heyde zur Verfügung stellte, als ein typischer Cylinderzellenkrebs erwies. Sonstige Organe lagen uns nicht vor.

Die mikroskopische Untersuchung der Geschwulst der Gallenblase an den in gewöhnlicher Weise gefärbten Präparaten gab folgendes Resultat:

Das Epithel der Schleimhautfläche der Gallenblase ist zu Grunde gegangen; der Schleimhaut-Oberfläche sitzen an einzelnen Stellen noch Reste von Galle auf. Das submucöse Gewebe ist verdickt, in den Spalten zellige Infiltration. Das Bild wird beherrscht durch zum Theil concentrisch geordnete, längere und kürzere Zellzüge, deren Elemente ausgesprochenen Plattenepithel-Typus zeigen. An andern Stellen bieten die zumeist deutlich

netzförmig angeordneten Stränge weniger den Charakter von Plattenepithelzellen, sondern wandständig finden sich unregelmässige, palissadenförmige Zellen, theils cylindrisch, theils cubisch; im Innern mehr rundliche und polygonale Zellen, deren Kern bläschenförmig ist und in der Grösse mit dem der wandständigen übereinstimmt. Dort, wo die Zellmassen weniger strangartig angeordnet sind, sondern mehr den alveolären Bau zeigen, haben diese Zellhaufen auf dem Durchschnitt z. Th. rundliche, ovale Form oder stellen grosse, unregelmässig gelappte Gebilde dar, welche mit schmalen Ausläufern, z. Th. im Schnitt selber, unter einander zusammenhängen, an anderen Stellen durch Configuration der Fortsätze einen continuirlichen Zusammenhang der einzelnen Alveolen unter einander wahrscheinlich machen.

Das Stroma ist im Bereich der eigentlichen Neubildung sehr zellarm, fast gar nicht infiltrirt. Es zeigt breite Fibrillen, sowie sehr dickwandige, weite Blutgefässer und Lymphräume. Stellenweise findet man auffallend zahlreiche Quer- und Längsschnitte durch Gallengänge. Sie kennzeichnen sich als rundliche oder ovale Lumina mit cubischem Epithel, dessen basal stehende, bläschenförmige Kerne sich dunkel tingirt haben.

Zu erwähnen ist noch, dass in den breiten Epithelzügen und Haufen die central liegenden Zellen und deren Kerne wie gequollen aussehen und sich mit Hämatoxylin schwächer gefärbt haben. Gerade an diesen Stellen sieht man schön die Stachel- und Riffelbildung. Durch die concentrische Anordnung dieser, z. Th. der Nekrose vollständig anheimgefallenen Elemente erinnern diese Gebilde an Hornkugeln, welche an anderen Stellen schon vollkommen entwickelt sind.

Auf die mikroskopische Beschreibung der Veränderungen in der Leber brauche ich nicht mehr einzugehen. Fast der ganze untere rechte Leberlappen war von einem Geschwulstknötchen eingenommen, der sich in nichts von dem Bau des Primärtumors der Gallenblase unterschied. Auf die mikroskopische Untersuchung des Rectumkrebses brauche ich ebenfalls nicht weiter einzugehen, da der Bau das typische Bild des Cylinderepithel-Krebses darbot.

Weitere Organe standen mir zur Untersuchung nicht zur Verfügung. Ich kann also nicht sagen, ob sich vielleicht irgendwo Metastasen beider Geschwulstarten gefunden haben.

Der 3. und 4. Fall haben in mancher Beziehung Aehnlichkeiten und ich glaube sie deshalb zusammen besprechen zu können.

Bei beiden handelt es sich um zwei gleichzeitige primäre Geschwülste. Was den letzteren Fall betrifft, so ist ohne Weiteres klar, dass ein primäres Cylinderepithel-Carcinom des Rectum vorlag bei gleichzeitigem Plattenepithel-Krebs der Gallenblase.

Der andere Fall liegt etwas complicirter. An der Gallenblase fand sich unzweifelhaft Plattenepithel-Krebs mit allen seinen Kennzeichen, Stachelzellen und Epithelperlen. Dazwischen aber wucherte eine zweite Geschwulst, die sicher mit einem Cancroid nichts zu thun hatte. Sie bestand, um es noch einmal kurz zusammenzufassen, aus z. Th. in Drüsenform, z. Th. mehr strangartig angeordneten Zellen, hoch cylindrisch; da wo der drüsige Charakter vorherrscht, zuweilen auf erhaltener Membrana propria aufsitzend, an einzelnen Stellen mehr geschichtet. In erster Linie ergriffen war der Choledochus, so dass ich glaube, sicher annehmen zu dürfen, dass hier der Ausgangspunkt dieser zweiten Geschwulst war. Als ich die ersten Schnitte des Choledochus sah, glaubte ich, es handle sich um eine Drüsenhypertrophie. Man sah in diesen Schnitten grosse, drüsenförmige Hohlräume mit hohem Cylinderepithel, z. Th. von einer schleimigen Masse erfüllt. Erst bei weiterem Untersuchen kam man auf Schnitte, die den drüsigen Bau nicht mehr ausschliesslich zeigten, sondern schon solide Zapfen erkennen liessen. Um mich über die Drüsen des Choledochus näher zu orientiren, untersuchte ich eine Reihe von normalen Gallengängen. Ich fand weder Zahl, noch Grösse der Drüsen auch nur annähernd im Verhältniss zu den in unseren Präparaten stehend. Es kam ferner darauf an, ob irgendwo ein direchter Zusammenhang zwischen beiden Geschwulstarten zu finden wäre, ein allmähliches In-einander-Uebergehen. An ver einzelteren Stellen plattete sich das Cylinderepithel recht stark ab, aber einen Uebergang in Plattenepithelzellen konnte man dabei nirgends sehen. Ebensowenig gelang es mir, Bilder aufzufinden, in denen sich Plattenepithel über Cylinderepithel schiebt, wie es zuweilen an der Trachea vorkommt. Ich glaube die vom Choledochus ausgehende Geschwulst Adenocarcinom nennen zu müssen, denn es handelt sich um eine epithiale Neubildung von z. Th. drüsigem Charakter, die nicht auf die Schleimhaut des Choledochus beschränkt ist, sondern in die Tiefe wuchert und die Glisson'sche Kapsel durchsetzt.

Allen 4 Fällen ist das gemeinsam, dass es sich bei ihnen um eine primäre, metastasirende Geschwulst der Gallenblase handelt, die sich mikroskopisch auf dem Mutterboden, wie in den Metastasen, als Plattenepithel-Krebs erwies; die beiden letzten

Fälle waren ausserdem mit anderen Carcinomen combinirt. Doch darauf möchte ich erst später eingehen.

Fragen wir uns zunächst: hat es sich wirklich um Plattenepithel-Krebse gehandelt? Ich halte die Diagnose eines Cancroids für gesichert, wenn der Aufbau Plattenepithel-Structur erkennen lässt, Verhornung zeigt und sich Stachelzellen nachweisen lassen.

Die Verhornung ist das Moment, das durch Ernst in den Vordergrund gestellt wurde. Er lehrte uns die Gram'sche Färbung als einen vorzüglichen Indicator für dieselbe gebrauchen. Handelt es sich um abgeplattetes Epithel, also nicht ächtes Plattenepithel, so kann auch nie Verhornung da sein. Als Charakteristikum der Verhornung werden ferner die Schichtungskugeln angesehen. Sie können nicht allein als ausschlaggebend für Plattenepithel-Krebs betrachtet werden, da sie auch bei anderen gutartigen, wie bösartigen Geschwülsten beobachtet sind. Hammer<sup>4</sup> hat sie bei einem Spindelzellen-Sarcom des Oberkiefers, Rud. Volkmann<sup>5</sup> bei Endotheliomen des weichen Gaumens und der Parotis beschrieben. Paltauf<sup>6</sup> hat bei Befprechung des Angiosarcoma darauf aufmerksam gemacht, dieses nicht mit Geschwülsten, die von epithelialen Elementen herrühren, zu verwechseln, da die perithelialen Zellen vielfach die Neigung haben, sich zu concentrischen Körpern zusammenzuballen. Ich selbst habe Perlkugeln erst kürzlich bei einem Endotheliom der Vagina zu sehen Gelegenheit gehabt.

Das dritte und wesentlichste Moment ist der Nachweis von Stachelzellen. Er gelang mir nicht in Fall 2. Hornkugeln sah ich in allen 4 Fällen, ebenso gelang die Gram'sche Färbung in allen Fällen. Ich glaube, dass es sich, obwohl Stachelzellen im zweiten Falle nicht aufzufinden waren, auch hier um einen Plattenepithel-Krebs gehandelt hat.

Die Zahl der bisher in der Literatur beschriebenen Cancroide der Gallenblase beträgt 5. Zwei sind in der Dissertation von Ohloff<sup>7</sup>, je eines von Weber<sup>8</sup> und Rhein<sup>9</sup> und eines kürzlich von Nehrkorn<sup>10</sup> mitgetheilt, einen weiteren Fall hat Hansemann abgebildet. In den beiden Ohloff'schen Fällen ist von Epithelperlen und Stachelzellen nichts erwähnt, Weber nennt nur Epithelperlen. Nehrkorn konnte die Hornkugeln deutlich in den Metastasen nachweisen, der Befund von Stachelzellen war

ihm nicht ganz sicher. Rhein gelang weder das eine, noch das andere. Die Gram'sche Färbung, die Ernst erst für diesen Zweck 1896 angegeben hat, konnte nur von Nehrkorn verwendet werden, sie fiel positiv aus.

Die zweite Frage, die wir uns vorzulegen haben ist die: Wie ist es möglich, dass von einer Schleimhaut, die normaler Weise Cylinderepithel trägt, Plattenepithel-Krebse ausgehen?

Ihren Ausgangspunkt nahm die Geschwulstbildung sicher von dem Schleimhaut-Epithel, wie sich bei allen Präparaten deutlich ergab. Nehrkorn hat keine Epithelreste mehr gefunden; Weber beschreibt an den Geschwulst-freien Stellen ein Plattenepithel in 5—6 Schichten, das nur an wenigen Stellen zu Grunde gegangen sei; dasselbe soll auch die Schleimhautfalten überzogen haben. Ohloff scheint in seinen beiden Fällen Cylinderepithel mit Abplattung vor sich gehabt haben.

Es können 3 Möglichkeiten in Betracht kommen 1. Keimversprengung; 2. Verdrängung des Cylinderepithels durch Plattenepithel; 3. Metaplasie im engeren Sinn.

Das Wesen der Keimversprengung wurde in neuerer Zeit mehrfach zur Erklärung der Pathogenese der Geschwülste herangezogen. Siegert<sup>11</sup> hat kürzlich ein gutartiges Papillom mitgetheilt, welches an der Bifurcation der Luftröhre sass, bei dem er Stachelzellen und Epithelperlen nachweisen konnte. Er führt dasselbe auf erhaltenes fötales Plattenepithel zurück, an der Stelle, wo sich entwicklungsgeschichtlich Respirations- und Digestions-Tractus trennen. Einen analogen Fall hat Reiche<sup>12</sup> mitgetheilt. Auch Ernst lässt bei seinem Fall eines verhornten Plattenepithel-Krebses des Bronchus durchblicken, dass er eine Keimversprengung nicht für ausgeschlossen hält.

Bei der Gallenblase, bei der entwicklungsgeschichtlich gar kein Plattenepithel in der Nähe ist, kann eine Keimversprengung nicht in Betracht kommen.

Die zweite Möglichkeit wäre die, dass das Cylinderepithel allmählich durch Plattenepithel verdrängt, bzw. ersetzt wird. Wir finden derartiges z. B. nach Tracheotomien. Es findet an der Wunde von aussen, von der Haut her, gewissermaassen eine Epidermisirung der Luftröhre statt. Bei den Fällen, die ich zu sehen Gelegenheit hatte, war dabei immer ein scharfer Ueber-

gang von Cylinderepithel in Plattenepithel zu sehen, niemals ein allmähliches Verschmelzen. Eine ähnliche Beobachtung hat Marchand<sup>13</sup> mitgetheilt. Wegen impermeabler Stricturen wurde bei einem Kranken eine Urethrotomia externa gemacht, und an diese schloss sich ein Cancroid in der Harnblase an. Auch hier kann eine Epidermisirung von der äusseren Haut her stattgehabt haben.

Für die Gallenblase ist diese Möglichkeit nicht gegeben gewesen, da keine Communication mit der äussern Haut bestand. Es bleibt somit nur übrig, eine Metaplasie im engeren Sinne anzunehmen.

Die Frage der Epithel-Metaplasie ist durch einen Vortrag Virchow's<sup>14</sup> in der Berliner Medicin. Gesellschaft 1887 über die Pachydermia laryngis in's Rollen gekommen. Durch eine Reihe von Einzelmitheilungen, sowohl von anatomischer, wie von zoologischer Seite, sind unsere Kenntnisse über die Epithel-Umwandlung unter physiologischen, wie pathologischen Verhältnissen bereichert worden.

Eine physiologische Metaplasie finden wir z. B. im Magen einzelner Thiere, wie Echidna, Bradypus, Halmaturus, Manis. Das resistenter Plattenepithel hat hier einen grossen Werth, denn der Magen dieser Thiere dient, wegen der nur kümmерlich entwickelten Zähne, mit zur Zermaltung des Futters.

Auch in der Luftröhre der Katze findet sich eine physiologische Epithel-Metaplasie, wie Haycraft und Carlier<sup>15</sup> nachwiesen und Derber<sup>16</sup> in seinen Untersuchungen bestätigt hat. Die fötale und jugendliche Trachea hat Cylinderepithel, bei ausgewachsenen Thieren findet sich an einer ganz bestimmten Stelle Plattenepithel. Haycraft und Carlier führen als Grund mechanische Verhältnisse an.

Unter pathologischen Verhältnissen finden wir eine Reihe von Cylinderepithel tragenden Schleimhäuten in der Literatur erwähnt, bei denen eine Epithel-Metaplasie stattgehabt haben muss. Als Ursache treten uns fast immer chronische Reiz- und Entzündungszustände entgegen. Für Plattenepithel-Bildung im Uterus machen die Gynäkologen chronische Endometritiden verantwortlich; Dysmenorrhoea membranacea scheint dabei auch eine Rolle zu spielen, oder die Frauen litten an alten Prolapsen, bezw.

totaler Inversio uteri; Zeller<sup>17</sup>, Gebhardt<sup>18</sup>, Friedländer<sup>19</sup>, Küstner<sup>20</sup>, v. Limbeck<sup>21</sup>, Flaischlen<sup>22</sup>, Emanuel<sup>23</sup>, Gellhorn<sup>24</sup>, Piering<sup>25</sup>, Pfannenstiel<sup>26</sup>, Löhlein<sup>27</sup>, v. Rosthorn<sup>28</sup>, Opitz<sup>29</sup>, Hofmeier<sup>30</sup>, haben hierher gehörige Fälle veröffentlicht.

Am männlichen Harnapparat sind ähnliche Beobachtungen gemacht worden. Ueberstandene Gonorrhoe und dadurch bedingte Stricturen scheinen unter Anderem Vorbedingungen zu liefern. Neelsen<sup>31</sup>, Finger<sup>32</sup> und Posner<sup>33</sup> haben einschlägige Fälle mitgetheilt. Hieran dürften sich die Cancroide von Griffith<sup>34</sup>, Thiersch, Liebenow<sup>35</sup>, sowie bei Frauen die Beobachtungen von Winkel und Thompson schliessen.

An den Sinnesorganen kommen gleiche Veränderungen vor.

Michel<sup>36</sup> erwähnt in seinem Lehrbuch Epithel-Umwandlungen bei chron. Conjunctivitis. Die Otologen haben öfter Gelegenheit, solche Epithel-Umwandlungen und dadurch resultirende Geschwülste zu sehen. So haben Schwarze<sup>37</sup> und Kretschmann<sup>38</sup> Cancroide im Warzenfortsatz und Mittelohr beschrieben, die sich nach länger dauernden Eiterungen entwickelten.

Eine grosse Reihe von Beoachtungen bezieht sich auf den Respirations-Tractus. Das Bild der Ozaena wird direkt durch die Epithel-Metaplasie beherrscht, wie Seifert<sup>39</sup>, v. Büngner<sup>40</sup> und Schuchardt<sup>41</sup> betonen. Suchanek<sup>42</sup> sah Aehnliches bei Influenza-Rhinitis und bei Arbeitern in chemischen Fabriken, Kahn<sup>43</sup>, Michel<sup>44</sup> und Neuenborn<sup>45</sup> bei Papillomen der Nase, bezw. Larynx-Fibromen.

Alte tuberculöse Geschwüre können sich, wie Griffini<sup>46</sup> beobachtet hat, mit Plattenepithel überziehen, Ziegler<sup>47</sup> hat dasselbe bei syphilitischen Geschwüren der Luftwege gesehen. Friedländer<sup>48</sup> hat ein Cancroid beschrieben, welches auf dem Grunde eines tuberculösen Geschwüres entstanden war. Hierher gehört ferner das Bronchialeanroid von Ernst, ferner die Fälle von Pässler<sup>49</sup>, Karminsky<sup>50</sup> und Wolf<sup>51</sup>. Am Digestions-Tractus scheint die Epithel-Umwandlung relativ seltener zu sein. Nur einen Fall von Plattenepithel-Krebs im Mastdarm, den Bohm<sup>52</sup> beschrieben hat, konnte ich finden.

Ich glaube, dass hiermit das Material ziemlich erschöpft ist,

das z. Z. über die Epithel-Umwandlungen in der Literatur vorhanden ist.

Für die Gallenblase drängte sich die Frage auf: Ist für sie eine Metaplasie des Cylinderepithels in Plattenepithel nachgewiesen? In den neueren pathologisch-anatomischen Lehrbüchern ist darüber fast Nichts erwähnt. Nur 3 Angaben konnte ich finden. Die eine stammt aus dem Handbuch von Klebs<sup>53</sup>, der bei der Beschreibung des Katarrhs der Gallenwege sagt: „Man findet die Wandungen der Gallenblase meist prall gespannt, die Musculatur geschwunden, die Innenfläche abgeplattet und mit Plattenepithel bedeckt.“ Klebs geht auf weitere Einzelheiten nicht ein. Die zweite stammt von v. Schüppel<sup>54</sup> aus dem Ziemssen'schen Handbuch bei Besprechung des Gallenblasen-Hydrops. Er schreibt: „Die Innenfläche der Blase bietet nicht mehr den Charakter einer Schleimhaut dar, sondern sie ist vollständig geglättet, glänzend, hat überhaupt alle Eigenthümlichkeiten einer serösen Haut angenommen und zeigt sich mit einem zarten Plattenepithel, anstatt des normal vorhandenen Cylinderepithels, überzogen. Die dritte findet sich bei Hansemann: „Etwas Aehnliches (bezieht sich auf das vorhergehende) sehen wir bei einer Umwandlung von Flimmer- oder Cylinderepithel z. B. bei der Ozaena, . . . den chron. Katarrhen der Bronchien, der Gallenblase. Wir sagen, die Schleimhaut wird epidermoidal.“

Ich glaubte trotz dieser Angaben die Frage noch einmal prüfen zu sollen: Giebt es Gallenblasen, bei denen eine Umwandlung des Cylinderepithels in Plattenepithel stattgehabt hat, ohne dass bereits auch Geschwulstbildung vorhanden ist?

Ich habe zu diesem Zwecke während eines ganzen Jahres sämmtliche Gallenblasen, die uns im Göttinger Institut zur Verfügung standen, systematisch untersucht. Das Material setzte sich zusammen aus den Sections-Ergebnissen, den Präparaten, die uns von auswärts zu Demonstrations-Zwecken zur Verfügung gestellt wurden, sowie aus Operationsmaterial, das zum grössten Theil der Klinik des Herrn Professor Kehr in Halberstadt entstammte. Die Untersuchung erfolgte stets so, dass das Epithel frisch abgekratzt und in Kochsalzlösung untersucht und außerdem je ein Stück der betreffenden Gallenblasen aus dem Fundus, aus

der Mitte und dem Ausführungsgange eingebettet wurde. Ich halte es bei derartigen Epithel-Untersuchungen für sehr wichtig, dass von jedem Block eine grosse Reihe von Schnitten untersucht wird, denn nur so kommt man zu dem Resultat, dass Reste von Epithel fast immer aufzufinden sind. Klebt man die Schnitte nicht auf, so fällt das Epithel sehr leicht ab und man gelangt leicht zu dem Trugschluss, dass das Epithel zu Grunde gegangen sei. Ich möchte gerade für diese Fälle die Untersuchungs-Methode empfehlen, wie sie hier im Dresdener Institute im Brauche ist. Aufkleben der Schnitte mit Dextrin und Nachbehandlung mit Photoxylin. Leider konnte ich diese Art des Aufklebens von Schnitten bei meinen Untersuchungen noch nicht und benutzte deshalb die Aufklebe-Methode mit Eiweissglycerin. Ich behandelte die Präparate wie Serienschnitte weiter. Es wurden auf diese Weise etwa 300 Gallenblasen untersucht. Ich habe niemals Plattenepithel gefunden. Ein besonderes Interesse beanspruchten natürlich die Gallenblasen von Gallensteinkranken. Im Grossen und Ganzen sah ich bei den durch Steine hervorgerufenen Veränderungen das, was Janowski<sup>55</sup> des Näheren beschrieben hat. Auf die Veränderungen des Epithels geht er in seiner Arbeit weniger ein. In seinen 16 Fällen erwähnte er 7 mal das Fehlen desselben, 4 mal war Epithel vorhanden, bei 5 Fällen äussert er sich nicht über dasselbe. Er erwähnt, vereinzelt abgeplattetes Epithel gesehen zu haben, aber er spricht nie von Plattenepithel. Ich habe den Eindruck gewonnen, als ob Ohloff keinen rechten Unterschied zwischen abgeplattetem Cylinderepithel und Plattenepithel gemacht habe. Unter Anderem schreibt er bei Citirung eines Falles von Zenker<sup>56</sup>: „Immerhin bleibt der Fall typisch im Rahmen der vorliegenden Arbeit gehörig durch die Metaplasie des Cylinderepithels, wenn auch die Anordnung eine mehr regellose ist.“ Zenker erwähnt aber bei dem betreffenden Fall gar nichts von einer Epithel-Metaplasie, sondern fügt ausdrücklich hinzu, es sei Cylinderepithel vorhanden gewesen, an einer Stelle spricht er zwar von etwas „mehr plattem Epithel“, aber nicht von „Plattenepithel“.

Die relativ seltenen Fälle, bei denen keine Epithelreste mehr zu finden waren, betreffen meist geschwürigen Zerfall der Oberfläche. Es handelt sich um Fälle, bei denen Gallensteine schon

lange in der Blase lagen. Die Schleimhautleisten sind z. Th. verstrichen, z. Th. als Mauern der Nischen übrig geblieben, in denen die Concremente eingekleilt lagen. Bei den hochgradigen Fällen von Hydrops, bei denen die Gallenblase, wie an einem Präparat der Dresdener Sammlung, bis zu Kindskopfgrösse gedehnt werden kann, verwischen sich die Leisten vollkommen, auch in solchen Fällen gelang es mir nirgends, Epithel zu finden.

Auf Grund meiner Untersuchungen glaube ich deshalb annehmen zu müssen, dass Plattenepithel, wenn es überhaupt in der Gallenblase vorkommt, sehr selten anzutreffen ist. Den Einwand, dass es nur deswegen nicht gefunden worden ist, weil es durch postmortale Vorgänge, bezw. Maceration bei der Härtung abgestossen sei, halte ich nicht für stichhaltig, weil Plattenepithel doch nach allgemeinen Erfahrungen gegen solche Einflüsse resistenter ist, als Cylinderepithel, wie von mir nachgewiesen werden konnte. Ich glaube daher, dass die Befunde von v. Schüppel, Klebs und Hansemann, die zu bezweifeln mir selbstverständlich fern liegt, nicht als Regel gelten können, und muss auf Grund meiner Untersuchungen die Frage, ob in der Gallenblase unter pathologischen Verhältnissen eine Metaplasie des Cylinder- in Plattenepithel vorkommt, in suspenso lassen.

Was die beiden letzten Fälle anbetrifft, so handelt es sich, wie bereits oben erwähnt, um primäre Plattenepithel-Krebse der Gallenblase, die mit anderen Carcinomen combinirt waren. Wir wissen, dass an demselben Körper von mehreren Stellen zugleich eine Geschwulstbildung ausgehen kann, dass es also multiple primäre Tumoren giebt. Wir wissen ferner, dass eine Geschwulst in eine andere hinein metastasiren kann. Wir beobachteten erst kürzlich im Dresdener Institut einen derartigen Fall. Eine Frau bot das typische Bild eines Portio-Carcinoms. Gleichzeitig haite sich im linken Ovarium eine enorme Sarcomgeschwulst entwickelt, die auf das rechte Ovarium übergegriffen hatte. In dem carcinomatösen Uterus fanden sich ausgedehnte Metastasen des Ovarialsarcoma mitten in carcinomatösen Partien.

Fragen wir uns zunächst: hat es sich im Fall 3 und 4 wirklich um zwei verschiedene primäre Carcinome gehandelt?

Zur Beurtheilung möchte ich die s. Z. von Billroth<sup>57</sup> und

Schimmelbusch aufgestellten Grundsätze heranziehen. Billroth verlangt: 1. Die Carcinome müssen verschiedene anatomische Structur haben. 2. Jedes Carcinom muss histogenetisch vom Mutterboden abzuleiten sein. 3. Jedes Carcinom muss seine eigenen Metastasen machen. 4. Verlangte Schimmelbusch noch, dass die Metastasen keine active Beteiligung des Epithels des von ihnen befallenen Organes zeigen. Die erste Billrothsche Forderung ist für Fall 4 ohne Weiteres erfüllt, denn es handelt sich um einen Cylinderepithel-Krebs des Rectum bei gleichzeitig bestehendem Plattenepithel-Krebs der Gallenblase. Für den 3. Fall sind die Verhältnisse etwas schwieriger, da zwei Carcinome durcheinander wuchern, ein Plattenepithel-Krebs der Gallenblase und ein Adenocarcinom des Choledochus. Die zweite Forderung ist für das Rectum-Carcinom und das Choledochus-Carcinom ohne Weiteres erfüllt. Für die Plattenepithel-Krebse lässt sich eine directe histogenetische Ableitung nicht geben. Nur mit Hülfe der Epithel-Metaplasie ist, wie oben auseinander gesetzt, ihr Wachsthum erklärliech. Die 3. Forderung, jedes Carcinom muss seine eigenen Metastasen machen, ist für das Rectum-Carcinom nicht mehr nachzuweisen gewesen. Ob das-selbe, das ja klinisch nicht diagnosticirt war, überhaupt schon metastasirt hatte, scheint mir sehr zweifelhaft. Das Adeno-carcinom des Choledochus hatte in die Leber nicht metastasirt, aber in die Gallenblasen-Geschwulst. Die Forderung 4 fällt in unserem Falle mit 3 zusammen. Ich glaube, dass wohl alle Punkte selten zusammentreffen werden.

Zum Schluss möchte ich noch kurz auf die Entstehung der Metaplasie eingehen. Ziehen wir andere Cylinderepithel tragende Schleimhäute zum Vergleich heran, so treten uns immer chronische Reize als auslösende Ursachen entgegen. Dass die Anwesenheit von Gallensteinen allein für die Metaplasie nicht maassgebend sein kann, beweisen meine Untersuchungen, da ja unter den 300 durchmusterten Gallenblasen sich eine grosse Zahl von Steinblasen befand und sich doch Cylinderepithel nachweisen liess. Es ist in einer Statistik von Scott Warthin<sup>53</sup> nachgewiesen, dass in etwa 90 pCt. der Gallenblasenkrebs auch Gallensteinen vorhanden waren. Welche Momente nun die Zellen veranlassen, sich umzuwandeln, wissen wir z. Z. noch nicht.

Vielleicht wird die Frage erst mit der weiteren Entwicklung der pathologischen Chemie definitiv gelöst werden.

### Literatur.

1. Hansemann: Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin 1897.
2. Becher: Ueber Riesenzellen-Bildung in Cancroiden. Dieses Archiv Bd. 156.
3. Ernst: Ein verhorner Epithelkrebs des Bronchus. Ziegler's Beiträge Bd. 20.
4. Hammer: Tumoren des Oberkiefers und angrenzender Gegenden. Dieses Archiv Bd. 142.
5. Volkmann: Ueber endotheliale Geschwülste. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie Bd. 41.
6. Paltauf: Ueber Geschwülste der Glandula carotica. Ziegler's Beiträge Bd. 21.
7. Ohloff: Ueber Epithel-Metaplasie und Krebsbildung an der Schleimhaut von Gallenblase u. Trachea. I.-D. Greifswald 1891.
8. Weber: Ueber ein Platten-Epitheliom der Gallenblase und Epithel-Metaplasie. I.-D. Würzburg 1891.
9. Rhein: Ueber 2 Fälle von primärem Carcinom beider Ovarien. I.-D. Greifswald 1898.
10. Nehrkorn: Plattenepithel-Krebs in der Gallenblase mit verhornten Lymphdrüsen-Metastasen. Dies. Arch. Bd. 154.
11. Siegert: Ueber primäre Geschwülste der unteren Luftwege. Dieses Archiv Bd. 129.
12. Reiche: Primäres Trachealcarcinom, Metastase in der linken Nebenniere, Melasma suprarenale. Centralblatt für Allgem. Pathologie No. 1, 1893.
13. Marchand: Ein Beitrag zur Casuistik der Blasen-Tumoren. Langenbeck's Archiv Bd. 22.
14. Virchow: Ueber die Pachydermia laryngis. Berliner Klin. Wochenschrift No. 32, 1887.
15. Haycraft u. Carlier: Note on the transformation of the stratified squamous epithelium as a result of the application of friction. Quarterly Journal of Microscopical Science XXX, 1890, S. 519—522.
16. Derber: Ueber das Vorkommen von Plattenepithel in Cylinderepithel tragenden Schleimhäuten. I.-D. Königsberg 1892.
17. Zeller: Plattenepithel im Uterus. Zeitschr. für Geburts- und Gynäc. Bd. 21.
18. Gebhardt: Ueber die vom Oberflächen-Epithel ausgehenden Carcinomformen des Uteruskörpers, sowie über den Hornkrebs des Cavum uteri. Zeitschr. für Geburt. u. Gynäcol. Bd. 24.

19. Friedländer: Abnorme Epithelbildung im kindl. Uterus. Zeitschr. f. Geburt. u. Gynäcol. Bd. 38.
20. Küstner: Notiz zur Metamorphose des Uterusepithels. Centralbl. für Gynäcol. No. 21, 1884.
21. Limbeck: Zur Histologie der Carcinome der Portio vaginalis uteri. Prag. Med. Wochenschr. No. 25, 1886.
22. Flaischlen: Ueber den primären Hornkrebs des Corpus uteri. Zeitschrift für Geburt u. Gynäcol. Bd. 32.
23. Emanuel: Ueber einen weiteren Fall von Hornkrebs des Uteruskörpers. Zeitschr. für Geburt u. Gynäcol. Bd. 32.
24. Gellhorn: Zur Casuistik der Hornkrebse der Gebärmutterkörper. Zeitschr. für Geburt und Gynäcol. Bd. 36.
24. Piering: Ueber einen Fall von Carcinom-Bildung im Uterus. Zeitschr. für Heilkunde Bd. 8, 1887.
26. Pfannenstiel: Beitrag zur pathologischen Anatomie und Histogenese des Uteruskrebses, auf Grund eines weiteren Falles von doppeltem Carcinom der Gebärmutter. Centrbl. für Gynäcol. No. 18, 1893.
27. Löhlein: Plattenepithel-Krebs des Uterus. Gynäcol. Tagesfragen 1893. Heft 3, S. 174.
28. v. Rosthorn: Schleimverhornung der Gebärmutter. Festschrift der Deutschen Gesellschaft f. Gynäcol. 1884.
29. Opitz: Plattenepithel-Krebs des Corpus uteri bei Cervixkrebs. Sitzung d. Gesellsch. f. Geburt. u. Gynäcol. 12. Mai 1899.
30. Hofmeier: Zur Anatomie u. Therapie des Carcinoma corporis uteri. Zeitschr. für Geburt u. Gynacol. Bd. 32.
31. Neelsen: Veränderungen der chronisch entzündeten männl. Urethra. Vierteljahrsschrift f. Dermatologie u. Syphilis 1887.
32. Finger: Beitrag zur pathol. Anatomie der Blenorhoe der männlichen Sexual-Organe. Archiv für Dermatologie und Syphilis 1891. Ergänzungsheft.
33. Posner: Untersuchungen über Schleimhaut-Verhornungen. Dieses Archiv Bd. 118.
34. Griffith: Patholog. Transaction XI, S. 177 ref. Cannstadt. Jahresbericht 1890, II., S. 320.
35. Liebenow: Ueber ausgedehnte Epidermis-Bekleidung der Schleimhaut der Harnwege mit Bildung eines metastatischen Cholesteatoms am Zwerchfell. I.-D. Marburg 1891.
36. Michel: Lehrbuch der Augenheilkunde. II. Auflage, S. 179.
37. Schwarze: Archiv f. Ohrenheilkunde Bd. 41 u. 9.
38. Kretschmann: Archiv für Ohrenheilkunde Bd. 24.
39. Seifert: Ueber Rhinitis atrophicans. Intern. Klin. Rundschau 1900, S. 15, 34.
40. von Büngner: Ueber eine ausgedehnte Hornwarzen-Geschwulst der oberen Nasenhöhle. Berl. Klin. Wochenschr. No. 27, 1889.

41. Schuchardt: Ueber das Wesen der Ozaena nebst einigen Bemerkungen zur Epithel-Metaplasie. Volkmann's Sammlung Klin. Vorträge No. 340. Langenbeck's Archiv Bd. 39. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1889.
  42. Suchanek: Patholog. Anatomisches über Rhinitis acuta, speciell Influenza-Rhinitis. Monatsschr. für Ohrenheilkunde 1891, Heft. 4.
  43. Kahn: Zur Casuistik der harten Papillome der Nase. Wiener klin. Wochenschrift No. 19, 1890.
  44. Michel: Die Krankheiten der Nasenhöhle und des Nasenrachenraumes 1876.
  45. Neuenborn: Beitrag zur Histologie der Nasenpolypen. I.-D. Königsberg 1891.
  46. Griffini: Contribuzione alla pathologia generale del tessuto cilindrico.
  47. Ziegler: Lehrbuch der patholog. Anatomie.
  48. Friedländer: Fortschritte der Medicin No. 3, 1885.
  49. Pässler: Ueber das primäre Carcinom der Lunge. Dieses Archiv Bd. 145.
  50. Karminsky: Ein primäres Lungencarcinom mit verhornten Plattenepithelien. I.-D. Greifswald 1898.
  51. Wolf: Fortschritte der Medicin.
  52. Bohm: Plattenepithel und Plattenepithel-Krebs im Mastdarm. Dieses Archiv Bd. 142.
  53. Scott Warthin: Multiple primary carcinoma. Journal of the American medical association 6. Mai 1899.
  54. Leydig: Lehrbuch der Histologie des Menschen und der Thiere 1857, S. 308—310.
  55. Küster: Volkmann's Sammlung klin. Vorträge No. 287—288.
  56. Hotzen: Beitrag zur Lehre von der Verhornung innerer Epithelien. I.-D. Kiel 1890.
-