

XIV.

Ueber scheinbare metaplastische Veränderungen an Epithelien der Uterus-Drüsen.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität in Zürich.)

Von

Dr. med. Erich Meyer,

I. Assistenten am Pathologischen Institut in Zürich.

(Hierzu Taf. XI.)

Am 28. September 1901 wurden dem Pathologischen Institut von der Krankenanstalt Münsterlingen curettirte Massen aus dem Uterus einer 49 jährigen Frau zur Diagnosen-Stellung zugeschickt. Die Untersuchung, welche mir oblag, ergab ein so überraschendes Bild, dass die kurze Mittheilung des Falles angezeigt erscheint, um so mehr, als die weitere Verfolgung desselben Anlass zur Erörterung einiger heute in Discussion stehender Fragen giebt und der Fall auch praktisch von Interesse sein dürfte.

In den mit Haematoxylin-Eosin gefärbten Präparaten findet man in einer infiltrirten, von vermehrtem interstitiellem Gewebe durchsetzten Uterus-Mucosa dicht neben einander liegende, compacte Zellhaufen, die in runder, Kugel-artiger Anordnung an den meisten Stellen sich scharf gegen die Umgebung abgrenzen, an einigen anderen jedoch in das infiltrirte interstitielle Gewebe übergehen. Die Zellen dieser Anhäufungen liegen ohne dazwischen trendes Bindegewebe alveolenartig dicht neben einander, ihre Gestalt ist meist polygonal, der Protoplasma-Antheil der Zelle gross im Verhältniss zum Kern. Die peripherischen Partien dieser Epithelhaufen zeigen intensivere Kernfärbung, als die centralen; die Zellen erscheinen hier höher und stehen ungefähr senkrecht auf der umgebenden Bindesubstanz. Nach der Mitte zu verändert sich die Stellung der Zellen; in manchen Epithelnestern liegen sie hier an einander gepresst, Zwiebelschalen-artig angeordnet, ohne jedoch ihre Kerne völlig zu verlieren. Hier und da sehen die zu innerst gelegenen Zellen wie aufgequollen aus, von Verhornung jedoch ist nirgends etwas zu bemerken.

Wenn es nach diesem Befund ausserordentlich wahrscheinlich erscheint, dass wir es mit einem ächten Plattenzellen-Carcinom zu thun haben, so muss das Aussehen einiger der vermeintlichen „Epithelperlen“ bei genauer Betrachtung Verwunderung erregen.

Fig. 2

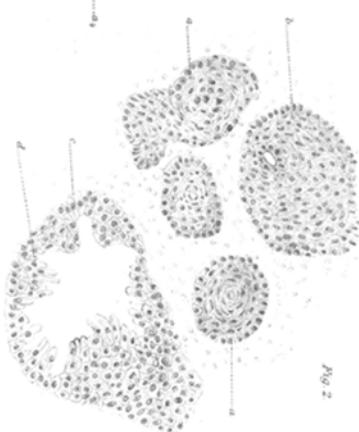
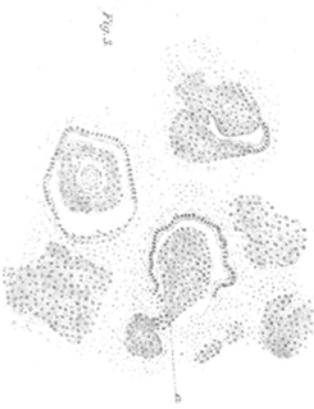


Fig. 1



Fig. 3



Man sieht nehmlich an einigen Stellen Epithelnester, welche in ihrer Mitte ein deutliches Lumen zeigen (Tafel XI Fig. 1 a₁ a₂ a₃ a₄). Dieses wird regelmässig von einer Schicht hoher, mit Chromatin-reichem Kern versehener Zellen begrenzt, welche in ihrem Aussehen und ihrer Grösse sehr mit den Zellen der äussersten Reihe übereinstimmen. In solchen Nestern nehmen die Zellen, ebenso wie in den oben beschriebenen „Epithelperlen“, von der Peripherie nach dem Centrum hin an Breite ab, das Protoplasma erscheint heller, seine Gestalt, wie die der Kerne, abgeflacht, bis plötzlich in der am meisten central gelegenen, das Lumen umschliessenden Partie die zunehmende Grösse der Zellen und die senkrecht um das Lumen gerichtete Stellung derselben überrascht (Fig. 2 bei b). Einmal auf das Vorhandensein centraler Lumina aufmerksam geworden, entdeckt man bei genauer Beobachtung in mehreren „Perlen“ Andeutungen derselben, und wo diese vorhanden, da fehlt auch die centrale Reihe hoher Zellen nicht. Zwischen den Zellnestern sieht man bisweilen erweiterte Drüsen mit Cylinder-epithel ausgekleidet, deren Lumina von Schleim, desquamirten Epithelien und Detritus-Massen ausgefüllt sind. Die Epithelien dieser Drüsenschläuche sind meist einschichtig, an einigen Stellen aber unregelmässig gestellt und in mehreren regellosen Reihen angeordnet.

In einem Präparate treten die compacten Zellhaufen mehr in den Vordergrund, in einem andern überwiegen die Drüsen. Mit starker Vergrösserung betrachtet sehen die Zellhaufen verschieden aus. Manche unterscheiden sich in Nichts von Epithelperlen, wie wir sie in Cancroiden zu sehen gewohnt sind, doch fehlen die Riffelzellen, auch Keratohyalin-Körner sind nirgends zu sehen. (Fig. 2, Tafel XI, die drei in der Mitte liegenden Zellhaufen a.) In anderen deutet sofort das relativ weite Lumen mit der Cylinderzellen-artigen Umgrenzung darauf hin, dass wir es hier nicht mit ächten Plattenepithel-Perlen zu thun haben; vielmehr wird man geradezu zu der Anschauung gedrängt, dass eigenthümlich veränderte Drüsenwandungen vorliegen müssen (Fig. 2b, Tafel XI. Der oben liegende Zellhaufen). Dieser Eindruck wird zur Gewissheit, wenn man Gebilde zu sehen bekommt, welche alle Uebergänge von normalen Drüsen zu Plattenzellen-artigen Anhäufungen mit centralem Lumen zeigen

(Tafel XI, Fig. 2c, der unten links gezeichnete Zellhaufen mit dem grossen Lumen). An dem in Fig. 2 gezeichneten Zellhaufen sieht man ein noch grosses centrales Lumen, welches nicht etwa allein durch Ausfall von Zellen entstanden sein kann. Dies erkennt man an dem Aussehen einiger am meisten central gelegener Zellen, welche an ihrem freien Rande ganz das Charakteristicum der Zellen tragen, welches auch den im Präparat vorhandenen normalen Drüsen bisweilen zukommt: der nach dem Lumen zu gerichtete centrale Anteil der Zelle ist kolbig aufgetrieben, der Rand abgerundet (Fig. 2 bei d), was nicht der Fall wäre, wenn auf diese Zellreihe sich noch eine weitere aufgetürmt hätte. In einem solchen Fall sind die Zellen auch in ihrem centralen Anteil durch Druck von allen Seiten verändert. — Wo die Bekleidung des Drüsenumens nur einfach ist, sind die Zellen hoch und gleichen in ihrem Typus den normalen Drüsen-Epithelien; sowie aber mehrere Reihen vorhanden sind, nehmen die Zellen alle möglichen Gestalten an, indem sie sich neben einander, je nach den zur Verfügung stehenden Raumverhältnissen, einschieben. An anderen Stellen des Präparates sieht man Gebilde, welche auf einer Seite als Drüse erscheinen, indem hier hohes Cylinderepithel in normaler Stellung ein Lumen halb abschliesst, während die andere Seite des Lumens von geschichtetem, plattgeformtem Epithel begrenzt wird; wieder andere Bilder erwecken den Anschein, als ob ein kleiner, von Cylinderzellen begrenzter Drüsenschlauch von einer sechs- bis siebenfachen Reihe platter Epithelien umsäumt und comprimirt werde (Fig. 2 bei b).

Die centralen Lumina der Epithelnester sind in der That als Innenraum von Drüsen aufzufassen. Sie enthalten vielfach dieselben Schleimmassen, wie die erweiterten, sonst unveränderten Drüsen des Präparates, und die sie auskleidenden Cylinderzellen stimmen nach Form, Grösse, Beschaffenheit des Protoplasma und des Kernes, sowie nach ihrer gegenseitigen Anordnung völlig mit den Epithelien der Drüsen überein.

Ist einmal die Drüsennatur des central gelegenen Theiles der „Epithelperle“ anerkannt, so sind damit nur zwei Deutungen des Befundes denkbar: entweder handelt es sich um das Vorhandensein eines aus den Drüsen-Epithelien entstandenen Carcinoms,

dessen Zellen sich in ihrer Form weit von dem Typus der Mutterzellen entfernt haben, oder um das Vorhandensein eines von praeeexistentem ächtem Plattenepithel ausgehenden Carcinoms, das sich in so eigenthümlicher Weise an die Drüsen angelagert hat, dass dadurch Uebergangsbilder von Drüsen- in Plattenepithelien vorgetäuscht werden. — Jedenfalls lag eine atypische Epithelwucherung vor, wobei man zunächst die Frage offen lassen musste, ob der primäre Sitz derselben im Corpus uteri, der Cervix oder Portio zu suchen sei.

Auf Grund dieser Diagnose wurde der Frau der Uterus entfernt und mir auf meine Bitte zur Nachuntersuchung zugeschickt.

Derselbe war vergrössert, doch war makroskopisch von einem Tumor in ihm nichts zu entdecken; dagegen sah die Innenfläche vollständig wie abrasirt aus; auch die Portio zeigte keine Veränderungen. Ich habe deshalb von verschiedenen Stellen der Portio, Cervix und des Corpus uteri mikroskopische Präparate angefertigt, um wo möglich in Erfahrung zu bringen, von welcher Stelle des Uterus die untersuchten Präparate stammen, und um eventuell vorhandene mikroskopisch kleine Tumor-Reste zu entdecken.

An allen untersuchten Stellen der Cervix und des Corpus uteri fehlte das Oberflächen-Epithel, und die oberste Schicht bestand aus nekrotischem, zum Theil mit Blut durchsetztem Gewebe, in dem sich vereinzelte Bakterienhaufen (Stäbchen) fanden. In dieser und der direct angrenzenden Schicht fanden sich Drüsen, deren Aussehen naturgemäss je nach dem Standort wechselte. Während aber die Uterindrüsen keine pathologischen Veränderungen aufwiesen, fanden sich in einem Gebiet der Cervix folgende Verhältnisse: Die Drüsen sind ihrer Zahl nach in der Schicht, die noch vorhanden war, also in der an die Musculatur und zum Theil in deren oberflächliche Lagen hineinreichenden Partie, vermehrt, ihre Gestalt im Ganzen gut erhalten, doch finden sich beim Durchmustern vieler Schnitte theils cystisch erweiterte, theils stärker als normal geschlängelte und verzweigte Schläuche. In einigen derselben ist das Epithel nicht in regelmässigen, einschichtigen Reihen angeordnet, vielmehr springen die Zellen verschieden weit in das Lumen vor, überlagern einander und büssen ihre gleichmässige cylindrische Form ein. Die Kerne liegen nicht immer basal, die sogenannten hyalinen Binnenräume sind undeutlich, doch ist noch eine Membrana propria vorhanden. (Die Drüsenschläuche reichen ziemlich weit in die Musculatur hinein; doch findet sich ja auch normal in der Cervix ein Eindringen derselben in die Musculatur, weshalb es schwer hält, hier die normalen individuellen Verhältnisse von pathologischen abzugrenzen.) Neben diesen nicht sehr erheblichen Veränderungen finden sich in wenigen Schnitten vereinzelt in der obersten, noch erhaltenen Schicht, znm Theil in

den nekrotischen Partien gelegen, deutliche Epithelnester aus platten polygonalen Zellen, hier aber meist ohne centrales Lumen. Die peripherische Zellreihe dieser Nester ist nicht, wie bei den oben beschriebenen Zellhaufen in den curettirten Massen, radiär gestellt, von einer Membrana propria, welche diese Zellhaufen etwa umgeben könnte, ist Nichts zu sehen. Die Mucosa ist stellenweise stark infiltrirt, ebenso wie die Musculatur in ihren tieferen Lagen. An der Portio sind auch mikroskopisch keine Veränderungen wahrzunehmen.

Die Untersuchung des exstirpirten Uterus ergab also: Endometritis glandularis cystica der Cervix mit vereinzelten Carcinom-Nestern in den oberflächlichen Schichten der noch vorhandenen Schleimhaut. Metritis des ganzen Uterus, Defect der gesamten Epithel-Oberfläche des Uterus in Folge der Ausschabung.

Offenbar war die Ausschabung eine ausserordentlich gründliche, so dass fast das ganze Carcinom entfernt worden ist und sich nur mit Schwierigkeit einzelne, oberflächlich gelegene Epithelnester finden liessen. Leider ist mir nur ein ganz kleiner Theil der ausgeschabten Massen zugeschickt worden.

Durch die Untersuchung des ganzen Uterus werden die oben besprochenen Erklärungs-Eventualitäten des eigenthümlichen Carcinom-Bildes bereits in einem Sinne entschieden: Es handelt sich um ein beginnendes, vom Cervix ausgehendes Drüsenzellen-carcinom, mit Umwandlung der Cylinderzellen in platte Epithelien.

Berücksichtigen wir zuerst das praktische Interesse des Falles, so verdient die Thatsache Erwähnung, dass durch blosse ausgiebige Ausschabung des Uterus eine scheinbare totale Entfernung des Carcinoms ausgeführt worden ist, freilich nur eine Heilung für das unbewaffnete Auge, denn die mikroskopische Untersuchung hat doch noch einzelne unzweifelhafte Carcinom-Reste aufgedeckt, deren Verweilen im Körper wohl genügt hätte, ein weiteres deletäres Umsichgreifen des Tumors hervorzurufen. Die spätere genaue Untersuchung hat also hier die aus den curettirten Massen gestellte Diagnose bestätigt; aber auch wenn diese Bestätigung ausgeblieben wäre, so hätte man doch nach dem mikroskopischen Aussehen der zuerst untersuchten Stückchen an der Diagnose Carcinom festhalten müssen. Irgend wann und an irgend einer Stelle muss doch einmal die maligne Neubildung beginnen, und wenn man so glücklich ist, ein wirklich beginnendes Carcinom durch Ausschabung zu entfernen, so kann dies nur als

ein für die Patientin prognostisch ausserordentlich günstiges Zeichen begrüßt werden.

Das anatomische Interesse dieses Falles liegt in der seltenen Form der Zellnester des Tumors und erheischt genaue Besprechung.

Wie bereits oben ausgeführt, lässt die vollständige Untersuchung dieses Falles keine andere Deutung zu, als dass die Neubildung von den Drüsen der Cervix ausgegangen sein muss. Die Portio war vollständig intact, ebenso das Oberflächen-Epithel am Uebergang der Portio in die Cervix. Diese Thatsache scheint mir von Wichtigkeit; denn, wenn sich an der Portio oder dem Oberflächen-Epithel der Cervix ein von ihr ausgehendes Plattenzellen-Carcinom gefunden hätte, so wäre *a priori* die Möglichkeit nicht auszuschliessen, dass dieses in seinem Vordringen gegen die Drüsen der Cervix die eigenthümlichen Uebergangsbilder von Drüsenzellen zu Plattenzellen hervorgerufen haben könnte, und zwar bei bestehendem Portio-Carcinom durch directes An- und Hineinwuchern in die Drüsen, bei bestehendem Oberflächen-Carcinom der Cervix durch denselben Process nach vorheriger Umprägung des Oberflächen-Epithels in Plattenepithel, wie dies ja bei entzündlichen Processen genugsam beobachtet worden ist. Dass eine solche Möglichkeit keine aus der Luft gegriffene Annahme ist, beweist ein Präparat, welches ich der Freundlichkeit meines verehrten Chefs, Herrn Prof. Ernst, verdanke und aus welchem ich hier einige charakteristische Stellen wiedergebe: Es handelte sich um ein typisches Plattenzellen-Carcinom der Portio mit weitgehendem Vordringen desselben in die Cervix. An mehreren Stellen sieht man nun deutliche Cervixdrüsen, mit Cylinderepithel ausgekleidet, deren Lumina zum Theil von Haufen platter Zellen ausgefüllt sind, oder deren Wandungen streckenweise oder zur Hälfte von mehrfachen Reihen von Plattenepithelien gebildet werden. (Fig. 3 Tafel XI.) Bei einem so fortgeschrittenen Plattenzellen-Carcinom der Portio ist die Erklärung der Bilder leicht, sie kommen zu Stande durch Einwachsen und Anlagerung der Tumorzellen an die praeexistenten Drüsen (Fig. 3 Tafel XI bei a). Niemand wird hier von einer Umprägung einer Zellart in eine andere reden wollen. Bilder allerdings, wie sie im zuerst beschriebenen Präparat geschildert

sind, mit centralem Lumen und hohem, dasselbe auskleidendem Cylinderepithel sind hierbei nicht zu erwarten.

Ich habe dieses Präparat so ausführlich besprochen, weil mir auf die einfachen mechanischen Verhältnisse, die seine Erscheinung erklären, in der Literatur etwas zu wenig Werth gelegt zu werden scheint, und Fälle, die vielleicht auch die eben besprochene einfache Deutung zulassen, im Sinne einer metaplastischen Umwandlung von Drüsenepithelien in Plattenepithelien gedeutet werden. So findet sich in Ziegler's Lehrbuch der speciellen Pathologie (8. Auflage, S. 870) eine Abbildung eines beginnenden Portio-Carcinoms, welches dadurch eine Complication erfahren haben soll, dass die Drüsen der Cervix zu gleicher Zeit in Wucherung gerathen sind und sich ihre Cylinderzellen in Plattenepithelien umgewandelt hätten. Ziegler sagt darüber S. 868: „Es kann sich von den Drüsen der Cervix auch ein Plattenzellen-Krebs entwickeln, indem die Cylinderzellen der Drüsen Plattenepithel produciren“, und zur Stütze dieser Behauptung wird die erwähnte Zeichnung S. 870 angeführt. Nun besitzt dieselbe aber eine so ausserordentliche Aehnlichkeit mit meinem zweiten Präparat (Fig. 3), und die Abgrenzung der Plattenzellen gegen die Cylinderzellen der Drüsen ist so scharf, dass es mir berechtigt erscheint, auch hier ein Einwuchern des bestehenden Portio-Carcinoms in die Cervixdrüsen anzunehmen. Dringt doch ein mit dem „in die Tiefe wuchernden Deckepithel c“ in Verbindung stehender Zellschlauch ganz nahe an eine isolirte Epithel-Perle (f) heran, so dass es ohne Serienschnitte keineswegs bewiesen erscheint, dass nicht beide mit einander in Verbindung stehen könnten.

Jedenfalls beweisen die von mir wiedergegebenen Bilder, wie ausserordentlich zweideutig solche Uebergänge sein können. Sind wir doch durch die Untersuchungen Ribbert's über die Carcinom-Genese auf vielfache Anlagerungsbilder aufmerksam geworden, welche früher einer allzu einseitigen Beurtheilung unterlagen. Man mag über die allgemeine Berechtigung der Ribbertschen Anschauungen über das ausschliesslich excentrische Wachsthum des Carcinoms denken wie man will, so viel scheint mir sicher, dass Anlagerungen von Tumorzellen an praeexistente Gewebe, Drüsen oder Oberflächen-Epithel bestehen müssen und

vielfache Täuschungen in der Erklärung hervorrufen können. Der mitgetheilte Fall scheint mir eine deutliche Illustration dieser Verhältnisse zu sein.

Eine ähnliche Beobachtung zu machen hatte ich vor circa einem Jahr Gelegenheit bei Untersuchung eines primären Cylinderzellen-Carcinoms der Gallenblase mit Gallensteinen.

Es fand sich eine ausgedehnte, namentlich weit in die Tiefe gehende Cylinderzellen-Wucherung mit starker Schleimsecretion. Das Oberflächen-Epithel der Gallenblase war stellenweise erhalten und hatte sich, vielleicht unter dem langwirkenden entzündlichen Reiz, der durch die Anwesenheit der Gallensteine hervorgerufen war, in ächtes Plattenepithel mit deutlichen Riffelfortsätzen umgewandelt. Gegen dieses auf das Klarste abzugrenzende Epithel legten sich die gewucherten Cylinderzellen-Schläuche direct an, so dass Bilder entstanden, vollständig analog der neuerdings von Ribbert in seinem Lehrbuch der allgemeinen Pathologie S. 566 gegebenen Abbildung, wo ein Cylinderzellen-Carcinom des untersten Rectal-Abschnittes gegen die Epidermis am Anusrande wuchert.

Da durch die Untersuchung erwiesen ist, dass im ersten Falle das Einwachsen eines Plattenzellen-Carcinoms in die cervicalen Drüsen auszuschliessen ist, so handelt es sich nun um die Erklärung des Plattenzellen-artigen Baues des Drüsen-Carcinoms und die Erörterung der Frage, ob hier eine ächte Metaplasie vorliegt. In dieser Hinsicht sind diejenigen Stellen des Präparates von Wichtigkeit, wo die Zellen noch nicht den ganzen Innenraum ausfüllen, sondern eine meist ziemlich genau central gelegene Stelle frei lassen.

Es wurde schon darauf aufmerksam gemacht, dass die Form der Zellen in solchen Nestern wechselt, je nachdem die Zellen in der ersten, äussersten oder der innersten Schicht einerseits, oder andererseits mitten im Zellhaufen liegen. Die letzteren sind polygonal, oft abgeplattet und zwar in der Richtung des stärksten Druckes, der hier offenbar ihre Gestalt bestimmt. Durch die Compression von allen Seiten in Folge der ausgedehnten Zellwucherung nehmen sie alle möglichen Gestalten an, sind meist aber in radiärer Richtung am stärksten abgeplattet, gerade wie in Cancroidperlen (Tafel XI, Fig. 2 bei a). Wirkt auf diese Zellreihen neben dem Seitendruck der daneben liegenden Elemente die Compression in radiärer Richtung, so stehen dagegen die Zellen der äussersten Reihe nur unter dem ersten, und das

angrenzende Bindegewebs-Stroma hindert sie nicht, die ihnen naturgemäss zukommende Form anzunehmen; dasselbe gilt für die central das Lumen umgebender Zellen; auch sie stehen nur unter dem Druck der seitlichen Schwesterzellen und der Einwirkung der nachrückenden jungen Zellbrut, während sie nach dem Lumen hin sich noch frei entfalten können; daher gleichen sie in Grösse, Stellung, in Protoplasma-Beschaffenheit den Zellen der äussersten Schicht (Tafel XI, Fig. 2 bei b). Wenn ich von einer nachrückenden jungen Brut sprach, so nehme ich an, dass die älteste Schicht durch die äussersten Zellen repräsentirt wird. Die Berechtigung zu dieser Annahme liegt darin, dass die besprochenen Zellnester dieselbe Grösse haben, wie die zwischen ihnen hie und da noch erhaltenen Drüsen, und an einigen von ihnen sogar noch eine Membrana propria wahrnehmbar ist. Von ihnen aus ist die Proliferation nach dem Lumen zu fortgeschritten, indem sich immer neue Zellen bilden, die so lange noch den Habitus der Mutterzellen behalten, als ihnen das die mechanischen Verhältnisse gestatten. So sehen wir, dass in Nestern mit noch sehr weitem Lumen (Tafel XI, Fig. 2 bei c) die zu innerst liegenden Zellen sehr lang sind und am centralen Ende eine kolbige Anschwellung, wie die normalen Zellen der Cervixdrüsen tragen (Tafel XI, Fig. 2 bei d). Wird das Lumen aber durch weiter fortschreitendes Wachsthum nach innen gänzlich ausgefüllt, so verlieren die Zellen überall ihre ursprüngliche Form, sie platten sich unter dem wachsenden Drucke gegenseitig ab, kurz sie verhalten sich in so weit wie die Zellen ächter Cancroidperlen (Tafel XI, Fig. 2 bei a). Während aber beim Cancroid das Wachsthum in peripherischer Richtung vor sich geht, schreitet es hier zunächst in centraler vor, und während beim ächten Cancroid die ältesten Zellen dem stärksten Druck ausgesetzt sind, trifft dieser hier die jüngsten. Ob deswegen in unserem Falle die Verhornung ausbleibt, oder ob diese wirklich nur eine Function gewisser, meist ectodermaler Zellabkömmlinge darstellt, mag vorläufig dahingestellt bleiben.

Mit dieser Entwicklung ist keineswegs gemeint, dass nun das Wachsthum allein in centraler Richtung vor sich gehe und ein peripherisches Umsichgreifen auszuschliessen sei; nur glaube ich, dass die erste und namentlich stärkste Zellvermehrung

in der Richtung des geringsten Widerstandes, also nach dem freien Lumen hin vor sich gehen muss.

Zur weiteren Untersuchung der Momente, die zur Entstehung eines Drüsenzellen-Carcinoms führen, scheint mir der Fall nicht sehr geeignet zu sein, obwohl er ein Carcinom in seinem ersten Beginn darstellen dürfte. Denn durch die gewaltsame Ausschabung und das sehr mangelhafte mir zur Verfügung stehende wichtigste Material, das des Curettements, wird die vollständige Untersuchung unmöglich gemacht. Immerhin fanden sich in den erkrankten, noch im Cervix zurückgebliebenen Gewebspartien einige Veränderungen, die auf die Möglichkeit, hier Stellen der ersten, beginnenden carcinomatösen Degeneration vor sich zu haben, hindeuten. Wie schon erwähnt, zeigten die tieferen Schichten der Cervix mucosa das Bild der Endometritis cystica glandularis, mit der Besonderheit, dass das Drüseneipithel an einigen Stellen von dem normalen Typus abweicht; es ist nicht überall einschichtig, sondern schiebt sich nach dem Centrum in mehreren Reihen vor, die Kerne stehen nicht überall basal, die hyalinen Binnensäume fehlen, Alles Zeichen, die nach der herrschenden Anschauung als „verdächtig“ bezeichnet werden: Wäre es nicht möglich, dass hierin der erste Beginn carcinomatöser Degeneration zu suchen ist, noch ehe es zu einer Abschnürung im Sinne der Ribbert'schen Theorie gekommen ist? Es scheint mir überhaupt a priori keineswegs ausgemacht, dass die Genese der verschiedenen Carcinom-Arten sich nach einem Schema erklären muss, so wünschenswerth das in didaktischem Interesse auch sein mag, und dass namentlich Erklärungsversuche, die für manche Oberflächen-Carcinome zutreffend sein mögen, ohne Weiteres auf die Entstehung der Drüsenzellen-Krebse übertragen werden dürfen.

Zur Frage, ob in unserem Falle eine Metaplasie von Epithelien der Drüsen in Plattenepithelien vorliegt, ist es nothwendig, sich zuerst über den Begriff Metaplasie, wie er auf Epithelien angewendet wird, zu verständigen. Wir verstehen unter Metaplasie in diesem Falle einen Umschwung einer hoch differenzierten Zellform in eine andere, deren Zellen verwandter Abstammung Zeichen an sich tragen, die ebenfalls auf eine hohe Entwicklungsstufe hindeuten. Von diesem Vorgang sind zwei andere abzutrennen,

die vielfach mit demselben zusammengebracht worden sind, der der Rückbildung (Ribbert¹), wobei eine hoch differenzierte Zellform auf eine Stufe zurückkehrt, „die jener besonderen Qualitäten noch entbehrte“ und für deren Verlust sie keine anderen einzusetzen hat, und der der Gewebsverdrängung (Beneke²), wobei der Übergang einer Zellform in eine andere bloss scheinbar existiert, vielmehr eine Zellform durch eine andere Art ersetzt wird. Als physiologisches Beispiel hierfür führt Beneke die sogenannte Metaplasie von Fettgewebe in lymphoides Gewebe an, zwischen welchen eine „eigenthümliche, in ihren letzten Gründen noch unverstandene Reciprocität beider Gewebsformationen“ vorliegt.

Zweifellos sind unter dem Begriff Metaplasie eine Anzahl von Fällen beschrieben worden, wo entweder Gewebsverdrängung im weiteren Sinne (z. B. ausgehend von kleinen, isolirten Epithel-Inseln oder von in Folge langdauernder Entzündung aus der Nachbarschaft hineinbezogener Randpartien mit anders geartetem Epithel) vorlag, oder einfache Rückbildung höher differenzierten Zellen in funktionell minderwertige Formen. Nur, wenn ein Übergang hoch differenzierten Formen in gleich hoch differenzierte, aber anders geartete vorliegt, ist man berechtigt, darin etwas Besonderes zu erblicken und bei Epithelien einen eigenen Begriff für die morphologische Verschiebung des Zellcharakters einzuführen. Deshalb braucht man Kriterien für die verschiedenen ausgebildeten Zellformen, bzw. epithelialen Formationen. Die neueren Untersucher haben sich darin geeinigt, Plattenepithel z. B. erst dann als solches anzuerkennen, wenn alle Kriterien der Epidermisierung vorliegen und sich nach der Ernst'schen Methode Horn oder Keratohyalin nachweisen lässt, oder wenn deutliche Riffelzellen-Bildung vorhanden ist. Dass nicht immer alle Kriterien zugleich zu bestehen brauchen, zeigen die jüngst von Deetz³) beschriebenen Fälle von primärem Plattenepithel-Krebs der Gallenblase, wo 3 mal Verhornung und Riffelzellen,

¹) Ribbert, Lehrbuch der allgemeinen Pathologie. S. 398.

²) Beneke, Ein Fall von Osteoid-Chondrosarcom der Harnblase mit Bemerkung über Metaplasie. Dieses Archiv Bd. 161, S. 70 f.

³) Deetz, Vier weitere Fälle von Plattenepithel-Krebs der Gallenblase. Dieses Archiv Bd. 164, S. 381.

1 mal nur Verhornung nachgewiesen werden konnte. Ist keines dieser Kriterien aufzufinden, so kann man in Fällen, in denen sich platten Zellen an Orten finden, wo man anders gestaltete Epithelien erwartet, nicht von einem Uebergang in Plattenepithelien reden, wiewohl es zweifellos von ächtem Plattenepithel mit allen Kriterien abstammende Epithel-Wucherungen giebt, die ihre charakteristischen Merkmale verloren haben. Dann mögen die Zellen ihrer Genese nach Plattenepithelien sein, zu erkennen sind sie aber nicht mehr als solche. Aber selbst, wenn man den Begriff ächte Metaplasie von Cylinderzellen in Plattenepithelien so einengt, so scheint doch das Vorkommen einer solchen an Oberflächen-Epithelien, welche ento- oder mesodermale Hohlräume auskleiden, gesichert zu sein. Anders liegt es mit der Metaplasie von ächten Drüsenzellen in Plattenepithelien; mit Sicherheit scheint mir eine solche bisher nicht nachgewiesen zu sein und auch mein Fall kann nicht so gedeutet werden. Wenn ich zwischen ächten Drüsenzellen und Oberflächen-Epithel einen Unterschied mache, so geschieht dies, weil wir in den die Drüse zusammensetzenden Zellen doch wohl höher differenzierte Entwicklungsstufen der Epithelien zu sehen haben. Diese müssen nach dem Prinzip der Arbeitstheilung bei gesteigerter funktioneller Leistungsfähigkeit andere Qualitäten eingebüsst haben, die niedrig differenzierte Zellen noch besitzen. Je höher differenziert z. B. eine Zelle, desto geringer ist ihre Regenerations-Fähigkeit. Eine ausgebildete Nervenzelle hat diese Qualität wohl am stärksten eingebüsst. Wie mit der Regeneration, so sieht es auch mit der Fähigkeit zu metaplasiren, denn auch hier kommt es, wie Ribbert ausführt, zuerst zur Rückbildung, z. B. in Folge lange darniederliegender Function; es entstehen dann zuerst Uebergangsbilder einer Zellform in eine andere, und von diesen aus entwickelt sich das neue, anders geartete Epithel, z. B. Plattenepithel. Je niedriger eine Zelle differenziert ist, so können wir es uns vorstellen, um so mehr sich gleichsam die Wage haltende Qualitäten hat sie von der Mutterzelle behalten, und um so leichter wird sie der Ausbildung einer unter normalen Umständen in ihr schlummernden Function fähig sein. Die Art der Function aber bedingt die äussere Gestalt, und deshalb muss mit dem Einseitigwerden der funktionellen Leistung auch die Gestalt sich

heraus differenzieren. Wenn wir auch nicht wissen, welche Bedeutung der Bildung von Riffelzellen zukommt, so scheint es doch plausibel, darin einen Ausdruck der Anpassung an diejenigen äusseren Einwirkungen zu sehen, die insbesondere und in der Norm fast ausschliesslich die Oberfläche des Körpers treffen. Man könnte sich vorstellen, dass Zelleisten ausgebildet werden, wenn von dem ganzen epithelialen System eine grössere Widerstandskraft, Schutz gegen Stoss, Druck oder Zerrung beansprucht wird. Umgekehrt scheint doch auch im Allgemeinen mit dem Verlorengehen differenter morphologischer Structur ein Nachlassen der Function verbunden zu sein, was für die Tumorelehre nicht ohne Bedeutung erscheint. Ist es das Ausbleiben der Function, welches in krankhaften Fällen zu einer Rückbildung führen kann, so muss zur Entstehung von Metaplasie noch ein bestimmtes Etwas hinzukommen, das die unentwickelte Qualität zur Entfaltung bringt und dadurch die Form bestimmt.

Wenn wir eine Eintheilung epithelialer Verbände mehr nach ihrer functionellen Leistung, als nach der äusseren Gestalt zulassen, so erscheint eine Unterscheidung ächter Drüsenzellen von Oberflächen-Epithelien, selbst wenn sich die beiden für die heutigen Methoden nicht wesentlich von einander unterscheiden, gerechtfertigt, und wenn einmal eine ächte Metaplasie in dem oben ausgeführten Sinne von Drüsenzellen mit bestimmter secernirender Function in ächte Plattenepithelien beschrieben würde, so hätten wir darin allerdings eine metaplastische Leistung zu sehen, die weiter ginge, als wir nach den bisherigen Beobachtungen anzunehmen berechtigt sind.

Bei den Uterindrüsen würde uns eine solche Metaplasie noch nicht allzu auffällig erscheinen. Denn diese Gebilde entstehen einmal erst im extra-uterinen Leben, sind also ontogenetisch ganz jung, und zweitens ist ihre Function weniger die ächter Drüsen; sie stellen vielmehr verborgene und geschützt liegende Schleimhautfalten dar, von denen aus, bei Zerstörung der Uterusmucosa nach der Geburt, die Regeneration sich einstellt. Nach dem oben Ausgeführten dürften wir ihnen also a priori eine metaplastische Fähigkeit zuschreiben; beobachtet ist sie m. W. bisher nicht.