

XVII.

**Ueber einen Fall von Doppel-Carcinom der
Gallenblase, zugleich ein Beitrag zur Meta-
plasie-Frage.**

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut des Allgem. Krankenhauses
Hamburg-Eppendorf, Prosector Dr. Eug. Fränkel.)

Von

Dr. J. G. Mönckeberg.

(Hierzu Tafel X.)

Im Laufe des letzten Jahres ist die Metaplasie-Frage wieder Anlass zu mehreren Publicationen geworden, die völlig unabhängig von einander, nach verschiedenen Richtungen, sei es durch Experimente am Thier, sei es auf Grund der reichen Erfahrung des Autors, Licht in dieses viel umstrittene Gebiet werfen sollen. Nachdem die Zahl der casuistischen Mittheilungen von Metaplasie an den verschiedensten Stellen des Organismus beträchtlich angewachsen war, hat Lubarsch¹ an der Hand dieses Materials und zahlreicher eigener Beobachtungen die eine strittige Hauptfrage, die nach dem bisherigen Nachweis von ächter Metaplasie, kritisch beleuchtet und positiv beantwortet. Lubarsch hat ausserdem die alte, von Virchow zuerst gegebene Definition der Metaplasie erweitert und getrennt von dem, was im Laufe der Zeit durch verschiedene Autoren dem Virchow'schen Sinne beigefügt oder als Ersatz für ihn aufgestellt worden war. Für ihn ist der Beweis des Vorkommens ächter Metaplasie erbracht worden.

Zu einem entgegengesetzten Resultat kommt Eichholz² in seiner experimentellen Arbeit, die von der medicinischen Fakultät der Universität Königsberg preisgekrönt wurde. Eichholz hat durch Transplantationen an Thieren hauptsächlich die Epithel-Metaplasie-Frage zu lösen unternommen. Er hat bei seinen Versuchen, denen man den Vorwurf der Einseitigkeit nicht ersparen kann, stets negativen Erfolg gehabt und kommt daher zur Ansicht, dass Epithel-Metaplasie nur in allerseltesten Fällen zu Stande käme, ja, dass eine Metaplasie zwischen Platten- und Cylinderepithel überhaupt unmöglich sei. Für die bisher ver-

Fig. 1

Latex

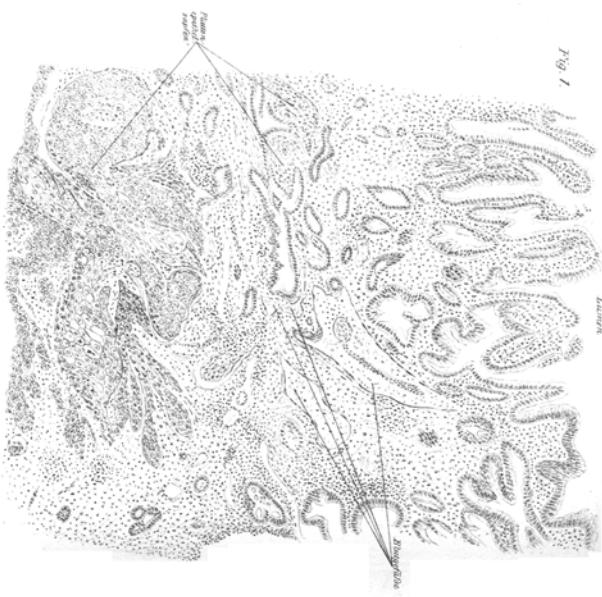


Fig. 4

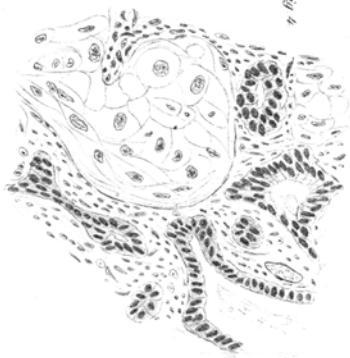


Fig. 3

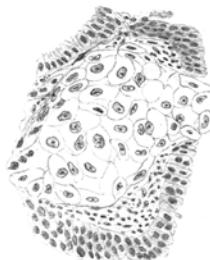
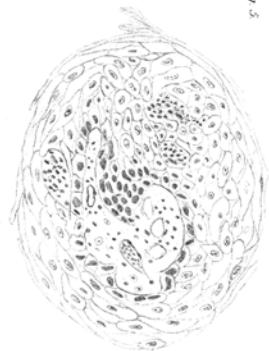


Fig. 5



öffentlichten Fälle dieser Art findet er eine Erklärung, auf die er bei einem seiner Experimente gekommen ist. Da er nebmlich einmal nach Verpflanzung und Einnähung der Harnblase auf die vordere Bauchwand ein Ueberwuchern der Epidermis auf die Blase von den Rändern her beobachtet hat, glaubt er annehmen zu müssen, dass die Autoren der casuistischen Beiträge zu wenig kritisch vorgegangen sind. Nach ihm lassen sich die meisten bisher publicirten Fälle von Metaplasie viel einfacher durch Hinüberwuchern einer benachbarten anderen Epithelart erklären. Einige Fälle, bei denen diese Erklärung auch ihm als zu weit hergeholt erscheint, bringt er unter als „versprengte, embryonale Keime“, und nur für eine ganz geringe Anzahl von Fällen, die eine Umwandlung von Uebergangs- in Plattenepithel zeigen, lässt er die Metaplasie als Erklärung gelten. Er glaubt, wie er im Resumée des zweiten Theils seiner Arbeit schreibt, durch seine Experimente und Kranken-Beobachtungen bewiesen zu haben, dass Cylinderepithel niemals auf metaplastischem Wege in Epidermis übergehen könne.

Betrachtet man nun die Experimente von Eichholz und fragt man sich an der Hand der „Alloplasie-Eintheilung von Lubarsch, was sie beweisen oder welche Veränderungen am Epithel durch die vorgenommenen Verpflanzungen zu erwarten standen, so muss man ohne Weiteres constatiren, dass keine grosse Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer wahren Metaplasie von vornherein vorhanden war, dass man vielmehr eher kataplastische Vorgänge an den Zellen erwarten durfte. Und zwar aus folgenden Gründen.

Eine einfache Verlagerung von Epithel innerer Oberflächen nach Aussen oder umgekehrt wird überhaupt nur in den allerwenigsten Fällen (z. B. bei langwierigen Uterus-Prolapsen, als Erklärung für Epithel-Metaplasie herangezogen, und auch bei diesen ist die Verlagerung als solche wahrscheinlich nicht als *Causa movens* zu betrachten. Dass einfache Verpflanzungen in der Regel nicht zum Zustandekommen von Metaplasie ausreichen, geht schon daraus hervor, dass die so oft zur Hülfe genommenen versprengten embryonalen Keime, wie Cylinderepithel-Inseln im Oesophagus und Epidermis im Rectum, auch unter Verhältnissen, die ihrer ursprünglichen Bestimmung geradezu entgegengesetzt

erscheinen, nach Angabe der Autoren Jahrzehnte lang derartig ihre Structur und ihren Gewebs-Charakter behalten, dass sie noch spät grossen Geschwülsten als Ausgangspunkt dienen und ihnen ihren specifischen Charakter aufzudrücken vermögen. Und wenn diese doch meist recht kleinen Keime keine Neigung zeigen, sich die Structur ihrer Umgebung zu eignen zu machen oder ihren Tochterzellen die Fähigkeit zu metaplastischen Veränderungen mit auf den Weg zu geben, wie viel weniger wird man da von grossen Gewebsstücken oder gar ganzen Organen, die operativ unter and're Bedingungen versetzt sind, innerhalb weniger Monate eine Metaplasie erwarten dürfen! Dagegen ist wohl vorauszusehen, dass nach derartigen Transplantationen, wie Eichholz sie vorgenommen hat, die Zellen in nicht allzu langer Zeit an Specifität einbüssen, sich histologisch und functionell accommodiren, sich entdifferenziren oder zu Grunde gehen. All diese Vorgänge hat denn auch Eichholz an den untersuchten Gewebsstücken in grösserer oder geringerer Ausdehnung je nach Gewebs-Charakter und Art der Verpflanzung constatiren können. So beweisen also die Eichholz'schen Versuche, dass verpflanzte Gewebe selbst nach einigen Monaten noch keine Tendenz zeigen, den Gewebs-Charakter ihrer Umgebung anzunehmen und bilden so einen dankenswerthen Beitrag zum Problem der Metaplasie-Entstehung. Sie beweisen aber durchaus nicht, wie der Autor am Schluss des zweiten Theils seiner Arbeit schreibt, dass „Cylinderepithel aus sich heraus nicht Epidermis bilden kann“.

Dieses experimentell zu beweisen, ist wohl ebenso schwer wie das Gegentheil. Denn, bleibt man bei Virchow's Definition der Metaplasie, also „der Persistenz der Zellen bei Veränderung des Gewebs-Charakters“, so müsste man dazu ja nachweisen, dass die Zellen von veränderter Specifität identisch sind mit den ursprünglichen, d. h. man müsste den ganzen Vorgang unter dem Mikroskop controlliren, um ein Tochter-Verhältniss zwischen beiden Zellarten sicher ausschliessen zu können. Stellt man sich aber auf den Standpunkt der nicht so eng begrenzten Definition von Lubarsch, der auch den Ersatz bestimmt differenzirter Zellen durch andersartige, ebenfalls specifische, vom gleichartigen Gewebe gebildete Zellen zulässt, so könnte man vielleicht schon eher durch Experimente zu einem

positiven Resultate gelangen. Doch erwachsen dabei vorläufig noch grosse Schwierigkeiten. Um die Bedingungen experimentell herstellen zu können, die nach der Ansicht der Autoren zur Metaplasie führen, also vornehmlich chronische Entzündungen mit gleichzeitiger Concrement-Bildung, muss man zunächst noch recht viel weitgehendere Kenntnisse über die Ursachen derartiger Vorgänge sammeln, als wir sie bisher besitzen. Ferner wird es nicht genügen, die Beobachtungszeit auf eine Anzahl von Monaten zu beschränken, da in allen Krankengeschichten von metaplastischen Vorgängen eine sehr viel längere Krankheitsdauer angegeben wird. Dass schliesslich auch nicht künstlich eingebrachte Fremdkörper die gleiche Wirkung haben, wie ganz allmählich gebildete Concremente, geht aus den Versuchen von Lubarsch (an der Harn- und Gallenblase) hervor.

Sieht man also von dem experimentellen Beweise der Metaplasie vorläufig ab, so kommt man durch das Exclusions-Verfahren, das Eichholz bei der Sichtung der Literatur eingeschlagen hat, sicher am weitesten. Eichholz lässt nur die Fälle als Metaplasie gelten, in denen er weder ein' Hinüberwuchern, noch eine Keim-Versprengung als Erklärung heranziehen kann. Da er aber keine Grenzen für die Möglichkeit des Vorkommens versprengter embryonaler Keime kennt und auch die des Hinüberwucherns sehr weit zieht, so kommt er zu dem oben erwähnten negativen Resultate. Wie ich glaube, mit Unrecht.

Denn nach meiner Ansicht ist eine ganze Reihe von Fällen aus der Literatur weder durch Keimversprengung noch gar durch Hinüberwuchern von andern Epithelien zu erklären. Hierher gehört das Vorkommen von Plattenepithel in „den Domänen des Cylinderepithels“, im Darmrohr und seinen Adnexen, und speciell in der Gallenblase. Denn diese entsteht embryonal bekanntlich durch „eine Ausstülpung des rechten primitiven Leberschlauches, der seinerseits aus dem Duodenum in das ventrale Darmgekröse hineingewachsen ist“ (Hertwig⁴). Sie gehört also so recht eigentlich ins Gebiet des Cylinderepithels, und doch mehren sich mit jedem Jahre die Fälle vom Plattenepithel - Vorkommen in der Gallenblase. Ein Hinüberwuchern von Plattenepithel vom Oesophagus oder gar Anus her hält auch Eichholz zur Erklärung dieser Fälle für unwahrscheinlich. Er glaubt aber auf

Grund der Cohnheim'schen Theorie eine Keim-Versprengung annehmen zu müssen. Abgesehen davon, dass bisher mehr Beweise gegen als für diese Theorie vorliegen, — ich weise nur auf Virchow's Chondrom im Knochen (a. a. O.) hin —, muss man sich zunächst vergegenwärtigen, in welchen Grenzen die Verlagerung embryonaler Keime überhaupt beobachtet wird. Man findet versprengte Keime nur in der Nähe derjenigen Gewebsgebiete, zu denen sie gehören, bezw. in Geweben, die ihnen embryonal nahe waren, so Cylinderepithel-Inseln im Oesophagus, Epidermis im Rectum, Nebennieren-Keime in der Niere u. s. w. In keinem Stadium der embryonalen Entwicklung kommt Plattenepithel aber je in die Nachbarschaft der Gallenblase. Ich glaube daher mit Lubarsch, Deetz⁵ und Nehr-korn⁶ die Versprengung eines embryonalen Plattenepithel-Keimes in die Gallenblase ausschliessen zu dürfen. Eine Analogie hier anzunehmen mit den Dermoid-Cysten, „die sich (nach Eichholz) in die mannigfachsten Organe eingesprengt finden“, erscheint mir auch nicht richtig, da man bei einer genaueren Durchsicht der Organe, in denen sie sich finden, ebenfalls nur solche verzeichnet sieht, die embryonal auch in der Nähe von Dermoiden gelegen haben. Ausserdem ist aber auch nicht anzunehmen, dass die in der Literatur mitgetheilten Fälle von Cancroid der Gallenblase sich aus einer Dermoid- oder Epidermoid-Cyste in der Gallenblasen-Wand entwickelt haben, da dafür durchaus keine Anhaltspunkte vorliegen.

Ein Grund, der Eichholz veranlasste, für die Entstehung der Gallenblasen-Cancroide lieber eine Keim-Versprengung als eine Metaplasie anzunehmen, ist schliesslich nach der Abfassung seiner Arbeit aus der Welt geschafft worden. Er schreibt nehmlich selbst: „Solange aber, als noch der Beweis fehlt, dass sich geschichtetes Plattenepithel in der Gallenblase ohne Tumorbildung findet, möchte ich an der Annahme festhalten, dass Plattenepithel-Carcinome dieses Organs aus hierhin versprengten Keimen hervorgegangen sind.“ Nun hat aber Lubarsch in seiner Metaplasie-Arbeit einen Fall erwähnt, wo er bei chronischer Cholelithiasis anatomisch eine Insel von verhorndem Plattenepithel nachgewiesen hat. Mit diesem Befunde von Plattenepithel in der Gallenblase ohne Tumorbildung fällt also ein wesentlicher Stütz-pfeiler der Eichholz'schen Deduction.

Bei der Untersuchung von Gallenblasen auf Epithel-Metaplasie hin hat Deetz nicht das gleiche Glück wie Lubarsch gehabt. Deetz konnte kein Mal Plattenepithel ohne Tumor-Entwicklung nachweisen, obwohl er 300 Fälle nach jeder Richtung hin gründlich durchforschte. Dieser Misserfolg liegt einerseits daran, dass ja überhaupt das Vorkommen ein äusserst seltenes sein muss, andererseits aber scheint mir von Wichtigkeit, dass Deetz, wie er selbst angiebt, keine Auswahl des Materials bei seinen Untersuchungen getroffen hat. Metaplasie war aber nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse nur in Fällen von chronischen Entzündungs-Zuständen und bei gleichzeitiger Concrement-Bildung zu erwarten.

Daher scheiden aus dem Deetz'schen Material alle die Fälle aus, welche diese Bedingungen nicht erfüllen. Nach einer andern Richtung hin sind jedoch die Deetz'schen Untersuchungen von grosser Wichtigkeit. Sie sprechen nehmlich mit weit grösserer Berechtigung gegen das Vorkommen verlagerter Keime, als gegen das von Metaplasie in der Gallenblase, da man eher unter den 300 Fällen versprengte Keime erwarten durfte, insofern als diese doch mit pathologischen Veränderungen nicht in Zusammenhang gebracht zu werden brauchen.

Unter den von Deetz mitgetheilten Fällen von Cancroid in der Gallenblase beansprucht der eine, bei dem sich daneben noch ein Adenocarcinom, ausgehend vom Ductus choledochus, fand, besonderes Interesse. Mit diesem Deetz'schen Falle hat ein Befund, der im Anfang dieses Jahres im hiesigen Institut erhoben wurde, einige Aehnlichkeit. Ich lasse zunächst Auszüge aus Krankengeschichte und Sections-Protocoll, sowie die mikroskopische Beschreibung folgen.

Frau H., 77 Jahre alt, kam am 28. December 1901 in der chirurgischen Abtheilung des hiesigen Krankenhauses (Oberarzt Dr. Kümmell) zur Aufnahme. Aus der Anamnese ergiebt sich, dass die Patientin seit 4—6 Jahren an Schmerzen in der Gallenblasen-Gegend, die alle 6—8 Wochen eintraten, gelitten hat. Dabei ist nie Ikterus beobachtet worden. Der Urin war dunkel, am Stuhl ist nichts Besonderes wahrgenommen worden. Vor 14 Tagen bemerkte Patientin eine Geschwulst, die während der letzten Zeit nicht an Grösse zugenommen haben soll.

Status vom 28. December (Auszug): Rüstige Frau von mittlerem Ernährungszustand. Unter dem r. Rippenbogen fühlt man einen hühnerei-

grossen, derbhöckerigen, etwas verschieblichen Tumor, der sich von der Leber abgrenzen lässt und der Gallenblase anzugehören scheint. Abdomen weich, nirgends druckempfindlich.

Diagnose: Carcinoma vesicae felleae.

In der Annahme, dass es sich um ein vielleicht noch operables Carcinom handelt, wird die Laparatomie vorgeschlagen, angenommen und am 30. December 1901 in Chloroformnarkose ausgeführt. Nach Eröffnung der Bauchhöhle kommt die höckerig verdickte Gallenblase, die den r. Leberrand überragt, zum Vorschein. Der Tumor der Gallenblase geht auf die untere Leberfläche über. Trotzdem wird der Versuch der Exstirpation gemacht. Die Gallenblase wird abgetragen, das Peritoneum nach unten abgeschlossen.

Das durch die Operation gewonnene Präparat gelangte ins hiesige Pathologische Institut zwecks anatomischer Untersuchung. Leider war es bei der Operation so stark zerstückelt worden, dass eine genauere Orientirung nicht mehr möglich war. Es konnte nur constatirt werden, dass die Gallenblase einen intacten Serosa-Ueberzug besass, dass ferner etwa der 3. Theil (wahrscheinlich der Fundustheil) der Gallenblase normale Dicke der Wandung zeigte, und dass die übrigen zwei Dritteln eingenommen wurden von Tumor-Massen, die sich polypös gegen das Lumen vordrängten, zwischen sich kleine, gelbe, facettirte Steinchen trugen und auf ein mit exstipirtes Stück Leber übergegriffen hatten.

Mikroskopisch liess sich Folgendes constatiren. Da, wo die Wand makroskopisch normale Dicke zeigt, findet sich eine zottige Wucherung der Schleimhaut mit diffusen, bald stärkeren, bald schwächeren Rundzellen-Anhäufungen bei entzündlich infiltrirter Submucosa und normaler Muscularis und Serosa. Nach dem Tumor hin nimmt die Proliferation der Schleimhaut stark zu. Man sieht Quer-, Längs- und Schrägschnitte von zottigen Wucherungen, bekleidet mit hohem Cylinder-Epithel, ein gefäßreiches, bindegewebiges Stroma mit reichlichen Rundzellen enthaltend. Gleichzeitig beginnen die Drüsen der Wand in die Submucosa weiter vorzudringen, die Muscularis zu durchbrechen, bis man schliesslich das typische Bild eines infiltrirenden Adeno-carcinoms erhält. Betrachtet man aber andere Stellen des Tumors, so zeigt sich ein durchaus anderes Bild. Hier reichen Zapfen, Stränge und Nester von grossen Plattenepithelien, mit geringem Stroma zwischen sich, bis an das Lumen der Gallenblase, wo sie ebenfalls polypös vorgewuchert sind, so dass man hier in verschiedenen Richtungen getroffene Excrescenzen mit typischem geschichtetem, nach aussen verborntem Platten-

epithel und gefässreichem Stroma antrifft. Die Zapfen und Stränge enthalten vielfach Hornkugeln, in ihnen sind Riffzellen in grosser Anzahl nachweisbar; die Ernst'sche Horn-Reaction fiel durchaus positiv aus. Daher ist die Diagnose auf Cancroid an dieser Stelle berechtigt.

An einzelnen Stellen lassen sich an der Oberfläche des Tumors zum Lumen hin Lagen von 10—11 Zellschichten nachweisen; von diesen sind die unteren Zellen mehr cubisch und sitzen einer gerade verlaufenden Bindegewebslage auf. Zum Lumen hin verändern die folgenden Zellschichten in typischer Weise derart ihre Gestalt, dass zunächst polygonale und stachelförmige, dann mehr und mehr abgeplattete Zellen folgen, bis schliesslich ein nur mit schwach gefärbten Kernen versehenes Stratum corneum folgt. An vielen Punkten sind deutliche Intercellular-Brücken nachweisbar, ausserdem zeigen die Zellen der oberflächlichen Schichten vielfach Keratohyalin-Tropfen, die durch die Ernst'sche Reaction markant hervortreten. — Ob diese Stellen, die stets nur sehr klein sind und seitlich in Tumor-Massen übergehen, als Reste eines metaplastisch veränderten Gallenblasen-Epithels anzusehen sind, lässt sich nicht beweisen, doch hat diese Annahme viel für sich, da sich sonst nirgendwo ein annehmbarer Ausgangspunkt für das Cancroid finden liess.

Einen sehr eigenartigen Anblick bieten schliesslich die Stellen dar, wo Adeno-Carcinom und Cancroid sich berühren. Hier hat ein Ineinandergreifen beider Tumoren in der Weise stattgefunden, dass man einerseits mitten in einem erweiterten Drüs-Lumen typische Cancroidperlen und andererseits in Haufen grosser, platter Zellen comprimirte Schläuche des Adeno-Carcinoms antrifft. An der Oberfläche zum Lumen hin sieht man hier in den vorher beschriebenen, mit Cylinderepithel auskleideten Zotten Plattenepithel-Nester mit Ernst'scher Horn-Reaction.

In Figur 1 (Tafel X) sieht man eine Stelle, wo sich das Cancroid von links unten nach rechts und oben gegen die in die Tiefe gewucherten Drüsenschläuche vorschiebt. An einzelnen Punkten treffen dabei Plattenepithelien direct mit Drüsenzellen zusammen. Betrachtet man solche Stellen nun mit starker

Vergrösserung, so zeigen sich Zellformen, die weder als typische Platten-Epithelien, noch als Drüsenzellen angesprochen werden können. Es bleibt hier zweifelhaft, ob diese Formen als Uebergangsformen zwischen beiden Zelltypen aufzufassen oder ob sie etwa nach Lubarsch auf pseudo-metaplastischem Wege, d. h. durch Zerrung, Druck u. s. w. der auf einander stossenden verschiedenen Zellarten entstanden sind. Diese uncharakteristischen Zellen sind nur in geringer Zahl vorhanden; an andern Punkten, wo ebenfalls Cancroid und gewucherte Drüsen-Epithelien in innigem Connex stehen (Tafel X, Fig. 2 u. 3) finden sie sich nicht vor, so dass die Annahme einer Pseudometaplasie im Lubarsch'schen Sinne mir berechtigt erscheint.

In dem mit-exstirpirten Stück Leber lässt sich ein stattgehabtes Uebergreifen beider Tumor-Arten constatiren; doch überwiegt hier beträchtlich das Cancroid. Ein ineinandergraben beider Tumoren, wie es oben beschrieben wurde, hat hier nicht stattgefunden.

Da, wo nur Drüsen-Wucherungen nachzuweisen sind, finden sich in den oberflächlicheren Schichten Schläuche mit hohem Cylinderepithel und deutlichem, zum Theil erweiterten Lumen. Weiter in der Tiefe nimmt die Anordnung an Specifität ab, die Epithelien werden niedriger, stellenweise mehrschichtig, und schliesslich sieht man solide Stränge und mehr diffuse Infiltrationen, wie beim Carcinoma cylindro-cellulare. Nach diesem Befunde dürfte ein Adenoma malignum, an das die oberflächlicheren Partien erinnern, auszuschliessen sein.

Auf Grund dieses mikroskopischen Verhaltens des Tumors lautete die anatomische Diagnose: Cancroid und Adenocarcinom der Gallenblase.

Nachdem zunächst nach der Operation das Befinden der Patientin zufriedenstellend gewesen war, so dass am 5. Januar 1902 beim Verbandwechsel die in der Tiefe der Wunde sichtbaren Geschwulstknoten mittelst Congelation durch Methylchlorid zerstört werden konnten, trat bald ein zunehmender Kräfteverfall ein, und am 10. Januar erfolgte unter den Symptomen der Herzschwäche der Exitus letalis. Am 11. Januar wurde die Section gemacht und dabei Folgendes constatirt.

Auszug aus dem Sections-Protocoll No. 65/02. Leiche einer mageren, alten Frau. Im rechten Hypochondrium von der Mitte des Rippenbogens spitzwinklig gegen den Nabel hin gerichtete Operations-Wunde, die unten durch Nähte verschlossen ist, während sie direct unter dem Rippenbogen etwa Handteller weit klafft und austamponirt ist. Nach der Entfernung der Tampons sieht man graugelb gefärbtes, breiiges Lebergewebe zu Tage liegen. Im rechten Ventrikel des Herzens um den Fuss des vorderen Papillarmuskels gerippte graurothe Parietal-Thromben. In beiden Pulmonal-Arterien festsitzende graurothe Pfröpfe, die sich in die Verzweigungen fortsetzen. In der vorderen Magenwand einzelne linsengrosse, subseröse Knötchen von mässiger Härte. Die in der Operations-Wunde vorliegende Partie der Leber entspricht der Lage der exstirpirten Gallenblase. Die Leber zeigt hier eine etwa 2 cm ins Parenchym vordringende, weisse, weiche,nekrotische Oberflächen-Schicht. Im Ductus choledochus findet sich ein Kirschkern-grosser, facettirter Stein. Im Lobus quadratus ein erbsengrosser, weisslicher, central gelegener Knoten von stärkerer Consistenz, als das umgebende Leber-Parenchym. Aehnliche Knoten in zwei Drüsen aus der Hilus-Gegend. Pankreas mit einigen kleinen Fettnekrosen im Schwanz.

Nach dem bei der Section erhobenen Befunde war die Patientin also an einer Embolie beider Lungen-Arterien zu Grunde gegangen.

Das Ergebniss der Section erschien insofern für die anatomische Untersuchung und Klarstellung des Falles ein günstiges, als die kleinen subserösen Tumoren der Magenwand, sowie die im Lobus quadratus und den beiden Hilus-Lymphdrüsen gefundenen Knoten als Metastasen angesehen wurden. Leider ergab die mikroskopische Untersuchung dieser Theile, dass es sich in der Magenwand um Leyomyome und in der Leber um ein stark mit elastischen Fasern durchsetztes Fibrom (wahrscheinlich von der Glisson'schen Kapsel ausgehend) handelte. In den Lymphdrüsen dagegen fanden sich die erwarteten Metastasen, und diese boten einen sehr interessanten Befund dar.

Die grössere der beiden Drüsen ist, bis auf geringe Reste lymphatischen Gewebes, vollständig durchsetzt von Tumor-Massen, welche die Kapsel an einer Stelle durchbrochen haben und in das umgebende fettreiche Bindegewebe eingewuchert sind. Es finden sich beide Tumoren vertreten, doch beide scharf getrennt von einander. Während die drüsigen Metastasen nur die äussersten Randsinus occupirt und an der erwähnten Stelle die Kapsel durchbrochen haben, nehmen Cancroid-Massen den ganzen übrigen Theil der Drüse ein. Zwischen beiden Geschwulst-

Metastasen findet sich das einzig erhaltene lymphatische Gewebe in Gestalt eines schmalen Streifens. Eine zweite makroskopisch übersehene Drüse zeigt nur Drüsengeschwulst. Außerdem findet sich in diesen Präparaten ein kleiner Theil des Pankreas mitgetroffen, das durchaus normale Verhältnisse darbietet.

In der kleineren Drüse, die makroskopisch als Metastase imponierte, finden sich ebenfalls beide Geschwulst-Arten, hier jedoch in ganz anderer Anordnung. Die Mitte der Drüse wird vom Adeno-Carcinom eingenommen, während die Randsinus von Cancroid durchsetzt sind. Stellenweise ist auch hier eine scharfe Trennung beider Geschwulst-Arten vorhanden. Doch sieht man an einzelnen Punkten Bilder, die dem Zusammentreffen beider Tumoren in der Gallenblase ähneln.

Bei der Beurtheilung dieses Falles kommen zwei Auffassungen in Betracht, die wohl gegen einander abzuwägen sind. Man muss sich entweder vorstellen, dass das Cancroid aus einer durch Metaplasie entstandenen Plattenepithel-Insel in der Gallenblasen-Schleimhaut entstanden ist, oder dass es erst secundär aus dem Adenocarcinom sich gebildet hat. Die erste Annahme wird von den Autoren der 11¹⁾ bisher publicirten Fälle von Cancroid in der Gallenblase in Anspruch genommen, während die zweite von Emanuel²⁾ für einen Fall von Cancroid neben Drüsengeschwulst im Uteruskörper als Erklärung herangezogen wird.

Da in unserem Falle weder die eine, noch die andere mit Sicherheit auszuschliessen ist, fragt es sich nur, welche Auffassung die grössere Wahrscheinlichkeit und Berechtigung für sich hat.

Der beschriebene Befund von geschichtetem und z. Th. verhorntem Plattenepithel am Lumen der Gallenblase, sowie die Plattenepithel-Zotten, von denen in Taf. X Fig. 5 ein Querschnitt abgebildet ist, machen die Annahme einer primären Metaplasie zwar wahrscheinlich, doch können sie eben auch erst secundär dort hin gelangt sein. Die einzelnen nicht charakteristischen Zellformen sprechen dagegen eher für eine Tumor-Metaplasie. Da diese Zellen aber, wie gesagt, selten sind und sich nicht überall

¹⁾ Weber, Rhein, Nehrkorn je 1 Fall, Ohloff, Pollack je 2 Fälle, Deetz 4 Fälle. Nähere Literatur-Angaben finden sich bei Deetz und Pollack.

an den Punkten finden, wo innige Berührungen zwischen beiden Tumor-Arten eingetreten sind, halte ich mich für berechtigt, diese Zellformen für pseudo-metaplastische Gebilde anzusehen. Sowohl Emanuel, wie Pollack⁸, der in der Lungen-Metastase eines Cylinderepithel-Krebses des Magens Plattenepithel-Inseln mit Intercellular-Brücken nachweisen konnte, betonen ausdrücklich allmähliche Uebergänge zwischen der platten und cylindrischen Zellform gesehen zu haben. Die erwähnten atypischen Zellen in meinen Präparaten sind dagegen regellos zwischen typische Formen eingesprengt.

Ferner scheint mir aber noch zweierlei von wesentlicher Bedeutung bei der Beurtheilung dieses Falles zu sein. Das ist zunächst die räumliche Trennung beider Geschwulst-Arten in der Gallenblase. Wie ich beschrieben habe, finden sich in ausgedehnten Theilen der Geschwulst nur Drüsen-Wucherungen, während an anderen Stellen nur Cancroid-Massen vorhanden sind. Nur da, wo beide Tumoren zusammenstossen, findet eine Vermengung der verschiedenartigen Stränge, Zapfen und Schläuche statt. Und gerade auch bei den erwähnten Bildern, wo man innerhalb eines erweiterten Drüsenschlauches Plattenepithelien sieht, erhält man den Eindruck, als ob diese Cancroidzapfen von Aussen in das Lumen eingebrochen und nicht etwa von den Drüsen-Epithelien auf metaplastischem Wege erzeugt sind. Wollte man annehmen, dass das Cancroid erst secundär aus dem Adeno-Carcinom entstanden wäre, so ist gar nicht einzusehen, warum nicht überall in der Geschwulst die gleichen oder doch ähnliche Verhältnisse vorliegen. Andererseits, — und das ist der zweite Punkt, der mir bedeutungsvoll erscheint —, spricht das Verhalten der Metastasen auch für ein „zufälliges Zusammentreffen zweier verschiedenartiger Tumoren“. In der Leber fanden wir beide Zell-Arten getrennt, in der grösseren Drüse ebenfalls, in der kleineren waren nur an wenigen Stellen Berührungspunkte zwischen ihnen zu constatiren, und in der ganz kleinen (erst mikroskopisch gefundenen) Drüse sahen wir eine reine Adeno-Carcinom-Metastase. Dieser Befund erfüllt die eine Bedingung, die Billroth für die Diagnose doppelter maligner Tumoren aufgestellt hat: „Jeder Tumor muss seine eigenen Metastasen machen.“ Von den beiden anderen Billroth'schen

Forderungen erledigt sich die eine ohne Weiteres: die anatomische Structur beider Tumoren ist durchaus verschieden. Dagegen muss die letzte, die histogenetische Ableitung von verschiedenem Mutterboden, in suspenso bleiben, wobei zu bedenken ist, dass Billroth bei seinen Forderungen den Ansgang zweier Tumoren von ein und demselben Organ nicht vorausgesehen hat.

Auf Grund dieser Betrachtung halte ich die Annahme einer doppelten Tumor-Bildung für die wahrscheinlichere.

Der beschriebene Fall reiht sich insofern eng an den vorher erwähnten von Deetz an, als sich in beiden Fällen zwei verschiedene Tumoren auf verhältnissmässig kleinem Gebiet zusammen finden. Deetz sagt aber ausdrücklich, dass er nirgends Berührungs punkte zwischen beiden Geschwulsten gesehen hat, dass vielmehr immer noch zarte Stränge des Stroma zwischen den Zellhaufen des Cancroids und denen des Adeno-Carcinoms nachzuweisen waren.

Da nach Angabe der Patientin in meinem Falle die Beschwerden seit etwa 6 Jahren bestanden, wird die vorher gemachte Angabe, dass es sich bei den metaplastischen Vorgängen stets um langwierige Prozesse handelt, bestätigt. Ausserdem fanden sich, wie gesagt, sowohl bei der Operation in der Gallenblase, als auch bei der Section im Ductus choledochus Concremente, so dass auch die von den Autoren herangezogene zweite Bedingung zur Metaplasie erfüllt ist. Der Befund von mehrschichtigem, verhornten Plattenepithel an verschiedenen Stellen der Auskleidung der Gallenblase macht ferner die Eichholz'sche Annahme von Keim-Versprengung recht unwahrscheinlich, ganz abgesehen von den vorher erwähnten Gegengründen, die nach meiner Ansicht überhaupt versprengte Plattenepithel-Keime in der Gallenblase ausschliessen. Die chronischen Entzündungsreize haben zur Concrement-Bildung geführt und mit dieser zusammen eine partielle Umwandlung des Cylinderepithels in Plattenepithel hervorgerufen; auf dem Boden dieser Prozesse ist es dann zur doppelten Tumor-Bildung gekommen.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Chef, Herrn Dr. Eugen Fränkel, auch an dieser Stelle meinen Dank für die Unterstützung bei der Arbeit auszusprechen.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. X.

- Fig. 1. Stelle aus dem Ineinandergreifen beider Tumoren, oberflächlich Adeno-Carcinom, in der Tiefe Cancroid. Gezeichnet unter Verschieben bei Leitz 3, Ocul. 1.
- Fig. 2. Plattenepithel-Zapfen in einem Drüsenschlauch. Gezeichnet bei Leitz 7, Ocul. 1.
- Fig. 3. Partie aus einer Cylinderepithel-Zotte mit Cancroid, das an einer Stelle bis an die Oberfläche reicht. Gezeichnet bei Leitz 7, Oc. 1.
- Fig. 4. Stelle aus den tieferen Schichten der Gallenblasen-Wand mit Adeno-Carcinom und Cancroid. Gezeichnet bei Leitz 7, Ocul. 1.
- Fig. 5. Schräger Querschnitt durch eine Zotte mit mehrschichtigem, verhorndem Plattenepithel. Gezeichnet bei Leitz 5, Ocul. 1.

Literatur.

1. Lubarsch: Die Metaplasie-Frage und ihre Bedeutung für die Geschwulstlehre. Arbeiten aus der Pathologisch-anatom. Abtheilung des kgl. hygien. Instituts zu Posen. 1901.
2. Eichholz: Experimentelle Untersuchungen über Epithel-Metaplasie. Arch. für klin. Chirurgie. Bd. 65, Heft 4. 1902.
3. Virchow, Ueber Metaplasie. Dieses Archiv, Bd. 97.
4. O. Hertwig: Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte. 5. Auflage. Jena 1896.
5. Deetz: Vier weitere Fälle von Plattenepithel-Krebs der Gallenblase. Dieses Archiv, Bd. 164.
6. Nehrkorn: Plattenepithel-Krebs der Gallenblase mit verhornden Lymphdrüsen-Metastasen. Dieses Archiv, Bd. 154.
7. Emanuel: Drüsencarzinose und Hornkrebs im Uteruskörper. Zeitschr. für Geburtshilfe und Gynäkologie. Bd. 46, Heft 3.
8. Pollack: Arbeiten aus der Pathologisch-anatomischen Abtheilung des kgl. hygien. Instituts zu Posen. 1901.

XVIII.

Weitere kritische Ausführungen zum gegenwärtigen Stand der Plasmazellen-Frage.

Dazu ein Anhang:

Die Histogenese des Tuberkels betreffend.

Von

Dr. A. Pappenheim, Hamburg.

Meine Abhandlung über Plasmazellen in diesem Archiv 165/166 gipfelt in folgenden Leitsätzen: