

Moskauer Universität, wie uns unser hochgeehrter Chef, Prof. Dr. M. N. Nikiforoff liebenswürdigst mitgeteilt hat, wurden bei verhältnismäßig geringem Sektionsmaterial schon drei Fälle der Petrifikation der Herzmuskelfasern beobachtet.

Literatur.

Schwalbe, E., Die Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere, III. T. 1910. — Konstantinowitsch, Ein seltener Fall von Herzmißbildung. Prager med. Wschr. 1906, Nr. 49. — Martin, H., Note sur le premier développement des artères coronaires cardiaques chez l'embryon du lapin; Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de Biologie, 10. Série, Tome I 1894. — Derselbe, Recherches anatomiques et embryologiques sur les artères coronaires du coeur chez les Vertébrés, Paris 1894. — Hedingen, Über Herzverkalkung. Verh. d. D. Path. Ges. II. Tagung 1907. — Wiechert, Über einen Fall von Paratyphus B. mit Herzverkalkung. I.-Diss. Marburg 1907.

XVI.

Beiträge zur Frage der Epithelmetaplasie.

(Aus dem Patholog. Institut der Universität Berlin.)

Von

Dr. R. Kawamura, Tokio.

(Hierzu Tafel IX.)

Von dem Zeitpunkte ab, da Virchow die Frage der Metaplasie behandelt hatte, ist diese eine immer wiederkehrende noch nicht gelöste Streitfrage geblieben.

Ich will hier auf die Metaplasiefrage im allgemeinen nicht eingehen, sondern mich hauptsächlich mit der Epithelmetaplasie beschäftigen und die Frage stellen: kann eigentlich ein Ersatz oder eine Umwandlung einer spezifisch differenzierten Epithelart in eine andersartig spezifisch differenzierte stattfinden?

Entwicklungsgeschichtlich ist das Ektoderm mit dem Endoderm oralwärts von der Plica glosso-pharyngea, analwärts von den Columnae anales begrenzt. Die Grenze zwischen dem Ektoderm und Mesoderm ist an dem durch das Hymen begrenzten Orificium vaginae einerseits und dem Orificium urethrae externum andererseits angelegt. Normalerweise ist ein jedes der drei Keimblätter in bestimmter Richtung differenziert: 1. das Ektoderm in: Epidermis mit verhorntem Plattenepithel, nicht verhorntes Plattenepithel, Zylinderepithel, Flimmerepithel (Ependymzellen) und spezifisches Drüsenepithel; 2. das Endoderm weist auf: Zylinderepithel, geschichtetes Flimmerepithel, Plattenepithel und Drüsenepithel; 3. das Mesoderm desgleichen.

Dieses ist die feststehende, bestimmte epitheliale Differenzierung jedes Blattes. Innere und äußere Ursachen jedoch können viele Generationen hindurch Veränderungen bewirken. Man nehme als Beispiel das Schleimhautepithel des Magens bei der Echidna (Ameisenigel), Bradypus (Faultier), Halmaturus (Känguruh) (Leydig) und Manis (Schuppentier) (Posner). Außerdem tragen bei den Wiederkäuern alle dem Labmagen voranliegenden Höhlungen ein geschichtetes, ziemlich stark verhorntes Plattenepithel, und erst im Labmagen selbst tritt das Zylinderepithel auf. Ebenso trägt die Kardialhälfte des Magens der Nager, sowie der Pferde — vielleicht überall dort, wo sich eine Teilung in eine Portio cardiaca und eine Portio pylorica ausspricht — die erstere das Epithel des Schlundes und die letztere das Zylinderepithel (Leydig). Bei einigen Tieren ist die Mundschleimhaut normaliter an bestimmten Stellen mit Hornepithel, sogar mit Haaren bedeckt. An der Trachealschleimhaut ist die Epidermisierung zuerst von Haycroft und Carlier an der Katze nachgewiesen, später durch Derbe bestätigt worden.

Was die Befunde beim Menschen anbetrifft, so finden sich auch hier gelegentlich solche Heterotopien. Stoe hr und Barab an haben auf die Plattenepithelinseln der Trachealschleimhaut hingewiesen. R. Meyer fand im Zervikalkanal, Friedländer im Uterus von Kindern Plattenepithelien. Meyer hat weiter in dem zurückbleibenden Wolffschen Gange einer Erwachsenen außer Zylinderepithel auch Plattenepithelauskleidung konstatiert. In einem bestimmten Stadium der Entwicklung ist auch in der Prostata Plattenepithel beobachtet worden.

Als pathologischer Prozeß ist das Vorkommen ein viel häufigeres. Das Epithel der Mundschleimhaut kann wie bei Psoriasis und bei Ichthyosis epidermisieren. Eine Verhornung des Epithels im Gebiete des Waldeyerschen Schlundringes schildert Siebenmann und schlägt statt Pharyngomycosis leptothrica als passende Benennung Hyperkeratosis lacunaris vor. Wyssokowitsch hat über Pharyngitis keratosa punctata berichtet. In der Nasenhöhle konnte das Auftreten von Plattenepithel an Stelle des Zylinderepithels bei der Ozaena (Schüchert) und bei Polypen (Büngner) nachgewiesen werden. Im Mittelohr kann die Epidermisierung — nach Lucae gelegentlich der Perlgeschwülste, — infolge eitriger Entzündung entstehen. In Kehlkopf und Trachea ist die Epidermisierung bei tuberkulösen Geschwüren (Kanthak, Griffini), syphilitischen Geschwüren (Kaufmann), seniler Säbelscheiden-trachea (Simmonds) usw. beobachtet. Marchand beschreibt eine ausgedehnte Verhornung des Blasenepithels bis zum Nierenbecken reichend, bei der Uretherotomia externa. Zeller fand bei chronischer Endometritis Epidermisierung der Uterusschleimhaut. Bei Atresia hymenalis ist an der Hinterfläche des Hymens Flimmerepithel beobachtet (Wechsberg). Münter beschreibt einen Fall von Rektumpolyp bei einem Kinde. An der Basis des Polypen saß Zylinderepithel, dann allmählicher Übergang in Plattenepithel und auf der Kuppe bestand Epidermisierung. Enderlen hat auf die Umwandlung des Plattenepithels in Zylinderepithel bei der Ectropia vesicae hingewiesen.

Neumann konstatierte, daß in der Ösophagusschleimhaut in einer bestimmten Periode der Entwicklung Flimmerepithel vorhanden war. Dieser Befund führte Schriddle zu seiner grundlegenden Arbeit über die Entwicklung des Ösophagusepithels. Er untersuchte eine große Anzahl menschlicher Embryonen und konnte feststellen, daß die endodermalen Zellen des Ösophagus nach fünf verschiedenen Richtungen hin sich differenzierten: Flimmerzellen, helle Zylinderzellen, polyedrisch gestaltete helle Zellen, mit Protoplasmafasern ausgestattete Faserzellen und endlich zylindrische Schleimzellen. Ferner fand er am Übergangsepithel der Harnwege Protoplasmafasern. Auf diese seine Befunde gestützt, betonte er, daß man unter den sogenannten Metaplasien zwei Formen unterscheiden muß: die erste, die echte Metaplasie, zeigt wirkliche Charakterveränderung, während die andere Form, die Prosoplasie, eine weitere Ausdifferenzierung nach der schon gegebenen Richtung darstellt. Nach ihm handelt es sich also bei der Verhornung des Übergangsepithels der Harnwege nicht um eine Metaplasie, sondern um die Entfaltung der einmal erworbenen Eigenschaft zur Verhornung, die Prosoplasie. Eine Charakterveränderung während des fötalen Lebens ist selbstverständlich keine Metaplasie, sondern die Differenzierung desselben, wie Borst hervorhob; aber die Ansicht, die Schriddle vertritt, wirft ein neues Licht auf dieses wichtige, noch immer strittige Gebiet. Der Gedanke, daß pathologische Prozesse bzw. Produkte von den physiologischen nicht der Qualität, sondern der Quantität nach abweichen, zeigt uns, welche wichtige Rolle für die Pathologie die Erforschung der physiologischen Seite spielt.

Ich wende mich nun der Gruppe der Neubildungen zu. Im Mittelohr ist das Cholesteatom als Folge der Epidermisierung der Schleimhaut bekannt, in der Nasenhöhle das Plattenepithelkarzinom oft beobachtet. Im Respirationstraktus ist im oberen Abschnitt, dem Larynx und dem oberen Teil der Trachea, die Pachydermie ein bekannter Befund, seit Virchow öfter veröffentlicht, während am unteren Abschnitt, der unteren Partie der Trachea, den Bronchien bis zum Lungenparenchym der Plattenepithelkrebs ziemlich häufig vorkommt. Ferner sind Fälle von Plattenepithelkrebs folgender Organe beschrieben: im Magen (Kaufmann, Borst, Pollack, Lubarsch und Calderara), der Gallenblase — nach Herxheimer sind 14 solcher Fälle publiziert — im Pankreas — bisher 3 Fälle bekannt — (Israel, Lewison,

Herxheimer). Ferner beschreibt Herxheimer einen Fall von Carcinoma cylindro-cellulare cancrionale des Zökum. Des weiteren ist ein Fall von Plattenepithelkrebs des Rektum publiziert (Bohm) und auch im Urogenitalsystem sein Vorkommen oft beobachtet. Die Majorität von Harnblasenkrebsen sind Plattenepithelkrebs; und endlich sind sie ab und zu im Nierenkelch und dem Corpus uteri beobachtet.

Nachdem erst vor kurzem Calderara in diesem Archiv die Frage, wie solche heterotope Bildungen zu erklären seien, erörtert hat, will ich hier nicht nochmals darauf eingehen, sondern ich wende mich der Besprechung der experimentellen Forschungen, welche schon wiederholt zur Klärung der Frage angenommen wurden, zu.

Eichholz' Experimente waren folgendermaßen: er zog die Schleimhäute der Mundhöhle und die der Harnblase durch die Operationswunde heraus und nähte sie mit den Wundrändern zusammen, um die Verhornung an ihnen beobachten zu können; das gleiche Verfahren übertrug er auf den Dünndarm, um zu sehen, ob das Zylinderepithel der Schleimhaut durch Plattenepithel ersetzt werden könne. Da er am Übergangsepithel eine Metaplasie nicht mit Sicherheit wahrnehmen konnte, hielt er für das Wahrscheinlichste ein Hinüberwuchern der Epidermis an die betreffende Stelle. Bezüglich einer Umwandlung des Zylinderepithels am Darm erhielt er ganz negative Resultate. Er zog daraus den Schluß, daß von einer Epithelumwandlung an den normalerweise zylinderepitheltragenden Organen keine Rede sein könne, sondern daß die Befunde lediglich durch ein Hineinwachsen des andern Epithels resp. eines versprengten Keimes in die Umgebung erklärt werden könne.

Lubarsch gelang es, eine inselförmige Metaplasie in der Harnblase eines Kaninchens zu erzeugen; er hatte sie lädiert und, um die Heilung zu verzögern, chronisch gereizt, sodann Gallensteine vom Menschen sowie Kirschsteine in die Harnblase eingeführt.

Fütterer ferner ist es gelungen, im Magen von Kaninchen Plattenepithelien zu erzeugen. Seine Versuche erstreckten sich auf ein Material von 94 Kaninchen. Unter den sorgsamsten Kautelen schnitt er aus dem Magen ein Stück Schleimhaut aus, brachte den operierten Tieren eine verdünnte Pyrogallussäurelösung in die Blutbahn ein, um das Hämoglobin zu zerstören und die Heilung verzögern zu lassen. Unter dieser ganzen Anzahl von Versuchen ergaben zwei Fälle positive Resultate. Der eine Fall betraf ein Tier, das bis 3 Wochen nach der Operation lebte, das andere 6 Wochen nach der Operation. In einem Nachtrag zu seiner Arbeit fügte er zu, daß er in zwei weiteren Fällen obiger Operationsreihe Epithelmetaplasie fand.

In Fischers Versuch wurde in Äther gelöstes Scharlachrot in die Brustdrüse des Kaninchens eingespritzt. Untersuchung zeigte das Zylinderepithel der Ausführungsgänge zugrunde gerichtet und Plattenepithel an dessen Stelle getreten.

Ein Gegenstück zu dem Befunde Fischers gibt Ribbert, wo aus der Epidermisdecke Talgdrüsen erzeugt wurden.

Münter schildert zwei Fälle von Anus praeternaturalis des Menschen, bei dem das die Wand der Kotfistel bildende Granulationsgewebe von der kontinuierlichen Epidermis bedeckt war. Manche tubuläre Drüsen senkten sich in die Tiefe, teils von Zylinderepithel, teils von Plattenepithel bedeckt. Beide Epithelsorten waren bei den verschiedenen Drüsen in wechselnder Menge vorhanden, gingen jedoch allmählich ineinander über.

So weit die experimentellen Ergebnisse. Wie aus der Arbeit Eichholz' hervorgeht, waren seine Experimente nicht einwandfrei und hatten nicht genügende Beweise für das Überwuchern der Epidermis erbracht. Außerdem ist nicht festgestellt, ob dadurch, daß die Schleimhaut der Luft ausgesetzt wurde, alle Bedingungen der Reizwirkung erfüllt waren, wenngleich man annehmen muß, daß diese Behandlung doch einen intensiven Reiz auf das betr. Gewebe ausübt.

Wie ich schon oben hervorgehoben, wird das Zustandekommen der Metaplasie um so leichter sein, je näher die Stelle dem betr. Epithel liegt. Ich will hier nur das Epithel der oberen Luftwege erwähnen, das oft durch Plattenepithel ersetzt wird, sei es normaler-oder pathologischerweise. Wenn man annehmen dürfte, daß ein chronischer Reiz das geschichtete Flimmerepithel in Plattenepithel umwandeln könne, könnte man auch daran denken, daß durch künstlich erzeugten Reiz die Metaplasie hervorzurufen sei. Von diesem Gedanken ausgehend, gab mir Herr Geheimrat Professor Orth die Anregung zu diesem Thema und überließ mir zugleich freundlicherweise sein nach dieser Richtung bereits gesammeltes Material. Ich setzte nun die Experimente weiter fort und verwandte zu Versuchszwecken Hund und Kaninchen. Es sollte festgestellt werden, ob regenerativ an Stelle von Zylinderepithel etwa Plattenepithel auftreten könne und zugleich sollte geprüft werden, was aus einem herausgeschnittenen und zwischen Muskeln überpflanzten Schleimhautstückchen mit seinem Epithel werden könnte.

Operationstechnik.

Den mit Äther narkotisierten Tieren rasierte ich die Kehle, wusch sie mit Seife und einer Sublimatlösung. Nach Anlegen des Hautschnittes ging ich mit anatomischer Pinzette in die Tiefe bis zur Trachea ein. Nach Freilegung der Trachea führte ich mit sterilem Messer einen unter dem Ringknorpel verlaufenden, einige Zentimeter langen Schnitt und hielt die Wundöffnung mittels Zangen auseinander. Nun schnitt ich, unter fortwährender Beobachtung, einen eckigen Schleimhautlappen möglichst aus der hinteren Wand heraus. Die Trachealwunde wurde danach durch einige Nähte verschlossen, sodann Muskel- und Hautnaht gemacht, die Wundfläche der Haut mit Jodoformkollodium bepinselt. Nun nahm ich die Überpflanzung des abgetragenen Schleimhautlappens in den Kreuzmuskel desselben Tieres vor. Nach Abrasieren und Desinfizieren der entsprechenden Hautpartie stach ich mit einem Skalpell in den Kreuzmuskel ein, übertrug in diese Höhlung das Schleimhautstück und nähte die beiden Wundränder zusammen. Ich hatte diese Methode der Operation an folgenden Tieren ausgeführt:

			operiert	getötet	starb	Resultat
Von Geheimrat Orth überlassenes Material	1.	Hund (erwachsen)	12. 8. 09	23. 8. 09	—	—
	2.	Hund (3 Wochen alt)	12. 8. 09	—	nach 35 St.	—
	3.	" " "	12. 8. 09	1. 9. 09	—	—
	4.	" (erwachsen)	—	3 Woch.	nach Operat.	+
	5.	Kaninchen (erwachsen)	—	3	" "	—
	6.	" "	—	4	" "	—
	7.	" "	9. 8. 09	23. 8. 09	—	—
10. 8., 10 ccm Blut aus d. Ohrvene entnomm. Wunde vereitert . .	8.	" "	9. 8. 09	—	16. 8. 09	—
	9.	" "	10. 8. 09	—	17. 8. 09	—
	10.	" "	10. 8. 09	—	n. 10 St.	—
	11.	" "	11. 8. 09	1. 9. 09	—	—
12. 8. 10 ccm Blut ent- zogen	12.	" "	11. 8. 09	—	31. 8. 09	+

Bei der Sektion wurde die Trachea als Ganzes entnommen und unaufgeschnitten in Formol-Müller fixiert, nach den gewöhnlichen Bedingungen in Röhrenform Paraffin eingebettet. Gefärbt wurde mit Hämatoxylin, van Gieson, sowie Weigert'scher Elastika mit van Gieson kombiniert, zum Nachweis von Hornmassen die Gram'sche Färbung nach Ernst angewandt.

Von allen Versuchen erhielt ich nur zwei positive Resultate:

1. Fall. Hund, 3 Wochen nach der Operation getötet.

An der Hinterwand der Trachea sah man eine 2 cm lange klumpige Leistenbildung sich erheben, die der Längsachse der Trachea parallel verlief. Die Schleimhaut war gerötet, mit eitrig-schleimiger Masse bedeckt. Ich legte nun einen zirkulären Schnitt durch die ganze Trachea, senkrecht zur Längsachse.

Mikroskopischer Befund: Die Leiste war aufgebaut aus Granulationsgewebe, in welchem hier und da schon faserig-derbes Gewebe sich entwickelt hatte und von Leukozyten durchsetzt. Dem Granulationsgewebe fehlte die *Membrana propria*. Dem Granulationsgewebe lag direkt die Epithellage auf, deren papilläre Fortsätze ins Gewebe eindrangten. Dies Epithel wies nicht mehr den geschichteten Flimmerepitheltypus, sondern eine völlig andere Anordnung auf. An der Basis fanden sich zunächst lange, senkrecht stehende Zellen, denen mehrreihig polygonale Zellen, diesen endlich platte Zellen aufsaßen. Es handelte sich um höchstens 5 bis 6 Zellreihen; diese gingen allmählich in die umgebenden flimmernden Zylinderzellen über; die polygonalen Zellen wurden länglich, drehten sich um ihre Achse und standen zwischen den Basalzellen senkrecht der Oberfläche auf. Weiter war bemerkenswert, wie dieses Epithel versuchte, das seines Epithels beraubte, von Eiterkörperchen durchsetzte Granulationsgewebe zu überkleiden. Der Kern dieser veränderten Zellen war in den Basalzellen chromatinreich, ebenso die Zelleiber stärker tingierbar, während in der oberen Zone Kern und Protoplasma blässer wurden. Hier konnte ich Riff- und Stachelbildung der Zellen wahrnehmen, fand aber nur wenige Karyomitosen und keine Verhornung, doch reichliche Durchsetzung mit multinukleären Leukozyten. Einer kleinen Strecke der schon wieder normalen Zellschicht mangelte die elastische Grenzmembran.

2. Fall. Kaninchen, 2 Wochen nach der Operation verendet.

Die Trachea wies direkt unterhalb der Operationsstelle eine so hochgradig zusammengedrückte Stelle auf, daß der Luft nur ein minimaler Durchgang gewährt war. Oberhalb dieser Verengung war die Schleimhaut gerötet und mit schleimig-eitriger Masse bedeckt. An der Hinterfläche der Trachea fiel eine Lücke auf, die offengebliebene Wunde. Ihre Ränder waren an einigen Stellen verdickt und gewulstet.

Mikroskopischer Befund: Ich führte einen Schnitt quer zur Längsachse verlaufend. Die wulstige Masse war aufgebaut aus gefäßreichem, zellarmem Granulationsgewebe, dessen papilläre Erhabenheiten sich in die Zellige hinein erstreckten. Dies Gewebe ging einerseits allmählich in das normale, submuköse über, anderseits in die mit nekrotischer Masse bedeckte Wundstelle. Hier waren nur spärliche Knäuel der elastischen Fasern als Rest der Grenzmembran vorhanden. Die der Unterschicht aufsitzenden Zellen waren nicht mehr flimmernde Zylinderzellen, sondern zu einer ganz andern Zellart geworden, die bis zehnstufige Zellgruppen aufwies. Die unterste Reihe hatte kurzzyklindrische Zellen mit verdichtetem Zelleib. Die nächste Reihe umfaßte polygonale Zellen, deren Kern und Protoplasmatinktion weniger intensiv war als die der basalen Zellen. Stellenweise lagerten sich diese Zellen konzentrisch und die der Mitte zuliegenden waren abgeplattet; überdies waren die Zellen im allgemeinen nach oben mehr abgeplattet. In diesen polygonalen Zellschichten fanden sich nur spärliche Kernteilungsfiguren. Die nächsten Reihen bestanden aus mehr platten Zellen. Die Kerne der oberflächlichen Zellschichten waren hier und da sehr blaß, zu kleinen Kernmassen zerbröckelt; keine Verhornung nachweisbar. Es vollzog sich nun ein allmählicher Übergang in die umgebenden Zylinderzellen, ebenso wie in Fall 1 beschrieben. Andererseits zeigten die veränderten Zellen ein Bestreben, die Wundfläche zu überdecken.

Diesen Befunden möchte ich die Resultate der transplantierten Schleimhautstücke anschließen.

Die transplantierten Schleimhautstücke bildeten meist förmliche Höhlen, richtiger gesagt Zysten. Die Zystenwand war ausgekleidet mit faserigem Bindegewebe, in welchem oft Knorpelstücke sich befanden. Bei Färbung mit Weigertscher Elastica war die überpflanzte Grenzmembran ersichtlich. Das Epithel war ein Zylinderepithel mit den verschiedensten Übergängen; neugebildete Epithelien waren kurzzyklindrisch, sogar kubisch, ohne Flimmerhaare, während die

älteren Zellen eine große Ähnlichkeit mit Trachealepithel aufwiesen und hier und da die drüsigen Einstülpungen derselben konstatiert werden konnten. Teilweise produzierten die Zellen Schleim und die Zyste war gefüllt mit schleimiger Masse, abgestoßenen Epithelien und Leukozyten. Ich konnte keinen veränderten Epitheltypus nachweisen.

Es wurde noch auf andere Weise versucht, durch chronische Reizung das Epithel zu beeinflussen, indem in die Trachea eines Kaninchens ein Stückchen desinfizierten Korkes eingeführt und dies nun der Aspiration überlassen wurde. Bei der Autopsie nahm ich die betreffende Stelle als Ganzes heraus, bettete sie so ein und schnitt sie. Jedoch ergaben sich keine Besonderheiten. Die Schleimhaut war stark katarrhalisch verändert, die Epithelien stellenweise desquamiert und hier und da in die Lücken des Korkes eingedrungen.

Wie aus der Schilderung ersichtlich, handelte es sich bei den zwei Tieren um Neubildung geschichteten Plattenepithels. Ich konnte keine Verhornung der Epithelien und intrazellulären Epithelfasern nachweisen, fand aber eine deutliche Stachelbildung zwischen den Zellen. Von den mehrfach zusammengehäuften, mit interzellulärer Riffung versehenen Epithelzellen kann ich sagen, daß sie nicht mehr als Zylinderzellen, sondern als geschichtetes Plattenepithel betrachtet werden sollten, wenn auch der echte Charakter der Epidermis, nämlich die Verhornung, ihnen fehlte, und sie daher eher mit dem Epithel der Mundhöhle, des Ösophagus und der Scheide vergleichbar sind. Nach der Anschauung S c h r i d d e s möchte auch ich diese veränderte Epithelart als ein nach dem echten verhornenden Plattenepitheltypus nicht ausdifferenziertes Epithel betrachten. Hervorgehoben sei noch, daß es sich hier nicht etwa um schiefgetroffene, nur plattenepithelienvortäuschende Zylinderepithelien, sondern um echte Plattenepithelien handelte.

Fragen wir nun, wie diese Epithelveränderung zustande gekommen ist, so müssen zwei Möglichkeiten in Betracht gezogen werden: 1. daß schon vor der Operation Plattenepithel vorhanden war, 2. daß es sich um eine Epithelmetaplasie handelt. Was die erste Möglichkeit betrifft, so habe ich die der hinteren Trachealwand entnommene, transplantierte Schleimhaut sorgfältig untersucht und in keinem Falle geschichtetes Plattenepithel gefunden. Die Plattenepithelien der Ränder selbst gingen allmählich in die Flimmerepithelien der Umgebung über, d. h. es kam ein Übergang einer Epithelform in die andere in Betracht. In meinem Falle 1 war die Übergangsstelle sogar an einen Platz verlegt, wo die elastische Grenzmembran fehlte. In der Umgebung der Wundfläche selbst ließ sich niemals Plattenepithel finden. Man kann sich nun das Vorhandensein des Plattenepithels weder dadurch erklären, daß man annimmt, es sei durch die Tracheotomiewunde, intra oder post operationem, bedingt, noch durch die Annahme, es sei eingebracht durch Implantation des geschichteten Epithels der wahren Stimmbänder usw. So bleibt denn nur noch die eine Annahme bestehen, daß es sich in der Tat um eine Metaplasie von Zylinderepithel in Plattenepithel handelt. Freilich nicht eine Metaplasie in dem Sinne, daß ein vorhandenes Gewebe in ein andersartiges umgewandelt worden wäre, denn an der Wunde gab es ja überhaupt kein Epithel mehr, aber doch in dem Sinne, daß bei einer regenerativen Neubildung aus Zylinderepithel ein anders geartetes, nämlich Plattenepithel hervorging.

Als Hauptfaktor für das Zustandekommen der Metaplasie in unsern Fällen darf man den auf die Schleimhäute ausgeübten entzündlichen Reiz ansehen, der

endlich eine solche Intensität erreichte, um die Bedingung für eine Charakterumwandlung des Epithels zu geben. Eine Entscheidung, ob die Entzündung die nicht genügend differenzierten oder die normal entwickelten Zellen traf, ist schwer zu fällen. Weshalb nur einige Fälle von der Entzündung stark betroffen wurden, die Mehrzahl hingegen verschont blieb, kann ich nicht beantworten; ich nehme an, daß hier die Disposition eine große Rolle spielt.

Über das Schicksal der transplantierten Schleimhaut kam ich zum gleichen Resultat wie Ribbert, der diese Zystenbildungen genauer Untersuchung unterzogen hatte. Bemerkenswert ist jedenfalls, daß an den transplantierten Stücken das Epithel eine Charakteränderung nicht erfuhr, auch in denjenigen Fällen nicht, in welchen am Orte der Entfernung des Epithels statt Zylinderepithel Plattenepithel als Ersatz gebildet wurde.

Zu diesen experimentellen Ergebnissen füge ich noch einen am Menschen beobachteten Fall von Epithelmetaplasie hinzu, den ich Herrn Professor Dr. Yamagiwa verdankte und in der japanischen Zeitschrift 1908 publizierte. Ich möchte hier nur die Hauptsachen anführen:

Es handelte sich um eine Epithelmetaplasie am Ductus Wirsungianus bei Distomiasis hepatis. In der japanischen Literatur fand ich außer diesem eigenen Falle noch zwei andere, ebenfalls durch *Distomum spatulatum* hervorgerufene Fälle. Je einen Fall beschreiben Nunokowa und Nakamura. Soweit mir bekannt, ist kein weiterer solcher Fall in der übrigen Literatur zu finden. Nur einen mit Krebs kombinierten konnte ich ausfindig machen.

Eigener Fall: 43jähriger Bauer. Am 16. Dezember 1907 gestorben, am 17. Dezember 1907 seziiert.

Sektionsdiagnose: Osteosarkom an Clavicula, Scheitelbein, Darmbein und Wirbel; Kompression des Brustwirbels durch die Tumormasse; aufsteigende Degeneration des Rückenmarks. Kompression der linken Hemisphäre des Großhirns. Hypertrophie beider Herzkammern. Emphysem und Ödem beider Lungen. Bronchopneumonie des linken Unterlappens. Hochgradiger Hydrothorax. Atrophie der Milz. Chronische interstitielle Nephritis. Distomiasis der Leber und des Pankreas. Geringgradige Atherosklerose. Corpusculum liberum an der Oberfläche der Leber.

Mikroskopischer Befund: Pankreas ziemlich klein, derb, Oberfläche uneben; auf der Schnittfläche dilatierte Ausführungsgänge mit bedeutend verdickter Wand sichtbar. Pankreasgewebe atrophisch. Im Ductus Wirsungianus zahlreiche *Distoma spatulata*.

Mikroskopischer Befund des Pankreas: Konservierung in Formol-Müller, Einbettung in Zelloidin, Färbung der Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin, van Gieson oder Sudan III.

Das Bindegewebe um die Ausführungsgänge und Blutgefäße herum gewuchert. Von hier aus strahlt letzteres zwischen die Lappen und Läppchen ein. Die sezernierenden Drüsenteile waren von vermehrtem Bindegewebe umgeben, lagen sogar öfter im verdickten Bindegewebe, isoliert oder gruppiert. Im perikanalikulären Bindegewebe fand sich Rundzelleninfiltration. Die Langerhansschen Inseln waren vermehrt (oder zusammengedrängt) und von verschiedener Größe. Mit Sudan III gefärbt, erhielt das Parenchym eine gelbrote Färbung, hier und da Fettkügelchen enthaltend. Nirgends Nekrose. Im Interstitium hier und da Gruppen von Fettzellen zerstreut. Der Ductus Wirsungianus zeigte sich bis in seine feineren Äste erweitert und von vermehrtem, faserigem Bindegewebe umgeben. Die Schleimdrüsen waren bis zu den mittelgroßen Gängen nicht besonders gewuchert, nur hin und wieder zystisch erweitert. Das Epithel des Ganges war hochzylindrisch, mit Hämatoxylin mehr oder weniger bläulich gefärbt. In den kleineren Gängen ist die Schleimhaut oft papillär gewuchert. Würmer sind im Schnitt keine getroffen, sondern meist ausgefallen; ihre Eier, deren eines Ende oval, das andere zugespitzt und mit einem Deckelchen versehen war, füllten zusammen mit desquamierten Epithelzellen und Leukozyten das Lumen der Gänge.

Ein auffallender Befund bot sich in der Veränderung des Epithels, die sich auf den Ductus Wirsungianus und seine mittelgroßen Seitenäste erstreckte. Auf durchgehenden Querschnitten durch den Pankreaskörper habe ich in 4 von 6 Gängen diese Epithelveränderung gefunden. Die die Wand bedeckenden Epithelien behielten stellenweise ihre einfache hochzylindrische Form bei. Meist jedoch waren sie in geschichtete Zellen umgewandelt. Die unterste, mit ihrer Achse senkrecht der Schleimhaut aufstehende Zellage war kurzzyllindrisch, die dem Lumen zu vorgerückte wurde kürzer und polygonal, die obersten Schichten waren abgeplattet. Die Zellkerne der basalen Reihen zeigten sich kurzzyllindrisch und chromatinreich, während die der oberen Schichten rund oder oval gestaltet, blaß gefärbt sind. Das gleiche gilt für das Protoplasma. Karyomitosen waren wenige zu sehen, doch ließen sich allmähliche Übergänge finden; geschichtetes Epithel verlor seine Mehrschichtung und ging endlich in das einfache Zylinderepithel über. In den Hämatoxylineosinpräparaten zeigten die geschichteten Epithelien Rotfärbung, wo hingegen das einfache Zylinderepithel nur blaß bläulich-rot tingiert war. Unterhalb der geschichteten Zellreihen fanden sich spärliche Schleimdrüsen, die meist atrophisch, nur selten zystisch erweitert waren. Die Begrenzung der geschichteten Zellen und Drüsenzellen war eine scharfe.

In dem Falle von Nunokowa, der einen 24jährigen Mann mit Distomiasis betraf, war der Befund im Pankreas ein ähnlicher. Es war etwas vergrößert und derb. In den Pankreasgängen, bis zum Schwanzteil hin, stellenweise Distomen. Pankreasgänge dilatiert und verdickt. Interstitium des Pankreas grauweißlich verdickt. Im mikroskopischen Bilde fiel auf, daß das die mittelgroßen Gänge auskleidende Epithel die Form geschichteten Plattenepithels annahm, und 8- bis 15reihig ward. Der Verfasser konstatierte deutliche Übergänge von der Plattenepithelform zur Zylinderepithelform. In der Wand der erweiterten und verdickten Gänge, sowie im interlobulären Gewebe fanden sich, mehr oder weniger stark, Rundzelleninfiltrate, die auf eine Mischinfektion durch eine Art des *Bacterium coli commune* zurückgeführt wurden.

In meinem eigenen Falle zeigten die Leber- wie die Pankreasveränderungen die typische Form der Distomiasis. Es bestand chronisch-produktive Entzündung der Gallengänge und der Pankreasgänge mit Atrophie des Parenchyms. Ein Unterschied zwischen Nunokawas Fall und dem meinen besteht darin, daß Nunokawa viel stärkere Rundzelleninfiltrate aufwies. Bemerkenswert ist die Einnistung zahlreicher Parasiten nicht nur in die Gallen-, sondern auch Pankreasgänge, in welch letzteren man sie sonst nur ausnahmsweise und dann nur in kleiner Zahl findet. Die Veränderungen beider Organe waren entsprechend der chronischen Reizung und Sekretstauung. Außerdem mußte neben der Reizwirkung der Würmer selbst und ihrer Stoffwechselprodukte eine sekundäre Mischinfektion in Betracht gezogen werden.

Ehe wir auf diese Veränderungen weiter eingehen, müssen wir uns noch einmal vor Augen führen, daß normalerweise das Epithel des Ductus Wirsungianus zylindrisch ist; die Maße betragen (nach Kölliker) an den größeren Gängen 13 bis 18 μ , an den kleineren 5 bis 7 μ . Das in obigem Falle vorhandene mehrfach geschichtete Epithel stellt also eine starke Abweichung zu der normalen Epithelanordnung und Funktion im Ductus Wirsungianus dar. Ich konnte hier und da mit Sicherheit das Vorhandensein von Interzellularbrücken konstatieren und darf wohl mit Recht dies als ein Stadium der Epidermisierung betrachten, obwohl ich eine Verhornung nicht nachweisen konnte. Wir haben hier eine Art geschichteten Plattenepithels vor uns und fragen nach seinem Zustandekommen. Daß es von der Epidermis aus durch fortwährendes Einwachsen oder durch Transplantation eingebracht sei, ist höchst unwahrscheinlich, ja unmöglich, daß es sich um eine angeborene Miß-

bildung handeln könne, ist ebenso unwahrscheinlich, denn bisher wurde noch niemals normalerweise diese Epithelveränderung beobachtet, und außerdem widerspricht auch der allmähliche Übergang in das umgebende Zylinderepithel eben dieser Annahme. Es bleibt also eine nachträgliche autochthone Umwandlung des Epithels.

Was kann diese Metaplasie veranlaßt haben? Im Falle von Nunokawa (über Nakamura's Fall ist nichts Genaueres mitgeteilt) waren nur die größeren Gänge von der Metaplasie betroffen, und es drängt sich einem der Gedanke auf, daß hier die Reizwirkung der Würmer eine große Rolle gespielt habe; dabei darf die durch Ansiedelung der Würmer konsequent auftretende Entzündung nicht außer acht gelassen werden. Wie lange Zeit die Infektion zurücklag, ließ sich leider nicht eruieren; nach den Befunden an Leber und Pankreas jedoch muß dieser Zeitpunkt länger zurückverlegt werden. Jedenfalls ist die Annahme berechtigt, daß ein inniger Zusammenhang zwischen der Epithelmetaplasie und der Parasitenanwesenheit in diesem Falle besteht. Ob es sich bei den von der Veränderung betroffenen Zellen um unvollkommen differenzierte oder ausdifferenzierte handelt, kann ich nicht ohne weiteres entscheiden.

Auffallend ist, daß die Epithelmetaplasie nur in den Pankreasgängen, nicht aber in den Gallengängen sich vorfand, da letztere doch viel häufiger und zahlreicher von den Parasiten aufgesucht werden. Es stimmt das mit der Erfahrung überein, daß auch die Anwesenheit von Gallensteinen nicht Metaplasie hervorruft. Im übrigen liegen noch nicht genügend Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Ductus choledochus und Distomiasis vor.

Über Plattenepithelkrebs des Pankreas kennen wir bis jetzt drei Publikationen:

Ein Fall, derjenige von Israel, betrifft einen 50jährigen Mann mit einem Zylinderepithelkrebs der Gallenblase und typischem Kankroid des Pankreaskopfes. — Der zweite Fall ist von Lewisohn bei einem 67jährigen Manne beschrieben. Es handelt sich um ein Karzinom im Pankreaskopfteil, welches den Ductus Wirsungianus umwucherte und gänzlich zerstörte, in die Pfortader einbrach und in die Leber metastasierte. Der Tumor war eine Kombination von typischem Kankroid und Zylinderepithelkrebs; Übergänge beider Formen hier und da zu erkennen. Außerdem sah er in der Krebsmasse, in dem von ihm mit Wahrscheinlichkeit als ein Seitenast des Ausführungsganges angesprochenen Lumen, daß das auskleidende Zylinderepithel allmählich in geschichtetes Plattenepithel überging; dieses ragte in das Lumen hinein, und im Zentrum dieses Zellkomplexes war deutliche Verhornung wahrzunehmen. — Herxheimer beschreibt als dritten Fall einen Pankreaskrebs, welcher aus einem Adenokarzinom und einem dem Kankroid nahestehenden Basalzellenkrebs (Krompecher) aufgebaut war.

Die Genese dieser komplizierten Krebse meint Lewisohn nur auf dem Wege der Metaplasie erklären zu können; er läßt aber unentschieden, ob die krebsige Entartung der Zellen das Vorangehende war, oder die Epithelmetaplasie den Boden für das Entstehen des Karzinoms bildete. Herxheimer vertritt die allgemeine Ansicht, daß die nicht genügend differenzierten Zellen in krebsige Wucherung geraten und sich einerseits zur Zylinderform, anderseits zur Plattenform differenzierten.

Wenn auch eine Beziehung zwischen dem Plattenepithelkrebs und dem Epithel des Pankreasausführungsganges nicht konstatiert worden war (Lewisohn hatte auch keinen Übergang zwischen Plattenepithelkrebs und metaplastischem Plattenepithel gefunden) so nimmt man doch wohl richtiger an, daß der Krebs

den Ausführungsgängen entstammt als den Parenchymzellen, weil die Parenchymzellen hochdifferenzierte Formen darstellen, und die niedriger differenzierten Ausführungsgänge eher zur Krebsbildung neigen. Hätte der Krebs seinen Ursprung vom Ausführungsgang genommen, so würden die Epithelzellen bzw. das Schleimdrüsenepithel von Anfang an oder auch allmählich während der Wucherung in krebsige Entartung geraten sein. Wie nun mein Fall zeigt, kann eine Epithelmetaplasie am Ductus Wirsungianus auch ohne krebsige Entartung zustande kommen, und man darf für die Krebsentwicklung die gleichen Verhältnisse annehmen, d. h. die Epithelmetaplasie zur Vorbedingung machen. Beim Falle *Lewisohn* ist ja die Entscheidung schwer, ob die Metaplasie des Epithels die Anregung zur Kankroidbildung gegeben hat oder eine konkomittierende oder ihr nachfolgende Erscheinung sei. Festgestellt ist nur die Tatsache, daß sich das Epithel des Ductus choledochus in Plattenepithel umwandeln kann.

Es liegen also beim Pankreas die gleichen Verhältnisse und Erklärungsmöglichkeiten vor, wie sie bezüglich der Gallenblasenkankroide schon wiederholt erörtert worden sind. Besonders interessant sind diejenigen Geschwülste, welche sowohl adenokarzinomatöse wie kankroide Partien enthalten.

Ich habe selbst einen hierhergehörigen Fall unter Leitung von Herrn Prof. *Yamagiwa* in Tokio untersucht und in der japanischen Zeitschrift „Gann“ (Ergebnisse zur Krebsforschung) unter dem Titel „Lungenkarzinom“ mit vier anderen Fällen publiziert (von *Yamagiwa* in demselben Heft in deutscher Sprache referiert), über den ich unter Hinweis auf jene Publikation hier das Wesentliche berichten will. Bei diesem Fall fanden sich in dem Lungenkarzinom, einem Adenokarzinom, welches von Bronchialepithel seinen Ursprung genommen hatte, wenige verhornte Plattenepithelien eingeschlossen.

Sektionsdiagnose: Lungenkrebs im rechten Hauptbronchus. Metastasen in den Lymphdrüsen des vorderen und hinteren Mediastinum, linker Lunge, Leber, Zwerchfell, Mesenteriallymphdrüsen, beiden Nieren und äußerer Haut; Hämatoperikard. Trübung des Herzmuskels. Rechtsseitige hämorrhagische karzinomatöse Pleuritis. Atelektase der rechten Lunge. Muskatur- und Leber.

Makroskopischer Befund des Tumors und seiner Umgebung: Die rechte Lunge war stark kollabiert, äußerst luftarm. Am Hilus fühlte man einen enteneigroßen derben Knoten. Eröffnung des Bronchus von hinten; 2 cm von der Bifurkation entfernt eine grauweiße knollige Tumormasse im Lumen, welche auch die Bronchialäste der oberen und mittleren Lungenlappen zerstörte. Als Reste der zerstörten Bronchien fand man hier und da noch Knorpelstücke. Die Tumormasse wucherte in das Lungengewebe hinein, insbesondere den Bronchien entlang, kroch auf der vorderen Seite des Bronchus abwärts und schloß die karzinomatösen Bronchialdrüsen mit ein. Nach unten hin brach der Tumor in den Herzbeutel ein und verwuchs mit der hinteren Wand des Vorhofs. Auch die Lungenarterien waren von diesen Krebspaketen umlagert, die sich meist nach vorn in die mediastinalen karzinomatös entarteten Drüsengruppen fortsetzten.

Das Geschwulstgewebe war im allgemeinen bindegewebsreich. Die weißen strahligen Fasern zeichneten Alveolen, in welchen grauweißes oder gelblichweißes Tumorparenchym lag. Das umgebende Lungengewebe wurde durch die Geschwulstmasse komprimiert, enthielt hier und da bindegewebsreiche metastatische Knoten.

Mikroskopischer Befund: Ich entnahm dem Tumor ein Stück, in welchem der Bronchus quer getroffen sein mußte, und untersuchte eine große Zahl daraus gefertigter Präparate: Zwei

Bronchien waren von dem Tumor zerstört und nur noch Knorpelstücke als deren Reste in der Tumormasse eingebettet. Diese war von faserigem Gewebe durchzogen, welches teils aus mäßig zellreichem Gewebe bestand, größtenteils aber sich in dichtfaseriges Gewebe umgewandelt hatte, und hyaline oder myxomatöse Degeneration aufwies. Die Karzinomzellen waren verschleimt und das umgebende Bindegewebe schleimig durchtränkt. Als Residuen der Bronchialdrüsen sprach ich diejenigen Stellen an, an denen das Kohlenpigment angehäuft war. In dem faserigen Maschenwerk lagen die polygonalen, protoplasmareichen Geschwulstzellen. Ihre Kerne waren blasig, chromatinarm. Im Zelleib zeigten sich die durch Hämatoxylin bläulich gefärbten Schleimzellen, welche, sich allmählich vergrößernd, bald den ganzen Zelleib ausfüllten, oder sogar mit den umgebenden, schleimig entarteten Geschwulstzellen verschmolzen und einen bläulichen gewellten Klumpen bildeten. In den Alveolen waren die Geschwulstzellen rosettenförmig angeordnet und das mit Schleimschollen gefüllte Lumen. Im Zentrum der großen Alveolen nekrotisierten die Geschwulstmassen und zeigten sich mit Eosin dunkelrot gefärbt. Außer schleimiger Degeneration fielen hin und wieder Kolloidmassen auf, mit Eosin färbbar. Doch gingen die schleimigen und kolloiden Massen ineinander über und stellten eine einheitliche Masse dar.

Ein weiterer, doch nicht weniger interessierender Befund war folgender: In den Alveolen fanden sich isoliert oder gruppiert größere Zellen, die mit Eosin dunkelrote, mit van Gieson gelb-bräunliche Färbung aufwiesen. Die Kerne waren blasig und schwach gefärbt. Zwischen den anstoßenden Zellen konstatierte ich deutliche Stachelbildung, gegen die verschleimten Zellen waren sie scharf abgegrenzt, boten also kein Übergangsbild. Ich konnte diesen Befund nur an den Stellen erheben, wo das Bindegewebe stark entwickelt war, nicht aber in der Umgebung des Tumors oder in den Metastasen.

Wie aus obiger Beschreibung ersichtlich, haben wir hier ein Adenokarzinom vor Augen, welches verhornte Epithelien enthält. Die Grenze zwischen den beiden Epithelformen war eine scharfe, und man kann sich nicht vorstellen, daß das Plattenepithel nachträglich in das Zylinderepithel eingewuchert sei, da in der übrigen Umgebung sich weder Plattenepithel noch ein Kankroid fand. Wir müssen daher annehmen, daß beide Arten ein und derselben Form, nämlich einem Adenokarzinom, zugehören.

Ein sicherer Ausgangspunkt des Karzinoms ließ sich nicht feststellen, doch muß man als solchen das Bronchialepithel bzw. die Schleimdrüsen in Betracht ziehen, insbesondere die zellarmen, bindegewebsreichen Partien. Der Karzinomursprung wäre also in den rechten Bronchialast zu verlegen.

Da ein Hinüberwachsen des Plattenepithels in die Geschwulstmasse ausgeschlossen werden muß, bleibt nur noch die Annahme zur Erklärung übrig, daß es sich hier um einen verirrten Keim oder aber eine Metaplasie handelt. Seit dem Versuche Siegerts, ein Papillom der Bifurkation durch einen vom Ösophagus aus versprengten Keim zu erklären, spielte diese Theorie der Keimversprengung eine Rolle, und ihr schlossen sich Ernst, Stieb, Päßler und Reihe an, welche die Plattenepithelien der Bronchien in gleicher Weise erklären wollen. Perütz machte den Einwand, daß diese Theorie eine unwahrscheinliche sei. Aus Untersuchungen von Schridde wissen wir, daß bei Embryonen von 100 bis 105 mm (17. Woche) die Basalzellen des Ösophagusepithels ihre Epithelfasern erkennen lassen, während eine Trennung von Ösophagus und Trachea viel früher, etwa zu Ende der 5. Woche, sich vollzogen hat. Natürlich ist eine Hemmung oder verspätete Trennung nicht ausgeschlossen. Doch bin ich der Meinung, daß dies nur eine geringe Rolle spielen kann.

Seitdem Friedländer nach Untersuchungen tuberkulöser Kavernen die Entwicklung des Plattenepithelkrebses aus metaplastischem Bronchialepithel abgeleitet hat, schlossen sich auch Schwalbe, Kaminsky, Benda und Watsuji seiner Meinung an. Insbesondere behaupten die beiden letzteren, daß der Übergang des Zylinderepithels in Plattenepithel, die Pachydermie, das vorangehende war und an dieser Stelle sich das Kankroid entwickelte.

Watsuji konnte dies in vier von sechs Fällen bestätigen und beschreibt außerdem einen kontinuierlichen Zusammenhang zwischen Pachydermie und Kankroid. Viele andere Autoren jedoch, wie Perls, Fuchs, Grünwald, Japha, Wolf, Perütz, Dömeny, sehen die Plattenepithelkrebsse immer als aus Alveolarepithel entstanden an. Nach Kretschmer sind die primär vom Alveolarepithel ausgehenden Karzinome makroskopisch weich, pneumonieartig infiltriert, leicht verkäsender Natur. Mikroskopisch zeigen diese Karzinome den alveolären Bau der Lunge, sowie Ein- und Mehrschichtigkeit der wandständigen Zellen mit großem Kern; ferner Papillenbildung, welche aus an den älteren Stellen der Neubildung reich entwickeltem Bindegewebsgerüst geliefert sind; doch stellte Kretschmer nicht die Behauptung auf, daß aus dem Alveolarepithel ein Kankroid sich entwickle. Nach Cohns genauen Untersuchungen fehlte ihnen der dem Kankroid eigene Charakter der Verhornung. Jedenfalls aber hat die dem Alveolarepithel für das Auftreten des Plattenepithelkrebses zugeschriebene Bedeutung Einbuße erlitten. Die Beschaffenheit der Kankroide der Lunge, ob sie vom Alveolarepithel oder dem Bronchialepithel ausgehen, bleibt an sich die gleiche, und es finden sich in ihnen verhornte und auch nicht verhornende Zellzapfen. Einen meinem Falle analogen konnte ich nicht in der Literatur finden.

Mein Fall scheint mir durch den Befund interessant, daß die Mehrzahl der Krebszellen adenokarzinomatöser Natur war, und nur ein kleiner Teil derselben aus platten, total verhornten Epithelien bestand; diese lagerten meist im Zentrum der Zellzapfen, und zwar an den ältesten Stellen. Wenn ich diesen Befund auch nirgends sonst im Respirationstraktus erheben konnte, bestanden doch viele analoge Befunde in den übrigen inneren Organen. Daher glaube ich mit Recht annehmen zu dürfen, daß in diesem meinem Falle das Plattenepithel wie das adenomatöse Epithel aus ein und derselben Zellform hervorgegangen sein muß, sich nur nach eben diesen zwei verschiedenen Richtungen hin differenziert hat. Dabei ging die Wachstumsenergie der Stammzelle für den Typus des Plattenepithelkrebses früher verloren, und die Tendenz für das Zylinderepithel blieb allein bestehen. Ein Hervorgehen aus dem pachydermatisch veränderten Bronchialepithel ist unwahrscheinlich, weil aus diesen Zellen nur der Plattenepithelkrebs sich hätte entwickeln können, nicht aber adenomatöse Formen wie in meinem Falle. Ich suche daher den Ausgangspunkt im Bronchialepithel, welches, durch äußere Umstände gezwungen, in nicht genügend differenzierte Zellen zurückkehrte, oder aber von Anfang an ungenügend differenziert war.

Wie wir uns aus oben angeführter Anzahl von Fällen überzeugen können, handelt es sich um Kankroide, die dem Endoderm, zum Teil dem Mesoderm ent-

stammen; wir kennen zwei Formen: die echten Kankroide und die Adenokankroide. Die erste Form, die echten Kankroide, sind denen der äußeren Haut analog und tragen ganz den Charakter derselben. In der zweiten Form bestehen zwei verschiedene Zellarten, nämlich Plattenepithel einerseits und Zylinderepithel andererseits; diese beiden zeigten allmählichen Übergang einmal, scharfe Abgrenzung das andere Mal. Die erste Form läßt mit Wahrscheinlichkeit daran denken, daß eine Epithelmetaplasie vorausging und auf ihrem Boden erst die karzinomatöse Entartung sich vollzog. Für die zweite Form, die Adenokankroide, die beiden Zellformen von ein und derselben Art Stammzellen abzuleiten, scheint mir sehr annehmbar und wahrscheinlich, und ich finde, es bleibt sich gleich, ob es sich nun um allmählichen Übergang oder scharfe Begrenzung beider Zellarten handelt. Um definitive Schlußfolgerungen über die Genese beider Formen aufzustellen, mangelt es noch an Beweisen. Aber das kann man doch wohl annehmen, daß auch im Respirationstraktus die gemischte Form, das Adenokankroid, auftreten kann, nicht nur in den inneren Organen.

Bei Zusammenfassung meiner Ergebnisse erhält man folgendes: Beim Hund sowohl wie beim Kaninchen konnte ich mittels künstlicher Eingriffe eine regeneratorsche Epithelmetaplasie der Trachealschleimhaut erzeugen. Ferner sah ich einen Fall von Epithelmetaplasie im Ductus Wirsungianus, hervorgerufen durch Einnistung von Distomen. Endlich nenne ich einen Krebs der Lunge, welcher höchstwahrscheinlich sich aus dem Trachealepithel entwickelte und Adenokankroid genannt werden darf.

Diese Tatsachen lehren uns, daß die endodermalen Zellen durch äußere Umstände metaplastisch werden und in einen anderen Typus übergehen können. Ob die Metaplasie dabei von ausdifferenzierten Zellen ihren Ausgang nimmt, und die betreffenden Zellen wieder in den früheren Zustand der undifferenzierten zurückkehren, oder aber ob diese indifferenzierten Zellen von Anfang an bestehen blieben und später in Wucherung geraten, sich nach den zwei verschiedenen Richtungen hin differenzieren, ist eine noch nicht entschiedene Frage, und es muß den zukünftigen Erfahrungen vorbehalten bleiben, sie zu lösen.

Literatur.

- Aschoff, L., Path. Anat. 1909. — Derselbe, Regeneration und Hypertrophie. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse d. pathol. Anat. 1894. — Derselbe, Myomkeime des Uterus. D. med. Wschr. Nr. 22, 1909. — B ü n g e r, Über verhornte Nasenpolypen. Langenbecks Arch. Bd. 39. — B o h m, Plattenepithel und Plattenepithelkrebs. Virch. Arch. Bd. 140. — B a r a b a n, L'épithélium de la trachée et des bronches chez un supplicie. Revue médicale des Lésts. Bd. 20, 1890. — B o r s t, Die Lehre von den Geschwülsten. 1902. — C a l d e r a r a, Heterotope Kankroide. Virch. Arch. Bd. 200 S. 181. — C o h n, Über verhornendes Pflasterepithel der Lunge. I.-Diss. Leipzig 1903. — D e r b e, Über das Vorkommen von Pflasterepithel in Zylinderepithel tragenden Schleimhäuten. I.-Diss. Königsberg 1892. — D ö m e n y, Über Lungenkrebs. Ztschr. f. Heilk. 1902. — D e e t z, Vier weitere Fälle von Plattenepithelkrebs der Gallenblase, ein Beitrag zur Frage der Epithelmetaplasie. Virch. Arch. 1901. — E n d e r l e n, Über Blasenektomie. Wiesbaden, J. F. Bergmann, 1904. — E i c h h o l z, Experimentelle Untersuchung über Epithelmetaplasie. Arch. f. klin. Chir., Bd. 65, H. 4, 1902. — E r n s t, Ein verhornender Plattenepithelkrebs der Bronchien. Metaplasie oder Aberration. Ziegl. Beiträge, Bd. 20. — E m a n u e l, Drüsenkrebs und Hornkrebs im Uteruskörper. Ztschr. f. Gebh. u. Gynäk., Bd. 46, H. 3.

— Fischer, Die experimentelle Erzeugung atypischer Epithelwucherung und die Entstehung bösartiger Geschwülste. Münch. med. Wschr. 1906. — Fütterer, Epithelmetaplasie. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse d. Path. u. Anat., 9. Jahrg. II. — Friedländer, Abnorme Epithelbildung im kindlichen Uterus. Ztschr. f. Gebh. u. Gynäk., Bd. 38, 1898. — Derselbe, Kankroid in einer Lungenkaverne. Fortschritte d. Medizin, 1885. — Fuchs, Beiträge zur Kenntnis der Geschwulstbildung der Lunge. I.-Diss. München 1886. — Griffini, L., Contribution à la pathologie du tissu épithelial cylindrique. Archives italiennes de biologie 1884. — Grünwald, Ein Fall von primärem Pflasterkrebs der Lunge. Münch. med. Wschr. 1889. — Hansemann, Die Diagnose der bösartigen Geschwülste. 2. Aufl. — Hertwig, Die Elemente der Entwicklungslehre des Menschen und der Wirbeltiere. 2. Aufl. — Haycroft and Carlier, Notes on the transplantation of the stratified squamous epithelium as a result of the application of friction. Quarterly Journal of microsc. Sc., Vol. 30, 1890. — Herxheimer, Über heterologe Kankroide. Ziegl. Beiträge 1907. — Israel, Demonstration zweier primären Krebse in demselben Individuum. Wiener klin. Wschr. 1896. — Japha, Über primären Lungenkrebs. I.-Diss. Berlin 1892. — Kölliker, Handbuch der Gewebelehre 1902. — Kanthack, Studien über die Histologie der Laryngealschleimhaut. Virch. Arch. Bd. 119. — Kaufmann, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 1907. — Kretschmer, Über das primäre Bronchial- und Lungenkarzinom. Diss. Leipzig 1904. — Katsurada, Beitrag zur Kenntnis des Distomum spatulatum. Ziegl. Beitr. Bd. 28, 1900. — Derselbe, Einige Worte der Erwiderung an Herrn Yamagiwa. Ziegl. Beitr. Bd. 30, 1901. — Kaminsky, Ein primäres Lungenkarzinom mit verhorntem Plattenepithel. I.-Diss. Greifswald 1898. — Kawamura, Über einen Fall von Epithelmetaplasie am Ductus Wirsungianus. „Ijishinbun“ Nr. 753, 1908 (japanisch). — Derselbe, Über die Arten des Lungenkrebses nebst einigen Bemerkungen zur Histogenese desselben. „Gann“, Bd. 2, H. 1, 1908 (japanisch). — Lewisohn, Über zwei seltene Karzinomfälle, zugleich ein Beitrag für Krebsforschung. Ztschr. f. Krebsforschung, Bd. 3, 1905. — Lubarsch, Die Metaplasiefrage und ihre Bedeutung für die Geschwulstlehre. Arb. a. d. pathol. Abt. d. kgl. hygien. Inst. zu Posen, 1901. — Derselbe, Einiges zur Metaplasie. Verh. d. D. Path. Ges. 1906. — Leydig, Lehrbuch der Histologie, 1857. — Meyer, Robert, Über embryonale Gewebeeinschlüsse in den weiblichen Genitalien und ihre Bedeutung für die Pathologie dieser Organe. Lubarsch-Ostertags Ergebn. d. path. Anat. 1903. — Mönckeberg, Über einen Fall von Doppelkarzinom der Gallenblase, zugleich ein Beitrag zur Metaplasiefrage. Virch. Arch. Bd. 169, 1902. — Münter, Über Epithelheterotopie und Metaplasie, Berliner klin. Wschr. Nr. 39, 1909. — Marchand, Über die Beziehungen der pathologischen Anatomie zur Entwicklungsgeschichte, besonders der Keimblattheorie. Verh. d. D. Path. Ges. 1899. — Nehr-korn, Plattenepithelkrebs der Gallenblase mit verhornenden Lymphdrüsenmetastasen. Virch. Arch. Bd. 154. — Nunokawa, Über einen Fall von Distomiasis spatulata. „Ijishinbun“ Nr. 702, 1906 (japanisch). — Nakamura, Beiträge zur Distomiasis spatulata. Med. Wschr. zu Kyoto, Bd. 5, H. 1, 1908 (japanisch). — Ohloff, Über Epithelmetaplasie und Krebsbildung an der Schleimhaut von Gallenblase und Trachea. I.-Diss. Greifswald 1891. — Orth, Akten des XVI. internat. Kongresses in Budapest 1909 und Sitzungsber. d. Kgl. Akad. d. Wissensch. Berlin 1909, Bd. 50, S. 1234. — Posner, Untersuchungen über Schleimhautverhornung. Virch. Arch. Bd. 118. — Pässler, Primärer Bronchialkrebs. Virch. Arch. Bd. 145. — Pollack, Beitrag zur Metaplasie. Arb. a. d. path. Abt. d. kgl. hygien. Inst. zu Posen 1901. — Perütz, Zur Histogenese des primären Lungenkarzinoms. Diss. 1897. — Perls, Zur Kasuistik des Lungenkrebses. Virch. Arch. Bd. 56. — Perrone, Arb. a. d. Path. Inst. Berlin, 1906, S. 235. — Rhein, Über zwei Fälle von primärem Karzinom beider Ovarien. I.-Diss. Greifswald 1898. — Ribbert, Experimentelle Erzeugung von Epithel und Dermoidzysten. D. Ztschr. f. Chir. Bd. 7, H. 4, 1898. — Derselbe, Über Veränderungen transplanterter Gewebe. Arch. f. Entwicklungs-mechan., Bd. 6, H. 1. — Derselbe, Allg. Path. und spez. Path. 1908. — Schwalbe, Entwicklung des Karzinoms in der Kaverne. Virch. Arch. Bd. 149. — Siebenmann, Über die Verhornung des Epithels im Gebiete des Waldeyerschen adenoiden Schlundringes und über die sogen. Pharyngomycosis leptothrica. (Hyperkeratosis lacunaris). Arch. f. Laryngologie und Rhinologie 1895. — Sievert, Über primäre Geschwülste der unteren Luftwege. Virch. Arch. Bd. 129. — Stöhr, Lehrb. d. Histologie. 1906. — Schüchardt, Über das Wesen der Ozaena. Langenbecks Arch. Bd. 39. — Schriddle, Die Entwicklungsgeschichte des menschlichen Speiseröhrenepithels. 1907. — Simmonds, Über die Histologie des primären Lungenkrebses. Münch. med. Wschr. 1898. — Stieb, Über das Plattenepithelkarzinom der Bronchien. I.-Diss. Gießen. 1900. — Virchow, Über Metaplasie. Virch. Arch. Bd. 97. — Wechsberg, Zur Histologie der hymenalen Atresie der Scheide. Wien. klin. Wschr. 1903. — Watsuji, Beiträge zur Kenntnis des primären Hornkrebses der Lunge. Ztschr. f. Krebsforschung, Bd. 1, 1904. — Wolf, Der primäre Lungenkrebs. I.-Diss. Berlin, 1892. — Weber, Über ein Plattenepitheliom der Gallenblase und Epithelmetaplasie. I.-Diss. Würzburg 1891. — Wyssokowitsch, Pharyngitis ceratosa punctata. Virch. Arch. Bd. 189, S. 275. — Yamagiwa, Einige Bemerkungen zu dem Aufsatz des Herrn Katsurada: Beitrag zur Kenntnis des Distomum spatulatum. Ziegl.

Beitr. Bd. 30, 1901. — Ziegler, Spez. path. Anat. 1906. — Zeller, Plattenepithel im Uterus (Ichthyosis uterina). Ztschr. f. Gebh. u. Gynäk. Bd. 2, 1884.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel IX.

- Fig. 1. (Vergrößerung Leitz Ok. 1 Obj. 4.) Plattenepithel an der hinteren Trachealwand, allmählich in geschichtetes Flimmerepithel übergehend. (Fall 2, Epithelmetaplasie in der Trachea.)
- Fig. 2. (Vergrößerung Leitz Ok. 3 Obj. 3.) (Fall von Epithelmetaplasie des Ductus Wirsungianus; Querschnitt desselben.) a) Lumen des Ductus Wirsungianus. b) Pankreasgewebe. c) Geschichtetes Plattenepithel. d) Eier der Distomen.
- Fig. 3. (Derselbe Fall.) (Vergrößerung Leitz Ok. 1 Obj. 6.) Übergangsstelle von Plattenepithel und Zylinderepithel.

XVII.

Die ersten Veränderungen der Nierentuberkulose bei den Schlacht-Rindern.

Von

Dr. med. vet. Ernst Moser in Bern.

(Mit 6 Abbildungen.)

Die Ansicht von Villemin, Chauveau, Cohnheim u. a., welche an Hand von experimentellen Untersuchungen die Ätiologie der Tuberkulose begründeten, bekam erst eine sichere Grundlage durch die Entdeckung des Tuberkelbazillus durch Robert Koch im Jahre 1882 und durch die zahlreichen Versuche dieses Gelehrten, welche klar bewiesen, daß nur dieser Bazillus befähigt ist, die der Tuberkulose eigenen pathologisch-anatomischen Veränderungen im Organismus hervorzurufen.

Trotzdem man infolge dieser Entdeckung in der Lage war, bessere Einsicht in die Entwicklung des Tuberkels zu erlangen, indem die auf dem Wege der Impfung erzeugten tuberkulösen Veränderungen in jedem beliebigen Stadium untersucht werden konnten, bestehen noch zur Stunde sowohl über die Verbreitung der Bazillen, die Art und Weise ihrer Einwirkung auf die Gewebe wie über den Ursprung der Tuberkelelemente sich teilweise direkt widersprechende Ansichten. So ist auch über die Histogenese des Nierentuberkels, der von verschiedenen Autoren experimentell vortrefflich erforscht wurde, noch keine einheitliche Theorie aufgestellt worden. Die Versuche wurden hauptsächlich an Kaninchen vorgenommen, da sich diese Tiere zu dem erwähnten Zwecke vorzüglich eignen und nur wenige betreffen Meerschweinchen.

Baumgarten ging dabei in der Weise vor, daß er chloroformierten Kaninchen unter Berücksichtigung der strengsten Asepsis tuberkelbazillenhaltige Substanzen in die vorderen Augenkammern einimpfte. An den Nieren, die er in Übereinstimmung mit Orth u. a. nächst den Lungen am frühesten und reichlichsten von metastatischer Tuberkelentwicklung ergriffen sah, konnte er vor der fünften Woche keine tuberkulösen Veränderungen nachweisen, weshalb er sie jeweilen nach dieser Zeit den lebenden chloroformierten Tieren exstirpierte und sogleich kleine Stücke in