

## XV.

## Über heterotope Epithelproliferationen bei Gastritis chronica.

(Aus der medizinischen Universitätsklinik in Kopenhagen.)

Von

E. A. H a l l a s.

(Hierzu 4 Textfiguren.)

Das Vorkommen heterotoper Epithelproliferationen bei chronischer Gastritis ist am ersten von L u b a r s c h beschrieben worden.

Seine interessanten Befunde scheinen doch wenig Aufmerksamkeit erregt zu haben. Ich erlaube mir deshalb über zwei Fälle zu berichten, die den von L u b a r s c h untersuchten gegenüber den großen Vorteil besitzen, daß die Schleimhaut ideell fixiert war, während L u b a r s c h mit einem stark kadaverös veränderten Material arbeitete.

F a l l 1. 54 jährige Frau, wurde in der medizinischen Klinik des Kgl. Frederiks-Hospitals wegen einer weit fortgeschrittenen Lungentuberkulose behandelt. Die Magenuntersuchung konstatierte eine komplette Achylie, die während des ganzen Aufenthalts dauerte. Etwa 4 Monate nach der Aufnahme starb die Patientin. Unmittelbar nach dem Tode wurde eine 10 prozentige Formollösung, soweit möglich, in den Magensack injiziert (ad modum F a b e r).

Die Sektion ergab eine starke kavernöse Phthise als Todesursache. Der Magen war gut fixiert, makroskopisch völlig normal; kein Ulkus, keine Narben, keine Tumoren.

Die Schleimhaut wurde in toto abpräpariert und teils in kleineren Stücken, teils in „Rollpräparaten“, die die ganze Schleimhaut von Kardia bis zum Pylorus einschlossen, untersucht.

Paraffineinbettung. Färbung mit Trioxyhämatoxylin (H a n s e n). Bindegewebefärbung (H a n s e n) Eosin, Unna-Pappenheim, Ehrlichs Triazid. Serienschnitte.

Die ganze Schleimhaut zeigt deutliche Zeichen einer starken, chronischen Entzündung; doch ist das Detailbild ein ziemlich abwechselndes.

Nur an wenigen Orten scheint die Anzahl der Drüsen nicht verringert zu sein und ihr Aussehen wesentlich unverändert. An den meisten Stellen hingegen sind sie atrophisch, an einzelnen in einer Ausdehnung von 10 bis 20 Foveae sogar völlig vernichtet. Die Schleimhaut besteht hier nur aus dem Oberflächenepithel, das von einer schmalen Zone stark zellinfiltrierten Bindegewebes von der Muscularis mucosae getrennt wird.

Sonst sind die Drüsen meistens stark geschlängelt, die Foveae, durchschnittlich tiefer als normal, nehmen fast die Hälfte der Schleimhautdicke ein.

An vielen Stellen findet man größere und kleinere Zysten, die bis an die Muscularis mucosae reichen können und meistens an ihrer oberen, der Oberfläche zugekehrten Seite mit einem hohen Zylinderepithel ausgekleidet sind, das allmählich in der Tiefe der Zysten flacher wird.

Die Haupt- und Belegzellen sind deutlich zu unterscheiden, erstere enthalten oft die charakteristischen basophilen Granula; an mehreren Stellen trifft man Darmepithel mit Becherzellen bis tief in die Drüsen hinein.

Im interstitiellen Gewebe findet man eine starke Rundzelleninfiltration, zahlreiche Lymphozyten oft in follikelähnlichen Haufen gelagert, einige eosinophile und neutrophile Leukozyten, neben größeren uninukleären Zellformen, unter welchen besonders typische Plasmazellen an einigen Stellen reichlich vorhanden sind. Besonders schön stellt die Triazidfärbung Ehrlichs

reichliche Russel'sche Körperchen dar, die vorzugsweise in girlanden-ähnlichen Reihen unter dem Oberflächenepithel gelagert sind. Die Muscularis mucosae ist meistens normalen Aussehens; wo die Entzündungserscheinungen der Schleimhaut aber besonders stark sind, erblickt man, wie die obere Schicht der Muscularis mucosae wie ausgefaseret erscheint und lange, bis ein Drittel der Schleimhautbreite einnehmende schlanke Ausläufer zwischen die Drüsen einschiebt.

An einer 19 mm langen Strecke, die 9 bis 10 cm von der Kardie entfernt ist, findet man eine Verlagerung von Drüsen in die Submukosa. Die Schleimhaut ist hier ganz besonders stark entzündet; die Drüsen sind atrophisch, zystisch dilatiert und das Bindegewebe stark zellinfiltriert.

An nicht weniger als zwölf verschiedenen voneinander ganz unabhängigen Stellen findet man in der Submukosa kleine Inseln von Drüsengewebe. An einigen Stellen hat der Schnitt die Perforationsstelle getroffen, und man sieht, wie diese Drüsenhaufen durch eine schmale Brücke mit den Drüsen der Schleimhaut verbunden sind. (Textfig. 1 u. 4.) Wo diese Verbindung nicht hervortritt (Textfig. 2), ist es durch Untersuchungen in Serien immer möglich, einen schmalen Drüsen- gang zu entdecken, der die Muscularis mucosae durchbricht und die submukösen Drüsenhaufen mit den Drüsen der Schleimhaut verbindet. An einigen Stellen ist die Perforationsöffnung der

Drüsens durch die Muscularis mucosae nicht so scharf begrenzt; man erblickt hier, wie Muskelfasern voneinander zersprengt sind und wie die Drüsen durch unregelmäßige Lücken in die Submukosa eindringen, und oft trifft man in der Muscularis mucosae isoliert liegende kleine Drüsenschläuche, die nicht die Submukosa erreicht haben. Die Größe dieser heterotopen Drüsenhaufen ist sehr wechselnd; bald findet man nur einzelne Schläuche, bald ist die Anzahl der Drüsen ebenso groß oder größer als die der Schleimhaut selbst. Ihr Lumen ist oft dilatiert, die Epithelien etwas abgeflacht. Die meisten Zellen zeigen Zylinderform oder sind mehr kubisch (Textfigur 3).

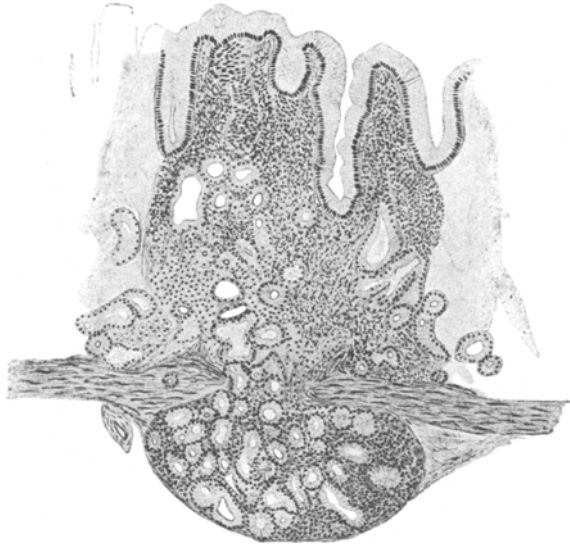


Fig. 1.



Fig. 2.

Zellgrenzen sind immer sichtbar, der Kern ist groß oval oder rundlich gegen die Basis der Zelle gelagert, nicht plattgedrückt.

Das Protoplasma ist hell, nicht mit Eosin oder Muzikarmin färbbar; es enthält oft große basophile Granula.

Keine Belegzellen.

Jeder Tubulus ist von einer dünnen Bindegewebsfaser umgeben, sonst ist das Bindegewebe dieser Drüsenhaufen sehr spärlich; gegen die Muskularis sind sie von einigen Bündeln feiner Fasern der Submukosa abgegrenzt.

Textfig. 3 zeigt eine Stelle, wo das Bindegewebe der ektopischen Drüsenhaufen etwas reichlicher ist, auch die Schleimhautdrüsen sind stark atrophisch.

Nach oben links findet sich ein mit Zylinderepithel ausgekleideter Hohlraum, in welchem papillenähnliche Bildungen einragen.

Da ich von dieser Stelle keine Serie besaß, war es mir unmöglich, zu entscheiden, ob hier wirklich eine papilliphäre Zyste vorlag oder nur ein Tangentialschnitt durch die Fovea einer Drüse.



Fig. 3.

Die etwas kleinere ovale Zyste (nach rechts unten) ist nach oben mit einem hohen Zylinderepithel mit deutlichen schalenförmigen Kernen und einem grob-retikulären, granulafreien Protoplasma bekleidet, während die Zellen nach unten ganz niedrig sind und einen runden Kern besitzen. Die größeren Epithelzellen sind offenbar als Halshauptzellen (Zimmermanns) aufzufassen und die Zyste demnach im Halsteil einer Drüse entwickelt.

Nicht nur nach oben findet man, wie erwähnt, die Muscularis mucosae aufgefaserter und unregelmäßig, sondern auch an ihrer unteren Grenze an den Stellen, wo Drüsenproliferationen vorhanden sind. Es scheint, als ob sie Teile der Muscularis mucosae in ihrem Hervordringen mitgerissen haben. Außerdem zeigt die Muscularis mucosae eine bedeutende Hypertrophie, über welche ich später genauer berichten werde.

Fall 2. 58jähriger Mann, gestorben an Bronchiektasie der rechten Lunge mit fötider Bronchitis. Die Ventrikelfunktionsuntersuchung ergab eine komplette Achylie. Fixierung, Einbettung und Färbung wie in Fall 1. Die Schleimhaut wird abpräpariert, sie ist ideal fixiert.

Wie im vorigen Falle findet man eine chronische Gastritis sehr variierender Intensität, von einer leichten Rundzelleninfiltration der Schleimhaut bis zu fast völliger Atrophie der parenchymatösen Elemente. Die spärlichen Drüsen sind hier sehr kurz, etwas geschlängelt, die Foveae auf-

fallend tief und die Belegzellen fehlen oft ganz. Die übrig gebliebenen Drüsenepithelien scheinen etwas modifizierte Hauptzellen zu sein, sind oft völlig leer, können aber die charakteristischen basophilen Granula besitzen. Auffallend häufig trifft man typisches Darmepithel, bis tief in die Faveae reichend; es enthält oft stark gefärbte, mit azidophilen Granula versehene Zellen, die offenbar als P a n e t h sche Zellen aufzufassen sind.

Die normal so scharfe Grenze der Muscularis mucosae gegen die Schleimhaut ist an manchen Stellen nicht zu finden; die Muscularis mucosae sendet aber ungewöhnlich viele Ausläufer zwischen die Drüsen ein, die Muskelfasern können ein dichtes Netzwerk bilden, welches bis an die Fundi der Foveae geht und die spärlichen Reste der noch restierenden Drüsen einschließt. Sehr häufig findet man hier Tubuli, welche die oberen Schichten der Muscularis mucosae in schräger Richtung



Fig. 4.

durchdringen, dann scharf umbiegen, bis sie in der Mitte der Muscularis mucosae parallel deren Fasern gelagert sind.

Nur an einzelnen Stellen findet man, daß die Drüsen die Muscularis mucosae völlig durchbrechen und sich in die Submukosa lagern, wie es im vorigen Falle so häufig zu sehen war.

Die Zellen dieser atypisch gelagerten Drüsen sind meistens kubisch, zeigen deutliche Zellgrenzen und einen runden basal gestellten Kern, das Protoplasma enthält oft basophile Granula. Nach außen sind sie von einer dünnen Bindegewebsfaser umgeben. Die Untersuchung in Serienschnitten zeigt, daß die heterotopischen Drüsen nicht miteinander in Verbindung stehen, sondern daß sie kleine, isoliert liegende Drüsenhaufen bilden.

Diese Proliferationen findet man meistens an Stellen, wo die entzündlichen Erscheinungen besonders ausgeprägt sind. Wo die Gastritis weniger fortgeschritten ist, erblickt man oft, wie die Drüsen ungewöhnlich tiefe Impressionen in der Muscularis mucosae bilden, was den Eindruck macht, als seien sie im Begriffe, sie zu durchbrechen. Bemerkenswert ist ferner, daß die Muscularis mucosae oft, besonders an Stellen mit starker Gastritis, bedeutend verdickt erscheint; sie kann fast die doppelte Dicke der normalen erreichen, ist hier oft etwas kleinzellig infiltriert, und das intermuskuläre Bindegewebe scheint etwas vermehrt zu sein.

Die Bedeutung ähnlicher heterotoper Epithelproliferationen, wie ich sie bei Gastritis chronica beschrieben habe, ist öfters diskutiert worden. Doch scheint die am meisten verbreitete Ansicht die zu sein, daß der Durchbruch durch die Musc. muc. als ein sicheres Zeichen der Malignität aufgefaßt werden kann.

K a u f m a n n hebt in seinem Lehrbuch hervor, daß Epithelproliferationen, die die Muscularis mucosae durchwandern, sicher maligne sind, und H e n k e schreibt: findet man Drüsenschläuche unter der Muscularis mucosae des Darmtrakts, dann liegt ein Karzinom vor, wenn auch die Zellen ein ganz normales Aussehen haben. Ob die Sache so klar liegt, ist doch zum mindesten zweifelhaft.

S c h u l z e hat nämlich gezeigt, daß ein Eindringen der L i e b e r k ü h n s c h e n Krypten in die Follikel des Dickdarms ein ganz normales Phänomen ist, wenigstens bei Affen und Meer-schweinchen.

Auch beschreibt O r t h ein Einwachsen der Drüsen des menschlichen Dickdarms in die solitären Lymphknötchen bis unter das Niveau der Muscularis mucosae. Besonders ausgeprägt hat O r t h es aber bei Colitis cystica beobachtet. Auch hat letzterer Verf. gezeigt, daß das Epithel der Schleimhautinseln zwischen den dysenterischen Ulzera des Dickdarms durch kleine Defekte der Muscularis mucosae außerhalb der Lymphknötchen bis weit unten in die Submukosa hineindringen kann, meistens von einer bedeutenden Rundzelleninfiltration begleitet.

Durch die große Liebenswürdigkeit des Herrn Geheimrat O r t h ist es mir möglich gewesen, seine interessanten Präparate zu sehen; ich konnte eine bedeutende Ähnlichkeit der Epithelproliferation bei der dysenterischen Entzündung mit den von mir bei der chronischen Gastritis gefundenen konstatieren. O r t h spricht sich nicht genauer über die Bedeutung dieser Epithelproliferationen aus, er weist nur darauf hin, daß sie vielleicht für die Entstehung destruktiver maligner Tumoren Bedeutung haben können. Eine noch weiter gehende Epithelproliferation bei der ulzerativen Kolitis hat M e y e r beschrieben. Er beobachtete in einem Falle, wie das Oberflächenepithel durch die Muscularis hindurchwucherte, den Lymphgefäßen und Blutbahnen folgend bis in die Lymphdrüsen des Mesokolons. Noch häufiger hat er solche Epithelproliferationen bei der tuberkulösen und gonorrhöischen Salpingitis beobachtet. Er meint, daß für den oben zitierten Fall von ulzerativer Kolitis die Diagnose nicht auf Karzinom gestellt werden kann, und bezüglich der Epithelproliferation der chronischen Tubenentzündung weist er darauf hin, wie häufig die Karzinome der Tuben sein müssen, wären solche Epithelproliferationen ein Zeichen der Malignität.

Scharf den Befunden L a n g e s gegenüber, der nach Untersuchung eines großen Materials chronischer Magenentzündungen absolut negiert, irgendwelche Zeichen aktiver Proliferationen von seiten der Epithelien gesehen zu haben, steht die oben erwähnte Mitteilung L u b a r s c h 's. Er betont die Abhängigkeit dieser Epithelproliferationen von der chronischen Gastritis, sie finden sich nur bei älteren Individuen, während er sie in der Schleimhaut von Kindern vermißt. Er ist geneigt, sie eher als eine passive Dislokation glandulärer Elemente durch die aufgefaserete Muscularis mucosae aufzufassen als durch aktive Proliferation der Drüsen entstandene Neubildungen. Gegen die Annahme, daß ein Karzinom vorliegen sollte, spricht nach L u b a r s c h 's erstens die diffuse Ausbreitung der Proliferationen und weiter das völlig normale Aussehen der Zellen. Er weist darauf hin, daß ein Durchbruch der Muscularis mucosae nicht die Diagnose Karzinom völlig sichert, daß jedoch nur das destruierende Wachstum das Vorhandensein eines malignen Tumors beweist. Meine Befunde entsprechen fast völlig den von L u b a r s c h erhobenen. Außer der beschriebenen Durchbrechung der Muscularis mucosae von seiten der Drüsen habe auch ich alle die sonst für maligne Tumoren charakteristischen Merkmale vermißt. Das Epithel ist überall so auch in den ektopischen Drüsennestern der Submukosa einschichtig; die Zellen zeigen keine Polymorphie, Mitosen sind spärlich und weichen nicht von der Norm ab. Jeder Drüsenschlauch ist von einer feinen Bindegewebfaser umgeben, nirgends trifft man solide Zellnester und nirgends

finden sich Metastasen in den Blut- und Lymphbahnen, wie es Ribbert in einem Falle von beginnendem Karzinom des Magens beschrieben hat. Auch ist die feinere Struktur der verlagerten Drüsen völlig erhalten, so findet man in vielen Epithelien die für die Hauptzellen charakteristischen basophilen Granula, während, wie erwähnt, Belegzellen nicht vorkommen.

Die wichtige Frage, die uns hier besonders interessiert, ob diese heterotopen Epithelproliferationen später Ausgangspunkte für maligne Tumoren bilden können, kann aber nicht durch die mikroskopische Untersuchung entschieden werden. Wir müssen uns der Klinik zuwenden, um vielleicht die wahrscheinlichste Erklärung zu finden. Es ist ja eine besonders von der französischen Schule längst verfochtene Ansicht, daß die chronische Magenentzündung in Karzinom übergehen kann.

Mathieu unterscheidet teils eine atrophierende Gastritis, teils eine hypertrophierende mit Bildung von „formations adenomateuses“ und meint, daß von diesen Epithelproliferationen nur ein Schritt bis zum Karzinom liegt. Es spricht sich ganz entschieden für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der chronischen Gastritis und Karzinom aus. Er weist darauf hin, daß das Magenkarzinom zweimal so häufig bei Männern als bei Frauen ist, und führt dieses auf die entzündungserregende Wirkung langjährigen Alkoholgenußes zurück.

Menetrier hat mehrere Fälle von Gastritis polyposa beschrieben, die in Karzinom übergegangen sind. Er meint, wie Mathieu, daß die Polyposis ein Übergangsstadium zwischen Gastritis und Karzinom bildet. Ganz ähnliche Fälle sind ja bekanntlich von Hauser für das Kolon beschrieben worden. Bei der Bearbeitung eines großen Materials meinen doch Faber und Lange (a. a. O.) keine hypertrophierende Form von Gastritis gesehen zu haben.

Während Boas früher die Entstehung des Magenkarzinoms bei völlig magengesunden Menschen scharf pointierte, hat er doch später seine Anschauung vollständig geändert. Er hebt jetzt hervor, daß das Magenkarzinom immer in einer pathologisch veränderten Schleimhaut entsteht.

Jüngerich hat das spätere Schicksal von 32 Patienten mit völliger Achylie nachgeforscht, keiner dieser bot Zeichen von Karzinom dar. Auch hat er 50 Fälle von Krebs des Magens auf Symptome einer vorausgegangenen chronischen Gastritis anamnestisch untersucht, alle mit negativem Resultat. Es liegen doch ziemlich zahlreiche Mitteilungen vor, die den Übergang einer chronischen Gastritis in Karzinom klinisch sicherstellen, und Boas meint öfters dasselbe gesehen zu haben.

Je häufiger aber solche Beobachtungen gemacht werden und je mehr die Auffassung unter den Klinikern Boden gewinnt, daß die Gastritis mit Achylie ein Vorstadium für das Karzinom bietet, je stärker wächst ein Zweifel über die von Lubarsch vermittelte Benignität dieser heterotopen Epithelproliferationen. Daß die Entstehung dieser Proliferationen in ursächlichem Zusammenhange mit der Gastritis steht, ist außer allem Zweifel; in manchen Fällen fanden sie sich nur, wo die Gastritis am stärksten war. Für die Annahme, daß primäre Zellveränderungen die Ursache dieser Proliferationen sein sollten, wie es von Hauser und Versé beschrieben ist, habe ich keine Anhaltspunkte finden können; eher scheint die Theorie Ribberts über die primären Veränderungen des Bindegewebes mehr Wahrscheinlichkeit für sich zu haben. Für die Histogenese des Karzinoms würde dann das von mir konstatierte völlige Fehlen der Belegzellen in den Epithelproliferationen sehr interessant sein, und der Magenkrebs muß also hier aus modifizierten Hauptzellen entstehen.

Schließlich werde ich mit ein paar Worten die schon anfangs beschriebene

Hypertrophie der *Musc. muc.* besprechen, da es scheint, als ob sie keine Beobachtung gefunden hat; wenigstens erwähnt nicht *Lange* in seiner großen Arbeit über die chronische Gastritis, daß er eine ähnliche Dickenzunahme der *Musc. muc.* beobachtet hat. Werden die eventuellen Fehlerquellen in der Beurteilung der Dicke dieser Muskellage, die durch Schrägschnitte entstehen können, berücksichtigt, bleibt doch eine bedeutende Dickenveränderung zurück. An mehreren Stellen, und zwar an solchen, wo die Gastritis besonders fortgeschritten war, hatte sie zweimal ihre normale Dicke erreicht und war gleichzeitig leicht mit Rundzellen infiltriert.

Es ist unzweifelhaft, daß die *Musc. muc.* in vielen Fällen von chronischer Gastritis bedeutend hypertrophisch ist; die Hypertrophie ist oft an den Stellen lokalisiert, wo die Gastritis besonders ausgeprägt ist. Vielleicht handelt es sich um eine Hypertrophie, die von der vermehrten Arbeit des Magens verursacht wird, wenn er sich von den größeren Schleimmengen mit darin steckenden kleinen Speiseresten reinigen muß.

#### Literatur.

*Mathieu*, Pathologie gastro-intestinale 1910. Deuxième série. — *Menetrier*, Archives de physiologie t. I, 1888. — *Faber & Lange*, Den chroniske Achylia gastrica. Pathogenese og Åtiologie. Köbenhavn 1907. — *Lange*, G., Studier over den chroniske Gastritis. Disp. Köbenhavn 1910. — *Henke*, Mikroskopische Geschwulstdiagnostik. — *Kaufmann*, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin 1907. — *Ribbert*, Geschwulstlehre. Jena 1904. — *Lubarsch*, Über heterotope Epithelwucherungen und Krebs. Verh. d. D. Path. Ges. 1906, S. 208. — *Meyer*, Über heterotope Epithelwucherungen und Karzinom. Verh. d. D. Path. Ges. X 1906, S. 26. — *Ders.*, Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 19, S. 410. — *Orth*, Über die Beziehungen der *Lieberkühnschen* Krypten zu den Lymphknötchen des Darms unter normalen u. pathologischen Verhältnissen. Verh. d. D. Path. Ges. 1900. Berlin 1901. — *Versé*, Die Histogenese der Schleimhautkarzinome. Verh. d. D. Path. Ges. 1908, S. 95. — *Schultze*, Über die Beziehungen der *Lieberkühnschen* Krypten zu den Lymphknötchen des Dickdarms. Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 16, 1905, S. 99. — *Hauser*, Gibt es eine primäre, zur Geschwulstbildung führende Epithelerkrankung. Zieglers Beitr. Bd. 33, 1903. — *Boas*, Lehrbuch der Magenkrankheiten. Berlin 1907. — *Jüngereich*, Karzinom und Achylia gastrica. Med. Klinik 1909, S. 1678. — *Zimmermann*, Beiträge zur Kenntnis einiger Drüsen und Epithelien. Arch. f. mikr. Anatomie Bd. 52.

### XVI.

## Der normale und pathologische Zyklus im Ovarium des Säugetiers.

(Aus dem Pathologischen Laboratorium des Barnard Free Skin and Cancer Hospital, St. Louis, Mo.)

Von

Leo Loeb.

Schon in einer früheren Mitteilung beschrieb ich die zyklischen Vorgänge im Ovarium des Meerschweinchens<sup>1)</sup>. Eine Reihe von Fragen mußte jedoch damals

<sup>1)</sup> The cyclic changes in the ovary of the guinea pig, Journal of Morphology vol. 22, nr. 1, 1911 (Whitman Memorial Volume). — Über die Bedeutung des Corpus luteum für die Periodizität des sexuellen Zyklus beim weiblichen Säugetierorganismus. D. med. Wschr. Nr. 1, 1911.