

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Köln [Direktor: Prof. Dr. A. Dietrich].)

Krebsentwicklung in Bronchiektasen.

Bemerkungen über die Metaplasie des Bronchialepithels.

Von

Privatdozent Dr. H. Siegmund.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. September 1921.)

Die vorliegende Mitteilung bezweckt nicht nur einen kasuistischen Beitrag zum Vorkommen seltener Geschwulstformen zu liefern, sondern auch Stellung zu nehmen zu einigen Fragen über Wesen und Bedeutung der Metaplasie, Fragen, die schon oft diskutiert sind, aber immer wieder zu neuen Erörterungen Veranlassung geben. Die Berechtigung zur eigenen Stellungnahme leite ich nicht nur aus dem Studium der gleichzu beschreibenden Bronchialkrebs ab, sondern auch aus eigenen Beobachtungen an Lungen von Masern-, Keuchhusten- und Influenzafällen, wobei ich einen Teil des Influenzamaterials den Kriegspräparaten des Herrn Prof. Dietrich verdanke. Gerade diese Untersuchungen haben gezeigt, daß eine echte Epithelmetaplasie in den Luftwegen nicht nur vorkommt, sondern gar nicht einmal selten ist, daß es sich dabei nicht um kongenitale Heterotopien oder auf angeborener Grundlage zur Entwicklung gekommene Heteroplasien oder gar um eine Epitheltransplantation aus der Nachbarschaft handeln kann. Meine Ausführungen und Schlußfolgerungen beziehen sich lediglich auf das Verhalten der Luftwege. Ich glaube sogar, einer Verallgemeinerung so lange nicht das Wort reden zu dürfen, als nicht auch für andere Organe ähnliche Verhältnisse untersucht und sichergestellt worden sind. Gerade hier wie kaum bei einem andern Kapitel der allgemeinen Pathologie ist die Summe von Einzelbeobachtungen von allergrößtem Werte für die Ableitung allgemein gültiger Gesetze.

Von den zu beschreibenden Carcinomen in Bronchiektasen sind zwei Beobachtungen jüngsten Datums, den dritten Fall fand ich in der Sammlung des Path. Instituts.

Fall 1. Sektion 422/21. 42jähriger Mann. Eine genaue klinische Untersuchung fehlt, da der Patient nur zwei Tage in schwerem Zustand in der Psychiatrischen Klinik war, wo die Vermutungsdiagnose „progressive Paralyse“ gestellt

wurde. Sektionsergebnis (Dr. Siegmund): Kleines Carcinom im Oberlappen der rechten Lunge von Bronchiektasen ausgehend. Ausgedehnte Metastasenentwicklung in den beiden Lungen, den thorakalen Lymphknoten, Leber, Milz und Gehirn. Die hier interessierenden Verhältnisse in der rechten Lunge verdienen eine genaue Beschreibung (vgl. Abb. 1): Die Herausnahme der Lunge aus der Leiche war durch das Bestehen flächenhafter Verwachsungen mit der Brustwand erschwert, die im Bereich der seitlichen Teile des Oberlappens am mächtigsten waren. Die Lunge zeigt hier eine deutliche Einschnürung, und fühlt sich knotig verdichtet an. Auf der Schnittfläche stellen sich große Teile des Oberlappens als induriertes luftleeres schiefriges Gewebe dar, in dem die Luftröhrenäste als weitklaffende Röhren gelegen sind. Verfolgt man vom Hilus die Bronchialverzweigungen, so fällt die Erweiterung

des rechten Oberlappen-Hauptbronchus ohne weiteres in die Augen; auch seine Äste sind in breite zylindrische Röhren verwandelt, deren schmutzig graurote eiterbedeckte Schleimhaut eine feine Riffelung erkennen lässt. Die beträchtliche Erweiterung der Bronchien ist auch noch in den kleineren Verzweigungen festzustellen. An der Gabelung eines stark erweiterten Bronchus zweiter Ordnung ist ganz unvermittelt die Lichtung des unteren Astes durch ein weißliches markiges Gewebe verschlossen. Verfolgt man die Richtung dieses so verschlossenen Bronchus weiter, so gelangt man mitten in eine weiche Geschwulstmasse von im ganzen Walnußgröße, die sich in dem induriertem

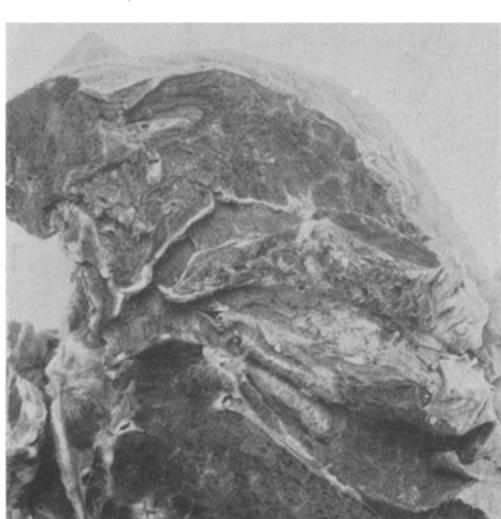


Abb. 1. Fall 1. Oberlappen der rechten Lunge mit Bronchiektasen und Krebs im untern Bronchus.

Lungengewebe ausbreitet und unscharf abgegrenzt ist. Im ganzen nimmt diese Geschwulst den Raum zwischen einer Bronchialgabelung ein, das Lumen des einen Astes dabei ganz verschließend und durchsetzend. Kleine, selten über erbsengroße Geschwulstknoten von gleicher Beschaffenheit sind zerstreut in allen Lungenabschnitten und auf der Pleura nachzuweisen.

Die histologische Untersuchung erstreckte sich auf Teile aus dem Haupttumor, verschiedenen Metastasen und verschiedene Wandabschnitte der erweiterten Bronchien. Stellen, die mittens aus der Geschwulst entnommen sind, zeigen eine weitgehende Durchsetzung des ganzen Lungengewebes mit zellreichen Geschwulstmassen. Die Strukturverhältnisse des Lungengewebes sind dabei nach Färbung der elastischen Fasern noch verhältnismäßig gut zu erkennen. Teils füllen die Geschwulstmassen nach Art einer krebsigen Pneumonie die Alveolen aus, teils breiten sie sich, die Lymphbahnen um Bronchien und Gefäße benutzend, auch im Zwischen-gewebe aus. Die Geschwulstzellen sind im großen und ganzen in allen Teilen einheitlich gebaut. Am besten lassen sich ihre Strukturverhältnisse da übersehen, wo sie im Verlauf der Längsachse im Schnitt gelegen sind. Sie stellen sich dabei als lang ausgezogene, dünne fast spindelige Elemente dar mit einem kleinen chro-

matinreichen Kern von längsovaler Gestalt, meist mit zwei deutlichen Kernkörperchen und schmalem, dichtem Protoplasma. Vielfach liegen diese Zellen parallel in Zügen angeordnet, so daß man auf den ersten Augenblick ein Spindelzellsarkom vor sich zu haben glaubt. Wo die Zellen ganz dicht nebeneinander liegen, läßt sich eine feine stark lichtbrechende Grenzmembran zwischen ihnen erkennen, ohne daß es mir aber mit den verschiedensten Färbemethoden gelungen ist, Protoplasmfasern oder Intercellularbrücken zur Darstellung zu bringen. Wo die Zellen weniger dicht beisammen liegen, sind sie durch protoplasmatische Fortsätze, die zu feinen langen Fäden ausgezogen sind, miteinander verbunden. Kernteilungsfiguren sind außerordentlich reichlich. Sind die Zellen nicht in ihrer Längsrichtung vom Schnitt getroffen, so entstehen dadurch etwas andere Bilder, daß sie rundlich oder polygonal aussehen, wobei sie oft durch lange Fortsätze miteinander zusammenhängen. Im Zentrum der die Alveolen ausfüllenden Krebsnester sind die Geschwulstzellen oft ganz nekrotisch. Neigung zur Schichtung besteht im Primärtumor nicht, auch keinerlei als Verhornungsprozesse zu deutende Bilder sind nachweisbar. Um so bemerkenswerter ist nach dieser Richtung das Verhalten der Metastasen. Im Hirn fallen diese zunächst durch ihren starken Gefäßreichtum auf. Die Geschwulstzellen sind dabei vielfach nach Art eines Perithelioms um die meist sehr dünnwandigen Gefäße angeordnet. Der spindelzellige Charakter der einzelnen Zellen tritt hier sehr deutlich hervor, auch die eigentümliche Dichtigkeit des Protoplasmas fällt besonders an größeren Zellen stark auf. Riesenkern- und Zellbildungen sind gar nicht selten. Gelegentlich kommen auch Einschachtelungsbilder und paranukleäre Vakuolen zur Beobachtung. Die Metastasen in den thora-kalen Lymphknoten zeichnen sich bemerkenswerterweise noch dadurch aus, daß im Zentrum der Krebszüge gelegentlich eine Neigung zur Schichtung deutlich ist, wobei gleichzeitig eine eigentümliche Verdichtung des Protoplasmas feststellbar ist, ein Prozeß, der nicht nur morphologisch eine weitgehende Ähnlichkeit mit Verhornungsprozessen besitzt, sondern auch durch den positiven Ausfall verschiedener Hornfärbungen seine Zugehörigkeit zu den Verhornungsprozessen dokumentiert. Keratohyalinkörper habe ich dabei ebenso wenig wie Stachelzellbildung nachweisen können. Von besonderem Interesse ist das Verhalten der erweiterten Bronchien. Es findet sich hier eine starke entzündliche Infiltration der ganzen Schleimhaut und der tieferen Wandschichten, vorwiegend mit einkernigen Rundzellen und Plasmazellen, bei hochgradiger Hyperämie der stark erweiterten und vermehrten Gefäße. Der Epithelüberzug der vielfach gefalteten Schleimhaut ist leider an den meisten Stellen verloren gegangen. Wo er aber noch erhalten ist, finden sich nirgends hohe gleichmäßige Zylinderepithelien, sondern meist niedrige kubische Zellelemente und vielfach auch protoplasmaarme lange, spitze Zellen mit längsovalen Kernen oft in mehreren Schichten übereinanderliegend. Dieses „Übergangsepithel“ weist in den basalen Zelllagen auffallend reichliche Kernteilungsfiguren auf. Ganz gelegentlich kommt es auch vor, daß die Zellen sich abplatten, ohne daß aber Protoplasmafaserung oder Verhornung an ihnen nachweisbar ist. Der von der Geschwulst verschlossene Bronchus ist vollständig von Geschwulstzellen durchwachsen, die sich innerhalb der Schleimhaut auch ein Stück in die makroskopisch noch unveränderten Abschnitte verfolgen lassen.

Fall 2. Sektion 400/21. 64jähriger Mann. Seit zweieinhalb Jahren in klinischer Behandlung wegen Bronchiektasen des rechten Unterlappens. (Med. Klinik Lindenburg, Geh.-Rat Moritz.) Physikalischer Untersuchungsbefund, Verhalten des Sputums, Röntgenbild und Entwicklung des Leidens sicherten die klinische Diagnose. Seit 3 Monaten stetige zunehmende Verschlechterung des Allgemeinbefindens bei anscheinender Besserung des Lungenbefundes.

Klinische Sektion (Prof. Dietrich): Carcinom der rechten Lunge auf dem Boden chronischer Pneumonie und Bronchiektasenbildung. Lungenödem. Rezidivierende Endokarditis der Mitrals.

Die Lunge ist im Protokoll folgendermaßen beschrieben: Beide Pleurablätter sind zu einer festen Schwarze verwachsen, die besonders um den Unterlappen sehr dick und derb ist und auch das Zwerchfell innig mit der Lunge verbindet. Der ganze Unterlappen fühlt sich hart an, während der Oberlappen lufthaltig und auf dem Durchschnitt reichlich von Flüssigkeit durchtränkt ist. Der Unterlappen ist von einem System von Höhlen durchsetzt, die teils von eitrig stinkenden Massen erfüllt sind, teils von rötlich flockigen Zerfallsmassen. Am Abgang des Unterlappenbronchus sitzt eine weiche Gewebsmasse, die polypenartig in die Lichtung hineinragt, den Bronchus vollständig umschließt. Diese Masse geht bis auf die Hilusdrüsen und strahlt in das Lungengewebe aus. Sie nimmt den Unterlappenbronchus vollständig ein, der ein von weißen Zerfallsmassen ausgefülltes unscharf umgrenztes Rohr darstellt. Die tiefdunkelrote, mit Eiter bedeckte Schleimhaut des Hauptbronchus geht mit unscharfer zackiger Grenze in die Zerfallsmassen über. In einiger Entfernung tritt dann wieder Bronchialschleimhaut einiger Bronchialäste auf. Auch diese ist tiefdunkelrot, bedeckt von eitrig zerfallenen Massen. Die Lichtung ist erweitert und geht dann in sackförmige Ausbuchtungen gegen die Lungenbasis über. An andern Stellen setzen sich die Ausbuchtungen sofort an den zerfallenen Teilen der Luftröhre an, und die weiße Gewebsmasse setzt sich noch auf die Wand der Ausbuchtungen fort, die dann von fetzigem Gewebe ausgekleidet und auch von Gewebsbröckchen erfüllt sind. Diese von Geschwulstgewebe gebildeten Höhlen liegen besonders im hinteren Teil des Unterlappens, während nach vorn und an der Basis die Höhlen liegen, welche als erweiterte Bronchien zu erkennen sind. Doch hängen beide Systeme miteinander zusammen. An vielen Stellen läßt sich in den Höhlen noch Schleimhaut nachweisen, die manchmal etwas weißlich verdickt ist. Das noch erkenntliche Gewebe des linken Unterlappens ist schiefriggrau und derb, schwielig und luftleer.

Mikroskopische Untersuchung: Das Gewebe des Unterlappens zeigt das typische Bild einer entzündlichen Lungenschwundung. Die Struktur des Lungengewebes ist dabei ganz verloren gegangen, derbe von anthrakotischem Pigment durchsetzte Bindegewebszüge durchziehen das Gewebe und umschließen kleine drüsige Hohlräume, die mit einem niedrigen kubischen Epithel ausgekleidet sind und sich als Reste der Alveolen deuten lassen. Innerhalb dieses Gewebes finden sich die hochgradig erweiterten Bronchien, mit stark entzündlich infiltrierter hyperämischer Wand, wobei Plasmazellen und Russelsche Körperchen in auffallend reicher Menge vorhanden sind. Das Bronchialepithel ist leider nur an sehr wenigen Stellen gut erhalten, zeigt dann aber nicht das Aussehen des gewöhnlichen hohen Zylinderepithels mit Flimmerbesatz, sondern besteht aus mehreren Schichten schmaler langer Zellen meist mit sehr langen ausgezogenen dünnen Fortsätzen. Die Schleimdrüsen, die sich reichlich in der Bronchialwand finden, sind gleichfalls stark entzündlich infiltriert, ihr hohes Epithel ist vielfach abgestoßen. Da, wo die Bronchialwand auch makroskopisch mit Schleimhaut ausgekleidet erscheint, ist histologisch diese Annahme durchweg zu bestätigen, wobei das allerdings nur selten erhaltene Epithel sich als charakteristisches Übergangsepithel aus fast spindeligen, langen dünnen Zellen bestehend erweist. Untersucht man Teile aus den von Geschwulstgewebe durchsetzten Abschnitten, so läßt sich, was die Ausbreitung der Geschwulstmassen angeht, feststellen, daß sie auch hier teils nach Art einer Pneumonie sich innerhalb der Alveolen ausbreiten, teils infiltrierend, ohne auf die Strukturverhältnisse Rücksicht zu nehmen, im Lungengewebe weiterwachsen und so in die am Hilus gelegenen Lymphknoten vordringen.

Sehr bemerkenswert ist dabei das Verhalten und das Aussehen der Geschwulstzellen, das in den einzelnen Abschnitten wechselt. Lange, spindelige dünne Zellen, oft parallel miteinander verlaufend, in Zügen, Nester und Zapfen zusammenliegend, finden sich neben Komplexen großer bizarr gestalteter platter Epithelien mit unformigen oft sehr chromatinreichen Kernen und spärlichen dichtem Protoplasma. Vakuolenbildung in den Kernen ist gerade in den großen Zellen sehr häufig; was all den Zellkomplexen gemeinsam ist, ist die deutliche hervortretende Neigung, sich konzentrisch zu schichten. Dabei entstehen in den Abschnitten, wo die äußeren Zellen platt und spindelförmig sind, richtige Schichtungskugeln, wobei das Plasma der Zellen sich eigentümlich verdichtet, stark lichtbrechend wird und feine Granula erkennen läßt. Hornfärbungen ergeben hier einen positiven Ausfall. Aber auch im Zentrum derjenigen Zellkomplexe, die aus mehr unregelmäßigen großen, platten Zellen bestehen, lassen sich gleichsinnige Protoplasmaveränderungen nachweisen, die zu jener eigentümlichen Verdichtung und Aufquellung des Plasmas führen wie sie für Hornzellen charakteristisch ist (Abb. 2). Es kommt vor, daß die verhornten konzentrisch geschichteten Massen im Zentrum Kalkablagerungen aufweisen. Im ganzen handelt es sich also um eine Geschwulstbildung, die an den meisten Stellen aus spindeligen protoplasmaarmen „Basalzellen“ besteht, mit deutlicher Neigung zur Schichtung und Hornbildung, während an anderen Stellen atypische unregelmäßige, große platte Zellen gleichfalls mit deutlicher Neigung zur Exoplasmabildung und Verhornung überwiegen.

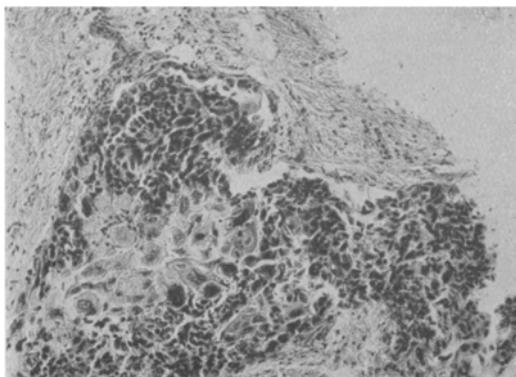


Abb. 2. Fall 2. Krebsnest aus großen, unregelmäßigen atypischen Zellen mit Verdichtung und Aufquellung des Protoplasmas in den zentralen Abschnitten.

Fall 3. Sammlungspräparat 665. Über die Herkunft des Präparates läßt sich nichts in Erfahrung bringen. Die aufbewahrte linke Lunge zeigt im großen und ganzen ähnliche Verhältnisse wie der Fall 2. Die Geschwulstentwicklung ist auch hier im Unterlappen zustande gekommen, der vor allen in den basalen Teilen das Bild einer chronischen Pneumonie mit starker Induration und Schrumpfung bietet. Der ganze Unterlappen ist durchsetzt von einem System miteinander kommunizierender röhrenförmiger Hohlräume von Fingerdicke, von denen der allergrößte Teil mit Bronchialschleimhaut ausgekleidet ist und durch den Befund von Knorpelspangen und durch die Beziehungen zu den Gefäßen sich ohne weiteres als erweiterte Bronchien erkennen läßt. Der größte Teil von ihnen ist leer. Ein anderer Teil ist erfüllt mit bröcklichen, gelblich weißen Gewebsfetzen, die von der Wand in die Lichtung hineinragen und sich anderseits in das benachbarte Lungengewebe als weiße Massen fortsetzen. Verfolgt man diese Geschwulstmassen, so lassen sich ihre Beziehungen zu den erweiterten Bronchien leicht feststellen. Sie umgeben diese, dringen zum Teil in sie ein, lassen an verschiedenen Stellen intakte Schleimhaut zum Vorschein kommen, um an anderen Stellen wie Polypen sich aus der samartigen Wand zu erheben. Ein zapfenförmiger Fortsatz aus Geschwulstmassen

ragt aus dem stark erweiterten Unterlappenbronchus in den Hauptbronchus hinein. Der Pleuraüberzug im Bereich des Unterlappens ist schwielig verdickt, der Oberlappen ist lufthaltig.

Histologischer Befund: Auch hier ist die Struktur des Lungengewebes im Unterlappen durch starke Bindegewebsentwicklung vollständig verloren gegangen. Die oft mit großen hellen Zellen erfüllten Alveolen erscheinen als drüsenartige Hohlräume mit niedrig kubischem Epithel. Die Bronchialwände sind auch in diesem Falle von stark entzündlichen Infiltraten durchsetzt, wobei Plasmazellen und Russelsche Körperchen außerordentlich reichlich vorhanden sind. Hochgradige Hyperämie und Faltenbildung der Schleimhaut besteht wie in den übrigen Fällen. Wo das Epithel noch erhalten ist, zeigt es auch hier das Aussehen von Übergangsepithel, das aus schmalen spindeligen langen Zellen besteht; nur die unterste Zellage

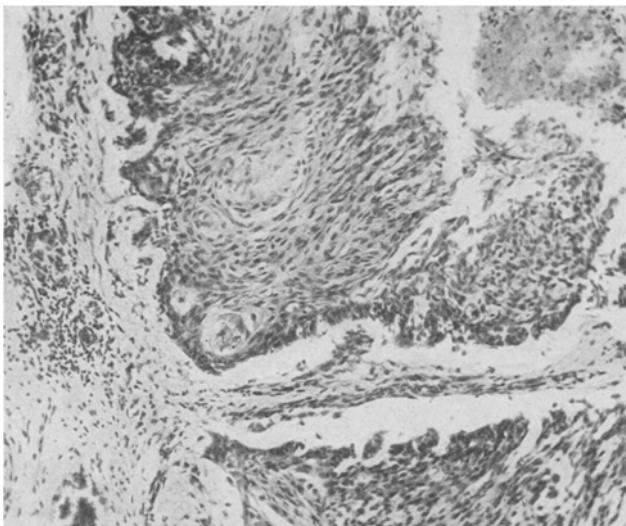


Abb. 3. Fall 3. Aus spindeligem Faserepithel bestehender Krebszapfen mit Schichtung und Verhornung.

besteht aus kubischen Elementen. An einigen Stellen findet sich insofern ein bemerkenswerter Befund, als die hochgradig hyperämische Schleimhaut überzogen ist mit einem zwei- bis dreischichtigem ganz platten Epithelbelag, der im ganzen dem Aussehen einer dünnen Plattenepithelschicht vollkommen gleicht; besonders in den äußeren Zellagen ist die starke Abplattung und Verdichtung des Protoplasmas sehr deutlich. Das Geschwulstgewebe ist überall sehr regelmäßig und charakteristisch gebaut. Es besteht aus großen Zapfen, die die Alveolen ausfüllen und auch im Zwischengewebe sich ausbreiten, auch innerhalb des Bronchiallumens durch bindegewebige Spalten abgegrenzte Alveolen bilden; die basale Zellage dieser Zapfen besteht aus hohen fast zylindrischen Epithelien, während die darauffolgenden aus spindeligen langgezogenen Zellen aufgebaut sind, mit meist längsovalen Kernen und deutlichen Kernkörperchen. Die Zellen sind zu langen faserähnlichen Gebilden ausgezogen und sind durch zahlreiche Protoplasmaverbindungen miteinander vereinigt. Protoplasmafasern sind sehr deutlich. Im Innern der Zapfen ist eine konzentrische Schichtung sehr häufig festzustellen, womit typische Protoplasmaverdichtungen Hand in Hand gehen, die für verhornte Zellen eigentlich sind (Abb. 3). Typische Cancroidperlenbildung ist vor allem in den kleineren Zapfen gar

nicht selten, kommt auch in den größten oft an verschiedenen Stellen vor und ist meist deutlich zu unterscheiden von nekrotischen Zellmassen, die sich gelegentlich besonders in den Alveolen vorfinden. Die Hornreaktionen fallen hier positiv aus. Ganz besonders interessant sind Stellen, wo an einer polypenähnlichen Ausstülpung der Schleimhaut in das bronchiale Lumen ein mehrschichtiges sehr charakteristisches Übergangsepithel allmählich übergeht in einen großen in die Tiefe dringenden Krebszapfen, der aus den gleichen Zellen besteht. Doch möchte ich diese engen nachbarschaftlichen Beziehungen keinesfalls als Übergangsbilder für die Geschwulstentstehung in Anspruch nehmen. Die Geschwulst ist in allen Abschnitten ganz gleichmäßig gebaut.

Gemeinsam ist allen drei beschriebenen Geschwülsten, daß sie auf dem Boden von Bronchiektasen entstanden sind, die zweimal in chronisch-pneumonisch indurierten Lungenabschnitten, einmal bei einer wahrscheinlich tuberkulösen Narbenbildung im Oberlappen zur Entwicklung gekommen sind. Es hieße den Verhältnissen Gewalt antun, wollte man die Bronchiektasenbildung als erst infolge der Geschwulstentwicklung entstanden ansehen. Der erste beschriebene Fall spricht absolut gegen diese Annahme und zeigt auf das schönste, wie die Krebsentwicklung von dem erweiterten Bronchus ihren Ausgangspunkt nimmt. Und auch in den beiden anderen Fällen zeigt ein eingehendes Studium der Verhältnisse, vor allem auch die Entwicklung des klinischen Krankheitsbildes, daß zuerst die Bronchiektasenbildung wie so häufig im Anschluß an eine chronische Pneumonie zur Entwicklung gekommen ist, zu der sich erst später die Geschwulstbildung hinzugesellt hat. In allen drei Fällen finden sich chronisch entzündliche Veränderungen der Bronchialschleimhaut und gleichsinnige Veränderungen des Epithels. Statt eines gleichmäßigen hohen einschichtigen Zylinderepithels ist neben einem niedrig kubischen Epithel an verschiedenen Stellen ein unregelmäßiges oft mehrschichtiges „Übergangsepithel“ entstanden, das aus kleinen im Schnitt spindeligen protoplasmaarmen Zellen, oft mit langen spitzen Fortsätzen besteht und sich sicherlich aus den präexistenten Basalzellen entwickelt hat. Nur im dritten Fall ließ sich neben solchem Übergangsepithel an einigen Stellen ein charakteristisches niedriges „Plattenepithel“ mit Epithelfasern nachweisen. Auch der Charakter der Geschwulstzellen ist in allen drei Fällen insofern gleichartig, als die Zellwucherungen weitgehende Ähnlichkeit mit den Basalzellen besitzen, was am reinsten und deutlichsten im dritten beschriebenen Fall zu sehen ist, wo man direkte nachbarschaftliche Zusammenhänge zwischen Basalzellwucherung und infiltrierend wachsenden Krebszapfen sehen kann. Auch im ersten Fall ist die Ähnlichkeit der langen spindeligen Geschwulstzellen mit den aus Basalzellen bestehenden Übergangsepithelien außerordentlich in die Augen fallend. Vor allem in den Metastasen ist der Charakter dieser Zellen besonders gut zu erkennen, hier ist auch Neigung zur Schichtung und Hornbildung nachweisbar. Der zweite Fall ist durch starke Zellatypie ausgezeichnet

und zeigt neben charakteristischen spindeligen Basalzellwucherungen mit Schichtung und Verhornung ganz unregelmäßige Bilder aus großen polygonalen unregelmäßigen Zellen, die aber gleichfalls eine deutliche Neigung zur Ausbildung exoplasmatischer Verdichtungsschichten erkennen lassen. Trotz mancher Unterschiede zeigen also alle drei Fälle so viel Gemeinsames auch in ihrem histologischen Bau, der von den üblichen Cylinderepithelzellkrebsen der Lunge und Bronchien so stark abweicht, daß sie als eine besondere Geschwulstgruppe betrachtet werden können. In der Literatur sind diese Geschwülste als Plattenepithelzellkrebs beschrieben. Sie gleichen aber in ihrem Verhalten nicht so sehr den typischen Canceroiden der Haut mit ihren Stachel- und Riffzellen, Keratohyalinbildung und echter Verhornung als vielmehr den sog. Basalzellkrebsen der Haut und mancher mit Plattenepithel bedeckter Schleimhäute, besonders der Speiseröhre, mit denen sie nicht nur die fast spindelige Zellform, mit Ausbildung langer plasmatischer Fortsätze, sondern auch die als Parakeratose zu bezeichnende Form der Verhornung gemeinsam haben. Das gilt nicht nur für die von mir beschriebenen drei Fälle, sondern für die meisten in der Literatur auffindbaren im ganzen seltenen Mitteilungen über verhorrende Plattenepithelzellkrebs der Lunge.

Eine Durchsicht der einschlägigen Literatur über diese Geschwülste zeitigte auf den ersten Blick insofern ein überraschendes Ergebnis, als fast die meisten, man kann sagen, alle genau beschriebenen Beobachtungen, die Entstehung der „Plattenepithelzellcarcinome“ gleichfalls auf den Boden von Bronchiektasen oder Kavernen einwandfrei erkennen lassen. Freilich zumeist, ohne daß es den einzelnen Untersuchern zum Bewußtsein gekommen ist. Sehr charakteristisch ist hierfür z. B. die Mitteilung von Ernst, der sich nach Ablehnung der Keimverlagerungstheorie für eine Entstehung der Geschwulst auf dem Boden eines metaplastisch veränderten Epithels ausspricht, „wobei man freilich den Nachweis eines der vielen die Metaplasie verursachenden Momente schuldig bleiben muß“. Dabei ist nicht nur in der Wiedergabe des Obduktionsberichtes das Bestehen von Bronchiektasen ausdrücklich vermerkt, sondern auch in der beigegebenen Abbildung die enge räumliche Beziehung zwischen Geschwulst und Bronchialveränderung offensichtlich. Eine Reihe von Beschreibern hat freilich das Zusammentreffen von Bronchialveränderungen und Plattenepithelkrebsen nicht nur erkannt, sondern auch in Zusammenhang gebracht. In erster Linie ist hier Watsuji zu nennen, der unter Benda auf die Entstehung der Plattenepithelzellkrebs der Lunge aus Pachydermien der Bronchialschleimhaut hingewiesen hat, ferner Wolf und Hermann. Hierzu gehören auch die beschriebenen Plattenepithelzellkrebs in tuberkulösen Kavernen (Friedländer, Schwalbe).

Es liegt auf der Hand, daß als Bindeglied für die Entwicklung solcher heterotoper Geschwülste bei Bronchialwandaffektionen die bei diesen fast regelmäßig zu beobachtenden Epithelumwandlungen von größter Bedeutung sind. Wenn auch für viele der als Metaplasie bezeichneten Vorgänge trotz der im ganzen klärenden Darstellung Schridde's immer noch eine gewisse Skepsis am Platze sein mag, so scheinen mir für das Bronchialepithel die Verhältnisse doch schon so weit klargestellt zu sein — nicht zuletzt auf Grund der Beobachtungen, die das Material der letzten Grippeepidemie an die Hand gab, das nach dieser Richtung hin insbesondere von Askanazy untersucht worden ist —, daß auch die Anhänger einer strengen Spezifizitätslehre hierin nicht lediglich einfache Konvergenzerscheinungen im Sinne Hansemanns erblicken können und eine Einigung zum mindestens über die formale Genese erreichbar erscheint.

Gerade das Studium der Lungenveränderungen bei Grippe in Verbindung mit den Untersuchungen an Rattenpneumonien, über die Teutschländer berichtet hat, gewähren einen klaren Einblick in das morphologische Geschehen. Dabei erweisen, ganz im Sinne von Lubarsch, die zur Metaplasie führenden Vorgänge ihre enge Zugehörigkeit zu Regenerationsprozessen. Wesentlich scheint mir dabei, daß der Regenerationsvorgang von vornherein anders verläuft, als wir ihn sonst für die Schleimhäute annehmen. Nicht durch Teilung der erhaltenen gebliebenen, vollentwickelten Epitheliien, die sich nebeneinander legen und den Defekt überhäuten, oft unter Bildung von riesenzellähnlichen Syncytien, sondern durch „Proliferation der Basalzellen aus dem bodenständigen Residuum“ der abgestoßenen Epitheliien, die zunächst als kleine undifferenzierte Zellen am Fuße der Zylinderzellen erscheinen. Wenigstens gilt das für das Bronchialepithel, ob auch für das der Gallenblase und Darmschleimhaut, müssen besonders darauf gerichtete Untersuchungen zeigen. Mit dem Stadium dieser Basalzellbildung bzw. Wucherung kann der Vorgang seinen Abschluß finden. Das sind dann die Bilder, die man als „Übergangsepithel“ gar nicht so selten in Grippe- und Masernlungen zu sehen bekommt, wobei sich statt regelmäßiger, gleichmäßig hoher Zylinderzellen mit Flimmerhaaren ein meist aus spindeligen längeren und kürzeren Zellen mit spärlichem Protoplasma, kleinen chromatinreichen Kernen von ovaler und spindeliger Gestalt zusammengesetzter Epithelbelag findet (Abb. 4). Es kann dabei vorkommen, daß die oberste Schicht an einigen Stellen aus fast kubischen ja zylinderähnlichen Zellen besteht, während manchmal auch an Plattenepithel erinnernde Zellen vorhanden sind, ohne daß allerdings eine Stachelzellbildung und Protoplasmafaserung immer deutlich ist. Meistens ist der Reichtum an Kernteilungsfiguren in den basalen Zelllagen sehr in die Augen fallend. Ich glaube, daß das Auf-

treten eines solchen Übergangsepithels häufiger ist, als allgemein angenommen wird, jedenfalls häufiger, als es nach der Mitteilung Goldziehers erscheinen könnte, der diese Veränderungen bei einem dreijährigem Kinde beschreibt. In vielen Fällen kommt es nun dabei auch zur Weiterdifferenzierung in der Richtung von verhorndem Plattenepithel mit Protoplasmafaserung und Stachelzellbildung (Abb. 5), bei der Ratte nach Teutschländer sogar zur Keratohyalinbildung mit echter Verhornung. Es handelt sich bei dieser Weiterdifferenzierung vor allem um Umwandlung des Zellplasmas im Sinne einer Exoplasma-

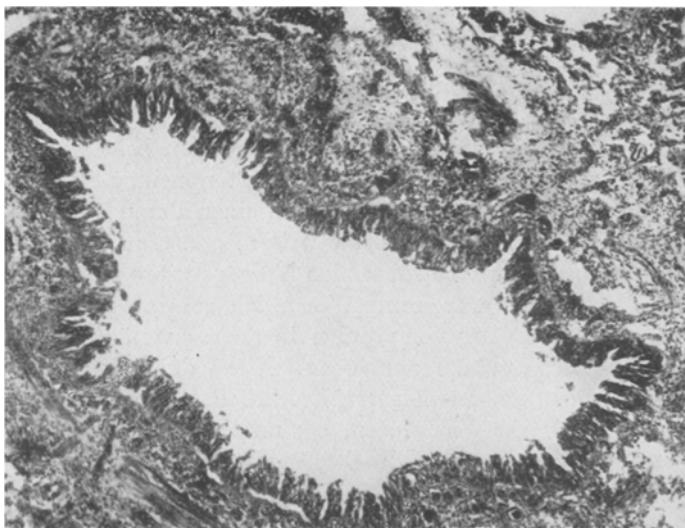


Abb. 4. Mittlerer Bronchus mit Übergangsepithel bei Grippe.

bildung, d. h. einer Verdichtung der äußeren Plasmaschichten mit Auftreten von Grenzmembranen, Tonofibrillen usw. In dem Falle von Goldzieher ist sowohl nach der Richtung des Zylinderepithels wie nach der des Faserepithels die Weiterentwicklung erfolgt. Teutschländer gibt für den Rattenbronchus eine genaue Schilderung der verschiedensten Entwicklungsstadien dieses Vorgangs; seine Befunde entsprechen eigentlich ganz den Bildern, die man an menschlichem Grippe-material ebenso bei den Masern- und Keuchhustenpneumonien der Kinder beobachten kann. Eine „Epidermisierung“ mit Ausbildung von Keratohyalin und Horn ist allerdings beim Menschen meines Wissens noch nicht beobachtet worden. Wohl aber sind der Parakeratose nahestehende Prozesse, „Vertrocknung“, extranukleäre Blasenbildung“, gar nicht selten. Askanazy hat auch Glykogen in solchen Zellen nachgewiesen. „Basalzellcumuli“ wie Teutschländer sie für die Ratten-

lunge beschreibt, habe ich auch in Grippeleidungen angetroffen. Besonderswert ist, daß bei menschlichen Lungen die Epithelumwandlung nie in sämtlichen erkrankten Bronchialabschnitten erfolgt, sondern stets herdförmig, wobei mir nähere Beziehungen zwischen einer besonderen qualitativen oder quantitativen entzündlichen Schädigung der Bronchialwand und der Epithelumwandlung nicht deutlich geworden sind. Ich habe den Eindruck, daß in den Bronchien erster und zweiter Ordnung die Veränderungen häufiger und leichter zustande kommen als in den tiefern Abschnitten, ohne daß sie da etwa vermißt werden.



Abb. 5. Grippe. Übergangsepithel mit Weiterdifferenzierung in Plattenepithel.
Starke Faltenbildung der neugebildeten Schleimhaut.

Es hängt das wohl damit zusammen, daß dort Basalzellen schon normalerweise reichlicher vorhanden sind. Soweit ich Faserepithel oder Übergangsepithel in Alveolargängen oder Alveolen angetroffen habe (Abb. 6), bestand gleichzeitig stets eine Epithelumwandlung in den zugehörigen Bronchien, so daß mir das Auftreten des ortsfremden Epithels in den Alveolen durch ein Einwachsen aus zugehörigen Bronchien am leichtesten erklärbar erscheint. Auch Schmittmann beschreibt für einen Fall die gleichen Verhältnisse, die ich wiederholt angetroffen habe. Daß die Vermehrungstendenz besonders der indifferenten Zellen in der Tat oft beträchtlich ist, kann man an der bemerkenswert großen Zahl von Mitosen oft leicht beobachten. Auch Goldzieher macht auf diese Eigenschaft der indifferenten Zellen aufmerksam, die auch

oft daraus hervorgeht, daß der neugebildete Epithelbelag eine außergewöhnliche reiche Faltenbildung erkennen läßt, die den zur Verfügung stehenden Raum auf der Schleimhaut stark überschreitet (Vgl. Abb. 5). Askanazy verwertet das Eindringen der neugebildeten Epithelien in die Schleimdrüsen im gleichen Sinne. Gerade im Hinblick auf die noch zu erörternden Beziehungen zu Geschwulstbildungen ist dieses Verhalten besonders bemerkenswert.

Interessant wäre es zu wissen, was nach dem Abklingen der entzündlichen Veränderungen aus solchen Epithelumwandlungen wird,

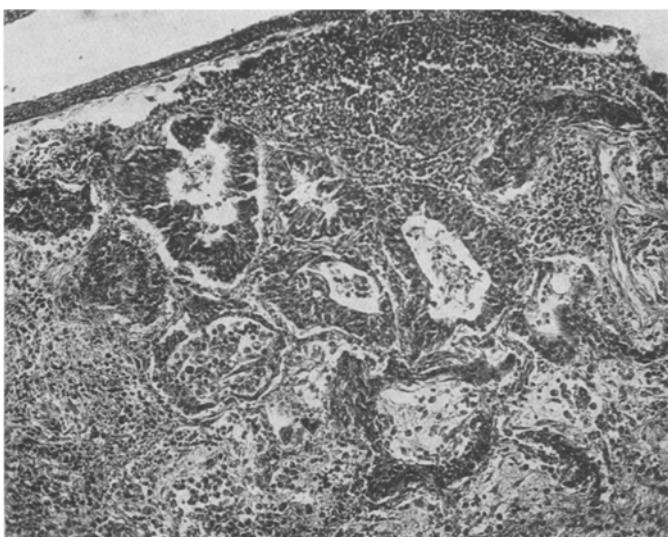


Abb. 6. Grippe. Übergangsepithel in Alveolargängen und Alveolen.

die gelegentlich schon in sehr frühem Stadium der Erkrankung anzutreffen sind. Ich glaube, daß mit dem Aufhören des Reizes auch das Übergangs- bzw. das Faserepithel wieder durch ortsvollwertiges Gewebe ersetzt werden wird. Anders natürlich beim Fortwirken der Schädigung, wie es vor allem bei der sich so häufig gerade an Masern und Grippepneumonie anschließenden Bronchiektasenbildung der Fall ist. Damit streife ich schon die Frage nach der Bedeutung der Epithelmetaplasie. Wenn es sich auch stets um einen Akt der Regeneration handelt, so handelt es sich doch nicht einfach um einen Ersatz des geschädigten oder zugrunde gegangenen Epithels, sondern sicherlich auch um eine Antwort auf besondere Reize, die ja nach Borst stets funktionell zu bewerten sind, also um Anpassungsvorgänge an veränderte örtliche Bedingungen, aber nicht im Sinne Hansemanns an räumlich-

mechanische Verhältnisse, sondern an neue Aufgaben und Lebensbedingungen. Dabei scheint mir eine Zielstrebigkeit des Prozesses in Richtung einer Schutzwirkung unverkennbar zu sein.

Meine zunächst nur für die Lunge geltende Anschauung über den Vorgang und die Bedeutung der Epithelumwandlung geht also dahin, daß die Gewebumwandlung stets in engem Zusammenhang mit der Epithelregeneration steht, die aber dabei nicht durch Teilung vollentwickelter Zellen bewerkstelligt wird, sondern ihren Ausgang von indifferenten Epithelien am Fuße des Zylinderepithels (Basalzellen) nimmt. Die Vermehrung dieser indifferenten Zellen, die Ausbildung eines Übergangsepithels, ist gewissermaßen der erste Akt der Metaplasie, ist aber streng genommen noch nicht als Metaplasie selbst zu bezeichnen. Der zweite Akt, die weitere Differenzierung in ortsfremde Faserepithelien braucht der Übergangsepithelbildung nicht notwendig zu folgen. Kommt es aber zu einer Weiterentwicklung, so erfolgt diese stets prosoplastisch im Sinne Schriddes, in Richtung der den Basalzellen innwohnenden prospektiven Potenz. Man kann so mit Fug und Recht von einer prosoplastischen Metaplasie sprechen. Der Unterschied gegen die einfache Prosoplasie liegt darin, daß hier die Weiterentwicklung der indifferenten Zellen zu einer Charakterveränderung des ortsständigen Epithels führt, während die einfache Prosoplasie unter Beibehaltung des Zellcharakters sich abspielt (vgl. Teutschländer).

Diese Auffassung von den Vorgängen bei der Gewebumwandlung in den Luftwegen kommt also ohne Zuhilfenahme einer Rückdifferenzierung im Sinne der indirekten Metaplasie Schriddes aus. Damit wird auch die wohl kaum beweisbare Hypothese überflüssig, daß die Zellen bei der Mitose auf ihren Artcharakter zurückkehren und nun in eine andere Entwicklungsrichtung gelangen. Sie entspricht auch nicht ganz der von Lubarsch empfohlenen Bezeichnung Umdifferenzierung, einer Bezeichnung, mit der, wie auch Borst betont, leicht Vorstellungen von einer so gründlichen Umgestaltung des Zellcharakters verbunden sind, wie sie bei der echten Metaplasie keinesfalls vorliegen. Denn gerade die Betrachtung der Vorgänge in der Lunge lehrt, daß die Grenzen für die echte Metaplasie sehr eng, wie mir scheint, noch viel enger sind, als sie die indirekte Metaplasie Schriddes schon ziehen. Meiner Auffassung nach ist jede echte Metaplasie eine prosoplastische Metaplasie (qualitative Prosoplasie, Teutschländer), insofern als erweckbare und fortbildungsfähige Qualitäten der indifferenten Basalzellen durch besondere Reize zur Entwicklung gelangen. Daß aber die Entwicklungsrichtung nicht so sehr durch die Keimblätter begrenzt ist, sondern in der Entwicklungsgeschichte des einzelnen Organs begründet ist, zeigt gerade das Verhalten der Bronchialepithelien, wo statt Flimmerzellen entodermaler Abstammung Faserepithelien entsprechend dem Oeso-

phagusepithel entstehen. Dabei kommt den indifferenten Basalzellen als Knotenpunkten in der Entwicklung eine besondere Bedeutung zu, die sie je nach dem auf sie einwirkenden ortszuständigen oder -fremden Reiz zur Weiterdifferenzierung nach der einen oder andern Richtung befähigt.

Wieweit diese zunächst lediglich für die Luftwege geltende Vorstellung auch für andere Organe zutrifft, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Geltung zu haben scheint sie mir vor allem noch für die im Nebenhoden vorkommenden Epithelmetaplasien bei chron. Epididymitis, wobei auch zunächst ein unbestimmtes Übergangsepithel durch Basalzellwucherung gebildet wird. Wenigstens möchte ich auf Grund eigener Beobachtungen in diesem Sinne die von Wolf kürzlich mitgeteilten Befunde deuten; das gleiche gilt für die Cystitis und Ureteritis cystica. Es ist auffallend, daß eine Metaplasie von Zylinderepithel in Faserepithel so außerordentlich viel häufiger vorkommt als das Umgekehrte, also meist eine Protoplasmaumwandlung durch mehr oder minder intensive Extoplasmabildung vorliegt. Möglicherweise verdient gerade diese „Protoplasmaverdichtung“ neu sich bildender Zellen wie wir sie auch bei der Entwicklung mancher Epithelien und Grundsubstanzen sehen, größere Beachtung für das Wesen und die Bedeutung der Metaplasie. Vor allem ihre Bedeutung als Anpassungsvorgang an neue Reize und andere Aufgaben und die Rolle als Schutzmittel tritt dadurch in ein besonderes Licht. Nur darf man dabei nicht den Hauptwert auf die kataiotische Natur des Verhorngungsprozesses legen, wie Weigert es befürwortete. Denn das Wesen der Umwandlung des Zellcharakters liegt nicht so sehr in der Fähigkeit der neuen Zellen, Hornsubstanzen zu bilden, als überhaupt in den andern Struktur- und Dichtigkeitsverhältnissen.

Viel diskutiert ist das Auftreten von Epithelmetaplasie in Geschwülsten. Man kann meines Erachtens dabei zwei verschiedene Typen heterotoper Geschwülste unterscheiden. Besonders von Herxheimer untersucht ist das Verhalten der Adenocancroide, die in der Gallenblase, in Magen, Pankreas, Dickdarm, von Pfister auch in der Lunge beschrieben sind. Das Wesentliche hierbei ist, daß die Geschwulstzellen neben drüsigen Formationen aus Zylinderepithel auch solche aus Faserepithel mit typischen Cancroidperlen bilden. Nach Herxheimer muß man an eine Entwicklung solcher heterotypen Mischkrebs aus embryonalen, indifferenten Zellgruppen denken, welche zur Bildung von Zylinder- und Plattenepithel befähigt sind. Ich stehe im Hinblick auf das Verhalten der Basalzellen bei Grippe und Masern nicht an, wenigstens für die Luftwege den Basalzellen solche Fähigkeiten zuzuschreiben, ohne sie damit aber als embryonal indifference Zellgruppen hinzustellen.

Von solchen metaplasierenden Carcinomen, die Zellen zweierlei Charakters enthalten, trenne ich diejenigen, bei denen die Zellmerkmale einheitlich im Sinne der prosoplastischen Metaplasie ausgebildet sind, wo also die ganze Geschwulst einheitlich gebaut ist und der ortsfremde Zellcharakter in allen Zellen und ihren Differenzierungsprodukten zutage tritt. Für diese Geschwülste ist die Frage zu beantworten, ob sie aus metaplasiertem Epithel entstanden sind. Ich glaube, daß man sie von Zellen ableiten muß, die nicht nur die Fähigkeit, sondern auch schon den Anstoß zur Entwicklung in metaplastischer Richtung besitzen. Als solche haben wir die als Übergangsepithel bezeichnete Basalzellwucherung kennengelernt, die wir als eine Vorstufe für die Weiterentwicklung in anderer Richtung angesehen haben. Daraus ergibt sich, daß eine vollendete Epithelmetaplasie nicht notwendigerweise vorzuliegen braucht, um den Mutterboden für eine heterotype Geschwulstbildung abzugeben. Auch entspricht das histologische Bild solcher Plattenepithelgeschwülste der Lungen — mit dem Verhalten der Hautkrebs verglichen — vieleher den sog. Basalzellkrebsen als den Plattenepithelzellkrebsen mit Verhornung (Canceroiden). Das gilt nicht nur für die von mir beschriebenen drei Fälle, sondern auch, worauf ich besonders hinweise, für anderseits mitgeteilte Beobachtungen, insbesondere auch für die Fälle von Watsuji. Man braucht nur seine Beschreibung und die Abbildungen durchzusehen, um sich von dem Basalzellcharakter nicht nur seiner Geschwülste, sondern auch seiner „Pachydermien“ zu überzeugen, die unserem Übergangsepithel viel mehr gleichen als ausgebildetem Plattenepithel. Dabei leugne ich ebenso wenig die Möglichkeit einer Entstehung solcher Geschwülste aus vollständig metaplasiertem Epithel, wie ich auch Askanzy zugebe, daß ein reiner Plattenepithelzellkrebs auch einmal aus nicht weiter modifizierten Basalzellen entstehen kann, ohne daß es im Verlauf von Regenerationsprozessen vorher zur Basalzellwucherung oder vollendeter Metaplasie gekommen ist.

Ob man aus der Differenzierungshöhe der Geschwulstelemente — echte Verhornung mit Keratohyalin — Parakeratose, — einfache Schichtung — Faserzellen — Basalzellen — auf den Grad einer vorausgegangenen Epithelumwandlung schließen darf, erscheint mir sehr zweifelhaft.

Auf die starke Proliferationstendenz des metaplasierenden Epithels besonders der Basalzellwucherungen, ihren Reichtum an Mitosen, das Eindringen in Schleimdrüsen und Alveolen ist schon hingewiesen worden. Dieser Umstand sowie die Beziehungen zu Regenerationsprozessen und fortwirkenden Reizen — zwei Faktoren, von denen jeder einzelne unter Umständen zur Geschwulstentwicklung führen kann — machen eigentlich die Neigung zur Krebsentwicklung in Bronchiektasen

verständlich. Ich denke mir die Verhältnisse ähnlich wie bei den Lebercarcinomen auf dem Boden der Cirrhose, wo auch enge Beziehungen zwischen Geschwulstentwicklung, Regenerationsprozessen und fortwirkender Schädigung bestehen. Unter chronischer Reizwirkung sich abspielende Regenerationsprozesse scheinen mir überhaupt in vielen Fällen von größter Bedeutung für die Geschwulstgenese zu sein. Die Epithelumwandlung ist dabei nur insofern von Bedeutung, als sie einen besonderen Typ für solche Regenerationsprozesse darstellt. Sie ist keine Voraussetzung der Geschwulstentstehung, höchstens ein begünstigender Faktor; nur in diesem Sinne möchte ich sie den präneoplastischen Zuständen zurechnen. An der Bedeutung chronischer Bronchialaffektionen für die Entstehung heterotoper Geschwülste ist nicht zu zweifeln. Dabei möchte ich die bei solchen Reizzuständen in der Luftröhre oft bestehende Epithelmetaplasie für die Geschwulstentstehung nur insoweit in Anspruch nehmen, als sie den Zellcharakter der Geschwulst beeinflußt, selbst aber wie diese in enger Abhängigkeit von Regenerationsvorgängen und Reizwirkung steht.

Literaturverzeichnis.

- Askanazy, Über die Veränderung der großen Luftwege bei der Influenza. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1919, Nr. 15. — Ernst, Zieglers Beiträge z. allg. Pathl. u. pathol. Anat. **20**. — Goldzieher, Über Basalzellwucherung in der Bronchialschleimhaut. Zentralbl. f. allg. Path. u. pathol. Anat. 1918, Nr. 18. — Hermann, Zeitschr. f. Krebsforsch. **10**. — Herxheimer, Über heterologe Cancroide. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **41**. — Pfister, Ein Fall von heterotypen Lungenmischkrebs. Inaug.-Diss. München 1912. — Schmidtmann, Bemerkenswerte Beobachtungen zur Pathologie der Grippe. Virchows Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. **228**. — Schridde, Die ortsfremden Epithelgewebe des Menschen. Jena 1909. — Schwalbe, Entwicklung eines primären Carcinoms in einer tuberkulösen Kaverne. Virchows Archiv **149**. — Teutschländer, Über Epithelmetaplasie mit besonderer Berücksichtigung der Epidermisierung der Lungen. Zentralbl. f. allg. Path. u. pathol. Anat. 1920, Nr. 16. — Watsuji, Zeitschr. f. Krebsforsch. **1**. — Wolf, Beiträge zur pathologischen Histioologie der gonorrhöischen Epididymitis. Virchows Archiv **228**.