

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Hamburgischen Universität
[Eppendorfer Krankenhaus].)

Über echte und falsche Metaplasien des Respirationsepithels.

Von

Dr. med. Erich Brack,
Sekundärarzt des Instituts.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. August 1925.)

Es ist eine wohl vielerorts in Deutschland gemachte, bisher nicht erklärte Beobachtung, daß die früher keineswegs häufigen, in den Lungen vorhandenen Krebse in den letzten 3—4 Jahren unverhältnismäßig oft autoptisch festgestellt werden. Das war bei uns in besonders ausgesprochenem Maße der Fall, und zwar waren hier beteiligt Individuen vom 25.—85. Lebensjahre, Männer weitaus häufiger als Frauen.

Häufiger als früher hat man somit auch die Möglichkeit zu genaueren histologischen Studien über diese Erkrankung: Wenn man von jenen so häufigen kleinzelligen, vom Bronchialschleimdrüseneipithel ausgehenden (*Langhans*) Gewächsen absieht, so sind es nicht selten nach dem Charakter des Adenocarcinoms gebaute, vom Bronchialdeckepithel oder dem Alveolarepithel abstammende Geschwülste, in denen große, äußerst vielgestaltige Zellen vorherrschen können, in denen es aber auch nicht selten zu echter Verhornung gekommen ist. Unter letzteren sind einfache Plattenepithelcarcinome die wohl häufigeren; das basale, an sich schon langgestreckte Epithel der Krebszapfen wird in der nächstliegenden inneren Schicht platt und verhornt sofort, ohne daß es zur Anlage mehrerer Zellreihen käme. Sehr viel seltener aber, und für vorstehende Aufgabe besonders bemerkenswert erscheint der histologische Befund eines verhornten Zylinderzellkrebses:

Ein solches Verhalten traf ich in einem von mir sezierten Lungengewächs eines 63jähr. Mannes an; hier waren in den Krebszapfen viele Zellagen vorhanden, diese zeigten den allmählichen Übergang von gut erhaltenem Respirationsepithel über kubisches und plattes Epithel in echte Verhornung mit Bildung von Perlen (vgl. Abb. 1).

Besser als in andern Geschwülsten zeigt sich in solchen Neubildungen die allmähliche, umständliche Umwandlung des autochthonen Zylinderepithels in Plattenepithel und damit eine extreme regressive Metaplasie, die zum Teil das Wesen des Tumors charakterisiert.

Gerade angesichts solcher Befunde schien es nun eine nicht unwichtige Aufgabe zu sein, auch bei andern Lungenerkrankungen, also unabhängig von Gewächsbildungen, nach ähnlichen Epithelmetaplasien in systematischer Weise zu suchen, um damit die Bedingungen der Metaplasie und damit auch einen Teil derjenigen der Geschwulstbildung kennenzulernen; über diese Untersuchungen werde ich im folgenden berichten:

Es ist in der allgemeinen Pathologie hinreichend bekannt, daß häufig Metaplasien durch mehr oder weniger hochgradige Formveränderungen sonst normaler Zellen vorgetäuscht werden (*Virchow, Lubarsch, Borst*); diese Pseudometaplasien von Organzellen kommen zumeist auf Grund von mechanischer Verdrängung, Verzerrung oder Gewebsverschiebung zustande; außer der Bezeichnung *Pseudo-*

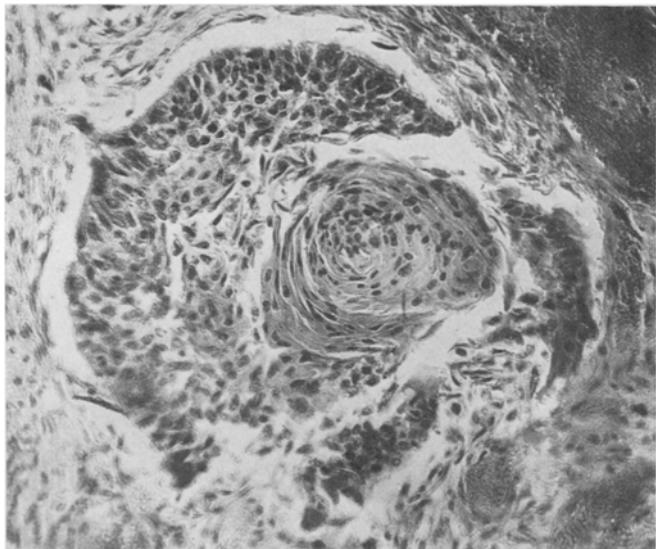


Abb. 1. Verhornernder Zylinderzellkrebs der Lunge.

metaplasie wird auch gesprochen von histologischer Akkommodation (*Borst*) und Allo- oder Dysmorphie (*Orth*). — Echte *Metaplasie*, d. h. eine strukturell und funktionell völlig neue Umbildung der Zellen (*Rößle*), ist viel seltener; *Borst* hält es „für mehr als fraglich, ob unter Persistenz der Zellen, also ohne Zellneubildung, eine direkte *Metaplasie* überhaupt vorkommt“, vielmehr denkt man sich den Übergang so, daß zuerst eine Zellneubildung (neoplastische Phase) mit allmählich vor sich gehendem Rückgang zum Artcharakter (*Ribbert*) erfolgt, worauf erst die Differenzierung (metaplastische Phase) einsetzt (*indirekte Metaplasie*). *Lubarsch* und *Schridde* bezeichnen außerdem als prosoplastiche, *progressive Metaplasie* einen Vorgang, bei dem z. B. Ausführungssepithelien der Speicheldrüsen zu spezifisch funktionierendem Epithel, Gallengangsepithelien zu Leberzellen werden, und im Gegensatz dazu als *regressive Metaplasie* eine Umwandlung von Zellen in solche einfacherer Funktion z. B. die des Epithels der Hautdrüsenausführungen in Epidermis; Übergang in höher entwickelte Epi-

thelien steht also im Gegensatz zu einem Rückgang in weniger differenzierte Zellen.

Mit dem Vorkommen aller dieser Dinge mußte bei den vorliegenden Untersuchungen gerechnet werden; doch zeigte hier die Praxis, daß obige theoretische Einteilung nicht innegehalten werden konnte, daß man sich vielmehr vorerst auf rein morphologische Darstellung beschränken und sich mit ihr begnügen mußte.

I.

Trotzdem es schon logischerweise zu erwarten war, daß es bei der Gleichmäßigkeit diffuser Lungenprozesse kaum zu örtlicher Verschiebung des Lungen- bzw. Bronchialepithels und damit zur Pseudometaplasie, geschweige denn bei der meist relativ kurzen Dauer gleichmäßig diffuser Lungenprozesse zu echten Metaplasien kommen kann, wurden einige Male Lobärpneumonien und käsige Pneumonien untersucht, und zwar mit durchaus negativem Erfolge. Einer kurzen Erwähnung verdienen nur Befunde von Epithelverschleppung ins Interstitium bei diffuser eitriger Bronchitis; in 2 Fällen konnte man bei alten Leuten an Stellen deutlicher Wand einschmelzung desquamierte Epithelien erkennen, die in die Bronchusumgebung hinein mit dem Leukocytenstrom gedrängt waren. Immerhin muß man nach solchen Befunden, die an sich nicht bedeutungsvoll sein dürften, lange suchen. Erst bei der Untersuchung circumscripterer Lungenprozesse waren allerlei Veränderungen zu finden, die im Zusammenhange größere Beachtung verdiensten:

Was zunächst die älteren Bronchopneumonien der an Infektionskrankheiten bzw. deren Folgen verstorbenen *Kinder* anlangt, so ist bei den nach Keuchhusten, seltener auch nach andern Infektionskrankheiten (*Kaufmann*) auftretenden Lungenerkrankungen ja das Erscheinen von meist mehrkernigen, großen Riesenzellen schon seit 1889 durch *Kromayer* und *Dürck* bekannt geworden; in den mir vorliegenden Präparaten von 5 Fällen waren diese besonders zahlreich, lagen im Lumen etwa jeder 10. Alveole bei sonst erhaltenem Epithel, während die Anlehnung an die Wand selbst seltener, die Umlagerung des Alveolarlumens in ganzer Circumferenz ganz selten war; es handelt sich hier meines Erachtens um desquamierte und infolge der nicht in ausreichender Weise vorhandenen Luftfüllung der Alveolen (*Kromayer*) in syncytialer Weise konfluente Epithelien. Ein zweiter, nicht seltener, bisher, so weit ich sehe, nicht beschriebener Befund an den feineren Bronchien ist der einer direkten Metaplasie des respiratorischen flimmernden Cylinderepithels in mehrschichtiges Plattenepithel (vgl. Abb. 2); diese Veränderung betrifft, wenigstens an den größeren Bronchien, nicht die ganze Circumferenz, sondern nur einen Teil der Wand, nicht selten die Teilungsstellen.

Diese Art der Umwandlung läßt sich vergleichen etwa mit der Veränderung des Uterusepithels bei chronischer Entzündung in Plattenepithel (cf. *Ruge*) oder auch allgemeiner mit allen leukoplakischen Veränderungen anderer Schleimhäute.

Besonders häufig — will mir scheinen — ist diese Metaplasie in Verbindung mit chronischer Bronchitis beim Kinde zu beobachten: Gerade da, wo die Bronchiallumina mit Exsudatmassen ausgefüllt sind, kann es zu hochgradiger und ausgedehnter Metaplasie, ja zu ausgesprochener Wucherung des Epithels in die Tiefe, stellenweise sogar zur Hornbildung kommen (vgl. Abb. 3).

Beim Kinde waren die positiven Befunde etwas häufiger als beim Erwachsenen, und es bedurfte längeren Suchens, ehe solche in Erscheinung traten. Vergeblich waren Untersuchungen akuter Bronchopneumonien, vergeblich untersucht wurden käsig-bronchopneumonische Herde, sowie produktive akutere Lungenprozesse; negativ verliefen

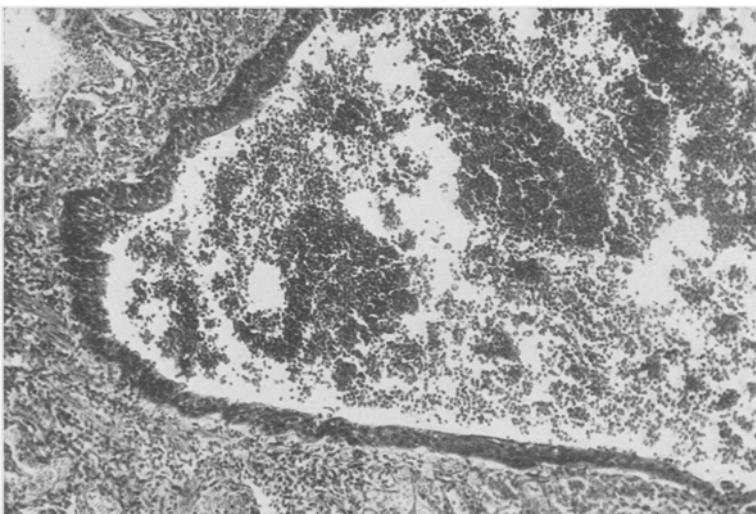


Abb. 2. In Plattenepithel metaplastiertes Bronchialepithel bei Bronchektasen des Kindes.

auch Untersuchungen von aktinomykotisch erkrankten Lungen dreier Männer des mittleren Lebensalters; die stets neue, akute, durch fortwährende Leukocytenabscheidung charakterisierte Reizung bei der ja an sich chronisch verlaufenden Erkrankung bringt wohl kaum derartig metaplastische und proliferative Prozesse mit sich. Auch die Untersuchung zweier Lungengummen ergab keine solche Veränderung. Erst die Untersuchung ganz alter, in Einschmelzung begriffener, isolierter bronchopneumonischer, abscessähnlicher, sowie verkäsend tuberkulöser Herde brachten ähnliche Befunde wie beim Kinde (siehe oben), die, einmal richtig beobachtet, später öfter wieder leicht auffindbar waren; hier sei kurz die Beschreibung einzelner Fälle gestattet:

Es handelt sich zunächst um einen Fall von Magencarcinom bei einem 64-jährigen Manne, der im linken Unterlappen einen kirschgroßen, vielleicht auf Grund von

carcinomatöser Verlegung der diesen Unterlappen und den Magen gleichzeitig versorgenden Lymphbahnen entstandenen alten bronchopneumonischen Herd.

Hier lagen um einen ganz alten gelbbraunen Einschmelzungsherd herum strangförmig angeordnete Inseln von Plattenepithel, dessen Zellen und Anordnung mit denen des Adenocarcinoms des Magens nicht die geringste Ähnlichkeit hatten.

Ein alter, gut abgekapselter, tuberkulöser Lungenherd im rechten Oberlappen, etwas entfernt von der Lungenspitze, Zufallsbefund bei einem 46 jähr., an den Folgen des Alkoholismus (Fettherz, Fettleber, Spermangoitis obliterans) verstorbenen Mannes zeigt folgenden Befund:

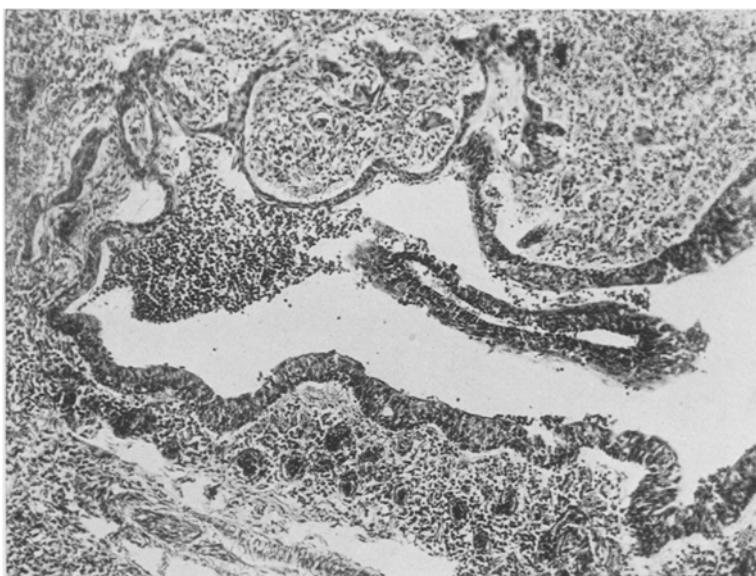


Abb. 8. Metaplastiertes und proliferiertes Bronchialepithel bei Bronchitis eines Kindes.

Es lagen an der Grenze der verkäsenden Partien in dem umgebenden, nur (noch) wenig reaktiv veränderten, stark kohle- und eisenpigmentierten Lungengewebe große, zum Teil verhorrende, niemals lumenhaltige Inseln von Plattenepithel; Befund ganz ähnlich, jedoch hochgradiger, wie im vorigen Falle (vgl. Abb. 4).

Die in diesen und ähnlichen Herden gefundenen Zellnester müssen mit Sicherheit als Reste ehemaligen Parenchyms, als echte, regressive Metaplasien respiratorischer Lungen- bzw. Bronchialepithelien angesehen werden; ihr expansives Wachstum ist, allerdings in bescheidenem Ausmaße, erfolgt. Zu erwägen wäre noch die Möglichkeit, daß es sich hier um etwa gewucherte, sog. Basalzellen der Bronchialschleimhaut handeln könnte, deren Vermehrung nach Goldzieher auf entzünd-

licher Basis vorkommt; ich selbst sah einmal gewaltige Vermehrung bei chronischer Lungentuberkulose, doch spricht die Form der hier gefundenen Zellen gegen diese Auffassung.

Alles bisher Beschriebene zusammenfassend kann man wohl ungezwungen behaupten, daß *hier echte Epithelmetaplasien* vom regressiven Typus vorliegen. Sie kommen beim Kinde vor in Form von Riesenzellbildungen aus den Alveolarepithelien und in Form einer Umwandlung des Bronchialepithels in Plattenepithel, welches ins Interstitium hineinwuchern kann; beim Erwachsenen können Epithelnester in der Umgebung alter entzündlicher Herde auftreten.

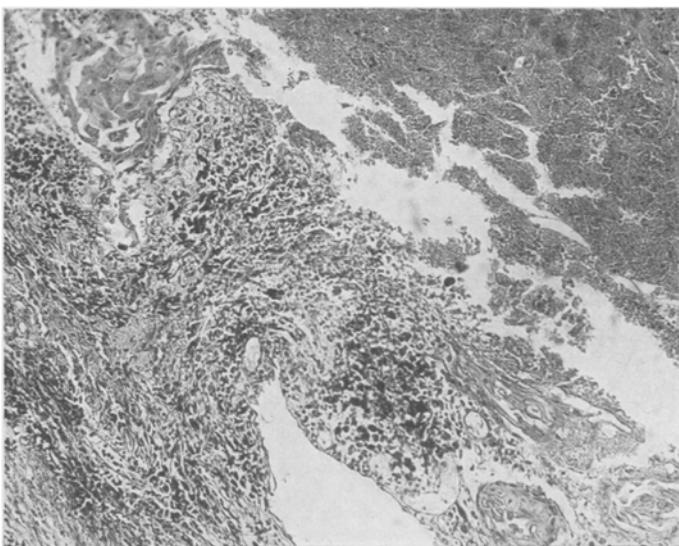


Abb. 4. Metaplastiertes und proliferiertes Alveolarepithel um alten tuberkulösen Lungenherd.

II.

Weniger leicht zu deuten, wenn auch viel häufiger auffindbar, waren histologische Bilder in Lungen, an welchen wesentlich kompliziertere pathologische Vorgänge, wie die vorerwähnten, stattgefunden hatten; gemeint sind Veränderungen, die im Gefolge oft Jahrzehntelanger Erkrankungen, vornehmlich bei Bronchiektasen gefunden werden. Dabei sind infolge des gewaltigen Gewebsumbaus auch Gewebsverschiebungen in großem Ausmaße nicht selten vorhanden, und es entstehen Bilder, über die in der Literatur nichts erwähnt ist; auch die Struktur der Epithelien wird durch solche Gewebsverzerrungen stark verändert, so daß eine kurze Besprechung an dieser Stelle unerlässlich erscheint:

Es sind im wesentlichen 2 Arten von Veränderungen, die beide geeignet sind, auf den ersten Blick Carcinome vorzutäuschen; diese Ver-

änderungen traten mit großer Regelmäßigkeit, wenn auch in verschiedenster Ausdehnung auf.

Zunächst handelt es sich um eine reine Verdrängung und Kompression von kleineren Lungenabschnitten, einzelner Alveolengruppen durch Verbreiterung des Interstitiums. Letztere entsteht bekanntlich bei Bronchietasen durch die verschiedenartigsten Vorgänge; es sind dies weniger perivasculäre und peribronchiale entzündliche Infiltrationsherde, sondern vornehmlich deren Endzustände, reichlichste Entwicklung grobfasrigen Bindegewebes, zwischen dessen Fasern noch mehr oder weniger reichliche Vascularisation gefunden werden kann. In

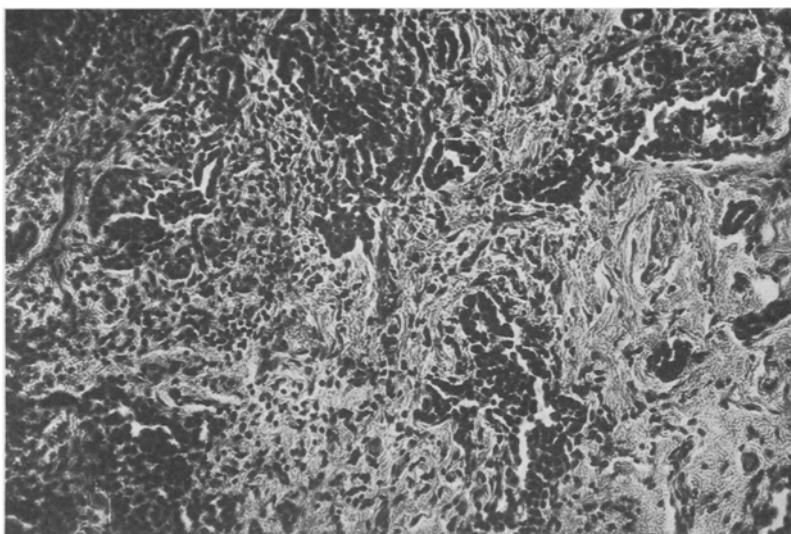


Abb. 5. Komprimierte Alveolen bei Bronchietasen eines Erwachsenen.

diesem capillarreichen, breiten, bindegewebsreichen Interstitium kommt es nicht selten zu myxomatöser Umwandlung des Bindegewebes, zur Ablagerung von Kalk, von viel Kohlepigment, vereinzelt auch zur Knochenbildung, ja auch von Vakatfett. Dem Lungengewebe bleibt dabei keine Ausdehnungsmöglichkeit, die einzelnen Alveolen können derart auseinandergedrängt und gleichzeitig jede für sich so komprimiert sein, daß ein Bild entsteht, was von dem eines cirrhotischen Alveolarcarinoms kaum zu unterscheiden ist (vgl. Abb. 5). Die einzelnen Alveolarepithelzellen sind hierbei stark einander genähert, so daß kein Lumen bleibt; die Zellgestalt ist wenig oder gar nicht verändert; eine Verklumpung oder Zusammenfließen des Protoplasmas, wie in Keuchhustenlungen zu Riesenzellen scheint dabei nicht vorzukommen.

Eine weitere, ebenfalls nicht seltene, bisher meines Wissens nirgends beschriebene Tatsache ist die einer Wucherung der Bronchiolen in zuweilen noch frisch infiltrierte Lungenabschnitte.

Die Feststellung solcher „Epithelgangswucherungen“ in das Interstitium hinein ist an anderen Organen bei atrophischen Vorgängen genügend gemacht, so z. B. an der Leber in Form der Gallengangswucherungen, im Pankreas von Ästen des Ductus Wirsungianus aus; ich selbst beschrieb ein Einwuchern des Retetestsepithels in die atrophische Hodensubstanz hinein bei Spermangoitis obliterans.

Hier also liegen anscheinend hochgradigst gewucherte Bronchioli dicht nebeneinander, ein Lumen ist fast nirgends zu erkennen, die Epithelien jedoch von nur geringer Formveränderung abgesehen wohl er-

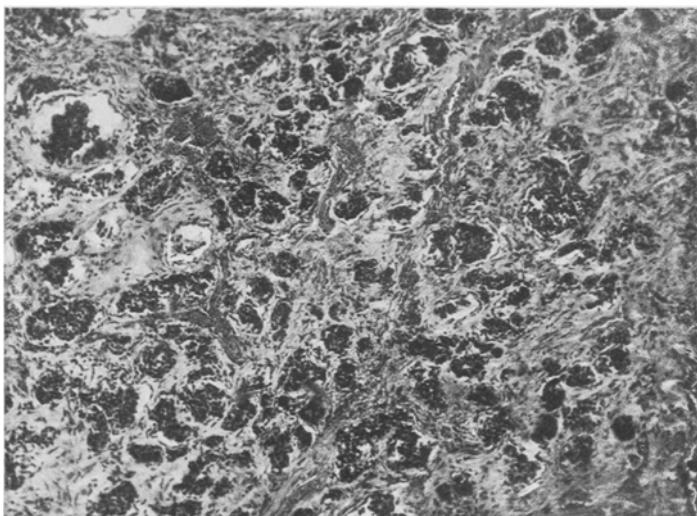


Abb. 6. Bronchioluswucherungen bei Bronchektasen eines Erwachsenen.

halten, nirgends in Plattenepithel wie bei den beginnenden Bronchioktassen der Kinder umgewandelt (vgl. Abb. 6).

In beiden Fällen kann man nicht von Epithelmetaplasien sprechen, sondern muß diese von Gewebsverschiebungen entstandenen Epithelveränderungen hier als *Pseudometaplasien* auffassen.

III.

Mir scheint, nachdem zur Feststellung vorstehender Tatsachen annähernd 100 Lungen von Leuten aller Lebensalter und bei den verschiedensten Erkrankungen untersucht worden sind, die praktische Seite der Aufgabe einigermaßen erfüllt zu sein. Es erübrigts sich nur, aus den gemachten Erfahrungen, soweit als möglich, Schlüsse zu ziehen:

Die Tatsachen sind folgende: Auch in den Lungen kommen unter pathologischen Verhältnissen, ebenso wie in vielen andern Organen des menschlichen Körpers, echte und falsche Epithelmetaplasien vor, und zwar sowohl beim Kinde wie beim Erwachsenen. Beide Arten von Metaplasien sind nur in Verbindung mit eminent chronisch verlaufenden, hier ganz bestimmt charakterisierten entzündlichen Veränderungen zu beobachten. Diese Metaplasien können, zum Teil wenigstens, als Miniaturformen von Carcinomen angesehen und aufgefaßt werden, denn sie tragen deren Hauptcharakter, das unregelmäßige expansive Wachstum. Als Ursache der echten Epithelveränderungen kommen, wie aus dem Gesagten hervorgeht, nur circumsripte, entzündliche, chronische Veränderungen in Frage; die Epithelveränderungen entstehen also nicht durch die unmittelbare Einwirkung von Mikroorganismen verschiedenster Art, sondern werden verursacht durch direkte mechanische Einwirkung auf das Epithel durch Fremdkörper im weitesten Sinne verstanden, wie es auch ein lange im Bronchiallumen verweilendes Sekret oder nekrotische und käsite, vom Parenchym lange eingeschlossene Massen darstellen. Vielleicht hat auch das „Durch die Lungen rauchen“ einen Einfluß. Für die Entstehung von Pseudometaplasien sind maßgebend schwerste interstitielle Blut- und Lymphzirkulationsstörungen ebenfalls bei chronischen Entzündungen, hauptsächlich bei Bronchiokasen. Tatsache ist ferner, daß, je chronischer ein entzündlicher Prozeß verläuft, desto eher trifft man echte und falsche Metaplasien in den Lungen an; kleinere derartig veränderte Bezirke trifft man unter diesen Umständen nach langem Suchen ziemlich häufig, ausgedehntere recht selten an, am ehesten noch beim Kinde.

Will man nun noch für die eingangs angeschnittene Carcinomfrage ein Fazit aus vorstehenden Ergebnissen ziehen, so ist — glaube ich — auch für die Lungen die Brücke gefunden, die von der chronischen Entzündung zur Krebsbildung überleitet; damit ist unsere Kenntnis über das Zustandekommen des Carcinoms auch in den Lungen insofern erweitert, als hier der Beweis erbracht ist, daß expansives Wachstum und Miniaturformen von Carcinomen auch ohne makroskopisch erkennbare Tumorbildung in den Lungen zur Beobachtung kommen können.

Etwas morphologisch Analoges für die Bildung der allerdings ja recht seltenen Lungsarkome, speziell der spindelzelligen, ist m. E. gegeben durch die gelegentlich zu beobachtende sehr reichliche Anlagerung von Fibroblasten, wie sie zuweilen um sehr langsam entstandene Tuberkel herum in Form breiter Bänder gefunden werden; letzteres Verhalten sah ich an einer aus dem Saargebiet stammenden tuberkulösen Lunge. Denkt man sich hier wie dort die Wucherung ausgedehnter fortschreitender, so ist hier das Bild einer sarkomatösen echten Geschwulst mit expansivem malignen Charakter entstanden; daß dieser Gedanke nichts Phantastisches an sich hat, ist bewiesen durch das keineswegs seltene Vorkommen von Spindelzellsarkomen

im tuberkulösen Granulationsgewebe, was in 2 Fällen von *Marsch* beschrieben wurde, und was ich selbst erst jüngst in einem Hauttumor aus der Gegend des fungösen Kniegelenks eines 10jähr. Mädchens in besonders schöner Weise bestätigt fand; hier war es auf dem Umwege über tuberkulöses Granulationsgewebe zu einer wohl in der Art der Erreger und der jeweiligen Reaktion des betreffenden Organismus ursächlich begründeten, besonders reichlichen Anlagerung von Fibroblasten gekommen, die ihrerseits stellenweise zu myxomatöser, stellenweise zu derbfaserig-bindegewebiger Umwandlung und stellenweise zur Bildung eines z. T. groß- und riesenzellenhaltigen Sarkoms von sehr malignem Charakter geführt hatten.

Schließlich dürfte in diesem Zusammenhange das häufig gemeinsame Vorkommen von Tuberkulose und Krebs in ein und derselben Lunge zu denken geben.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾) *Dürck*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **58**. — ²⁾) *Goldzieher*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1918, S. 506. — ³⁾) *Kromayer*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **117**. 1889. — ⁴⁾) *Lubarsch*, 1901 (Arb. aus dem pathol. Institut Posen. — ⁵⁾) *Lubarsch*, 1906 (Verh. der pathol. Gesellsch., **10**. S. 198. ⁶⁾) *Marsch*, Arch. f. klin. Chir. 1923. — ⁷⁾) *Oudendal*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **244**. 1923. — ⁸⁾) *Ruge*, Arch. f. Gynäkol. **109**, Heft 1 und 2. — ⁹⁾) *Siegmund*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **236**. 1922. — Dazu die Lehrbücher von *Aschoff*, *Kaufmann*, *Schmauss-Herxheimer*, *Orth*, *Hertwig*.
-