

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Graz.
Vorstand: Prof. Dr. H. Beitzke.)

Zur Epithelmetaplasie.

Von

Dr. Th. Kanschegg.

(Eingegangen am 8. Oktober 1925.)

Krompecher hat in seinen Basalzellenstudien vielfach auf die Bedeutung und Beziehung der Basalzellen zur Metaplasie hingewiesen. Nach ihm ist das Metaplasieproblem ein Basalzellenproblem. Dieser Satz gilt aber nur für die echte wahre Metaplasie, wo das Epithel eine wirkliche Änderung seines Charakters erfährt, keine Giltigkeit hat er für die Pseudometaplasie, wozu die auf histologischer Akkommodation beruhende Allo- oder Dysmorphie *Orths* und die durch Aus- oder Entdifferenzierung entstandene Pseudo- und Anaplasie *Schriddes* gehört.

Die Basalzellschichte des Pflasterepithels ist gewöhnlich eine gut ausgeprägte Schichte zylindrischer bis spindeligter Zellen, hebt sich aber manchmal von den unteren Lagen des Epithels so wenig ab, daß man nicht immer von einer eigentlichen Schichte sprechen kann. Durch ihre stark chromatinhaltigen runden bis spindeligen Kerne unterscheidet man sie leicht von den übrigen Zellen. An Schleimhäuten mit Cylinder-epithelbelag bilden die Basalzellen spindelige, kubische bis platte Formen, die manchmal zwischen die Cylinderzellen hineingeschoben erscheinen, aber auch platt an der Basis sitzen, wo sie schwer von den Bindegewebszellen zu unterscheiden sind. Ihre Menge ist wechselnd; bald nur einzeln wie eingestreut, bald wie in einer ununterbrochenen Reihe zwischen die einzelnen Cylinderzellen regelmäßig eingeschoben, fallen sie durch den Reichtum ihrer Kerne ins Auge. Diese Zellen sind es, die vielfach den Ersatz für die untergegangenen Cylinderzellen zu stellen haben. Nur im Magen-Darmtrakt scheint eine Ausnahme insofern zu bestehen, als hier die Regeneration durch Zellen der Indifferenzzone besorgt wird. Nach *Schaper* und *Cohen* sind solche Zellen im Dickdarm in den tieferen Teilen der Krypten, im Dünndarm zwischen den *Panethschen* Zellen und den höher gelegenen Epithelien zu suchen, im Magen dürften sie nach *Köl liker* in dem Halsstück der Magendrüsen zu finden sein.

Die Basalzellentheorie *Krompechers* schreibt postembryonalen differenzierten Zellen, also den Basalzellen, außer der Regenerationstätigkeit die Fähigkeit zu, sich gegebenenfalls zu ortsfremden Zellen zu differenzieren, sie lehnt jede direkte und indirekte Umwandlung im Sinne einer Umdifferenzierung, Entdifferenzierung, Rückbildung, Rückschlag, Umwandlung wie die Annahme embryonal gebliebener Zellen ab.

Die Grundlagen seiner Studien waren teils eigene Beobachtungen, teils Untersuchungsergebnisse anderer Forscher. Seine eigenen Untersuchungen betreffen das Auftreten von Basalzellentumoren und Basalzellenhyperplasien mit eventueller Weiterbildung in Platten- und Faserepithel an hyperplastischen Drüsen des Endometriums, in der Nasenschleimhaut, an den mit Cylinderepithel ausgekleideten Ausführungsgängen der Brustdrüse, in den Schleimdrüsenausführungsgängen des Kehlkopfes und an den Prostataausführungsgängen bei Prostatahypertrophie.

Goldzieher fand bei Kehlkopftuberkulose unter 34 Fällen 11 mal Basalzellenwucherungen und bei einem Falle von Diphtheria faucium Basalzellenwucherungen mit teilweiser Differenzierung zu echtem Plattenepithel in den Bronchien.

Teutschländer berichtet von Basalzellenknoten bei Rattenbronchopneumonien und bei Pneumonien nach Maserndiphtherie.

Askanazy und *M. Schmidtman* fanden bei Influenza in den unteren Luftwegen Metaplasien von Cylinderepithel in Plattenepithel.

An der Hand von 3 Fällen Lungenkrebsen in Bronchiektasien beobachtete *Siegmund* Epithelumwandlung zu mehrschichtigem Übergangsepithel aus Basalzellen, z. T. auch Platten- und Faserepithel.

Einen ähnlichen Fall berichtet *Meyer*.

Über Metaplasien von Cylinder- in Plattenepithel im Ductus pancreaticus ohne Basalzellenwucherungen berichteten *Abdrachmanoff*, *Kawamura*, *Nunokawa* sowie *Herxheimer*, wie ich aus der Arbeit *Krompechers* entnahm.

Endlich beschrieb *Löwenstein* Basalzellenwucherungen in Ausführungsgängen der Parotis und *Wolf* fand im Ductus epididymidis Metaplasien zu Plattenepithel mit Verhornung.

Mehrfach wurden in den hyperplastischen Drüsen des Endometriums circumscriphte Basalzellenknötchen und Metaplasie beobachtet, die von den Beschreibern z. T. für Krebse oder angeborene Mißbildungen gehalten wurden. *R. Meyer*, der sich mit diesen Fällen beschäftigte und einen weiteren Fall untersuchte, glaubt nicht, daß es sich um Krebse, sondern um Herde junger Zellen handle, die als von vornherein indifferente Abkömmlinge indifferenter Mutterzellen aufzufassen seien.

In vielen der genannten Arbeiten spielen also indifferente Zellen bei der Entstehungsweise der Metaplasie eine große Rolle. Von vielen

Autoren als Basalzellen oder Ersatzzellen oder Zellen der Keimschichte genannt, wird ihnen die Fähigkeit zugeschrieben, sich zu ortsfremdem Epithel umwandeln zu können. *Krompecher* lehnt auf Grund der angeführten Beobachtungen, wie auch wegen des Umstandes, daß Basalzellentumoren des Magen-Darmtraktes zu großen Seltenheiten gehören und Basalzellen hier überhaupt fehlen, jede direkte und indirekte Umwandlung, ebenso wie die Annahme embryonal zurückgebliebener Zellen ab. Er schlägt vor, den Namen für diese wahre, echte Metaplasie fallen zu lassen, da sie nach dem heutigen Stande der Untersuchungen keine Umwandlung darstelle, sondern eine ortsfremde Bildung oder heterotope Differenzierung sei. Am besten wäre es nach seinem Vorschlage, von Dysplasie bzw. von regeneratorischer Dysplasie zu sprechen. Würde der Ausdruck „wahre Metaplasie“ fallen gelassen, so hätte der Name „falsche Metaplasie“ keine Berechtigung. Sein Vorschlag geht also noch weiter, nämlich die Bezeichnung Metaplasie als Gruppenbezeichnung überhaupt fallen zu lassen und „Differenzierung“ dafür zu setzen.

I. Die normalen intra- und extrauterinen Differenzierungsvorgänge.

II. Die pathologischen Differenzierungsvorgänge.

1. Die ortsfremde Differenzierung oder regeneratorische Dysplasie.

2. Die Aus- bzw. Entdifferenzierung, oder Proso- bzw. Anaplasie.

Den kurz genannten Fällen will ich eine weitere Beobachtung hinzufügen, sie betrifft das Epithel des Ductus epidydimidis.

Als Nebebefund bei einer Obduktion (442—1924, Diagn. Gasphlegmone nach Pfählungsverletzung) fand sich die Cauda des rechten Nebenhodens beträchtlich verdickt, derb, die beiden Scheidenblätter des Hodens waren verwachsen. Caput und Corpus von gewöhnlichen Dimensionen.

Mikroskopisch bieten Caput und Corpus runde oder ovale Kanälchenquerschnitte, die in fibrilläres Bindegewebe eingeschlossen, einen gut erhaltenen hochzylindrischen, einschichtigen Epithelbelag besitzen, der sich durch einen Cilienbesatz auszeichnet. Die Kerne sind länglich, chromatinreich, stehen in einer Reihe. Basal ist eine zweite Zellreihe zu finden, deren Kerne rund oder oval und stark gefärbt sind, und die, fast regelmäßig zwischen die einzelnen Cylinderzellen eingeschoben, mit ihrem spärlichen Protoplasma nicht weit hinaufreichen. Im Kanälchenlumen sind fädig geronnene Massen und abgerundete große, helle Zellen mit kleinen dunklen Kernen. Die Nebenhodencauda wurde in Serien zerlegt und zeigt den in fibromuskuläres Gewebe eingebetteten Ductus epidydimidis. Vor allem um die Gefäße des Interstitiums sind Haufen aus Plasmazellen, Fibroblasten und einzelnen eosinophilen Leukocyten zu finden. Das Kanälchenepithel sitzt einer Tunica propria auf und besteht aus einer Lage hoher Cylinderepithelien mit Cilien und ovalen, in einer Reihe stehenden hellen Kernen, sowie einer weiteren Reihe von Zellen, die basal, wie zwischen die Zylinderzellen eingeschoben erscheinen, sich aber durch die dunkle Färbung der kleinen Kerne und ihr geringes Protoplasma scharf abheben. Doch sind solche Kanälchenquerschnitte mit gut erhaltenem, einschichtigem Epithel selten, vielmehr zeigt sich eine ausgesprochene

Neigung zur Bildung mehrerer Schichten von Cyliinderepithelien, die dann keinen oder einen nur undeutlichen Cilienbesatz aufweisen. Diese Mehrschichtigkeit ist nicht im ganzen Querschnitt gleichmäßig ausgebildet, neben einschichtigen Abschnitten kommen solche mit mehreren Schichten vor, und dies besonders an solchen Punkten, wo sich das Bindegewebe mit der Membrana propria in Form einer kleinen stumpfen Papille vorwölbt. Solche Bildungen sind nicht selten anzutreffen; die Epithelzellen zeigen an solchen Stellen nicht mehr ihre volle Ausbildung zu hochzylindrischen Gebilden. Außer dem erwähnten Fehlen des Cilienbesatzes macht sich eine geringere Entwicklung des Protoplasmas bemerkbar, die zum Kürzerwerden der Zellen führt. Wohl ist dann die innerste Schicht noch am besten ausgebildet, hier sind die Zellen noch deutlich als Cylinderzellen zu erkennen, wenn sie auch nicht die Länge erreichen, wie sie in unveränderten Kanälchen zu sehen ist, während im Innern der Zellhaufen die Ausbildung so undeutlich ist, daß man Zweifel an ihrer Cylinderzellnatur erheben könnte. Hier und da legt sich an die oft ganz unmitttelbar aufsteigenden Papillen von der Seite her ein schön ausgebildetes Cylinderepithel an, das plötzlich abbricht, ein Bild, das den Eindruck erweckt, daß die heranwachsenden Papillen den angrenzenden Epithelbelag mit emporgehoben und teilweise zerstört hätten. Täuschungen durch Flachschnitte sind auszuschließen, da die Serienschritte ein vollständiges Bild des Aufbaues solcher Papillen erkennen lassen.

Bemerkenswert ist das Verhalten der Basalzellen an solchen Stellen. Sie bilden in der unveränderten Schleimhaut des Nebenhodenschwanzes eine zusammenhängende Reihe, wobei hier und da Mitosen vorkommen, in den Papillen sind sie, wenn die Schichtung keine besonders hohe ist, auch deutlich in den tiefsten Punkten als eine regelmäßige Reihe zwischen den zylindrischen Zellen zu sehen. Vielschichtige Papillen, die beträchtlich in das Lumen vorspringen, lassen eine deutliche Sichtbarkeit der Basalzellen vermissen, ja sie können vollständig fehlen, was an mehreren Stellen der Fall ist.

Nun finden sich nicht selten besonders hohe Papillen, die oft bis in die Mitte des Kanälchenlumens vorspringen, keine regelmäßige Gestalt besitzen, sondern als ob sie aus einer weichen plastischen Masse beständen, sich abbiegen und als kugelige oder polypöse Gebilde in das Lumen hineinragen. Solche Papillen bestehen aus Zellmassen, die meist keine Differenzierung zu Cylinderzellen erkennen lassen, sie sind aus runden oder ovalen kleinen, ungefähr gleich großen Zellen zusammengesetzt, die dicht aneinander lagern. Ist eine Papille im Schnitt quer getroffen, so hat man den Eindruck einer frei im Lumen liegenden Riesenzelle, erst die folgenden Schnitte lehren ihre Zugehörigkeit zu den Papillen. Mitosen sind in solchen Haufen häufig.

Die Knospen und polypenartig vorspringenden Epithelmassen zeigen bei ihrer Weichheit, wie schon erwähnt, mannigfaltige Bilder. Man sieht z. B. Massen über ein wohlerhaltenes Cyliinderepithel wie darübergeflossen, oder an einer Kanälchenpartie zwei benachbarte oder gegenüberliegende Haufen zu einer Brücke verschmolzen.

Hier und da nimmt die oberste Schicht der Zellen eine andere Form als die tiefer gelegenen an. Sie lassen Andeutungen an Cylinderformen erkennen, auch stehen sie dann in einer wohlgeordneten Reihe. Nicht unerwähnt will ich lassen, daß sich in den Haufen Lücken finden, die zum Teil einen feinkörnigen Inhalt besitzen und von einer Schichte radiär gestellter zylindrischer Zellen begrenzt werden, die ihrerseits an den regellosen Zellhaufen angrenzen.

Doch sind derartige Bilder selten, da hier die Umwandlung des Cyliinderepithels meist eine weitgehende ist, vielfach sind Kanälchen im ganzen Querschnitt nicht mehr mit Cyliinderepithel besetzt, sondern neben den polypös angeordneten in-

differenten Epithelzellen sind es rasenartig angeordnete, ebensolche, die in mehreren Schichten und unregelmäßiger Lagerung die Kanälchen auskleiden. Die dementsprechend seltenen Übergangsbilder von Cylinderepithel in das indifferente bzw. zu Polypen angeordnete, zeigen meist ein allmähliches ineinander Übergehen, die Cylinderzellen werden allmählich mehrschichtig, kürzer, immer indifferenter, es erheben sich kleine flache Papillen, bis endlich, wenn keine Differenzierung mehr eintritt, hohe Polypen und Rasen auftreten. Die anfangs deutlichen basalen Zellen verschwinden allmählich, da sich der anfangs über ihnen liegende Zellbelag immer weniger von ihnen unterscheidet.

Endlich finden sich Bilder von Auskleidung der Kanälchen mit Plattenepithel, das zum Teil verhornt. Teils sind es ganze Kanälchenquerschnitte, die solches aufweisen, teils nur größere Strecken. Der Beweis des Plattenepithels, das in 1 bis 3-schichtigen Lagen auftritt und teils fast das Lumen verschließt oder Wülste bildet, ist leicht durch den Nachweis der Epithelfasern, die in unserem Falle einwandfrei nachzuweisen sind, zu erbringen. Die tiefste Zellschichte, die der Tunica propria anliegt, läßt deutlich Basalzellen erkennen. Im Lumen der so veränderten Kanälchen liegen geschichtete, mit Gieson braungelb sich färbende Hornmassen, die größtenteils mit den allmählich sich nach oben zu abplattenden und kernlos werdenden Epithelien unmittelbar zusammenhängen.

Wo ein Kanälchen nicht vollkommen mit Plattenepithel ausgekleidet ist, findet man den übrigen Abschnitt mit den schon erwähnten, ganz unregelmäßig rasenartig gelagerten, indifferenten Epithelien bekleidet, die gegen das Lumen zu zu Cylinderzellen herangewachsen sind und auch solche in Form von Cysten einschließen. Diese indifferenten Zellen gehen ganz allmählich in das Plattenepithel über, sie werden größer, protoplasmareicher, ihre Kerne runden sich ab. Das oberflächlich zylindrische Epithel wird flacher, allmählich undeutlich, bricht nicht plötzlich ab, sondern scheint in den indifferenten Massen aufzugehen. An anderer Stelle, aber im gleichen Querschnitt, vollzieht sich der Übergang von gut ausgebildetem Flimmerepithel zu Plattenepithel mit einer Schichte kubischer Zellen, wobei vermerkt sei, daß sonst in Präparaten kubischer Zellbelag nicht beobachtet wurde. Die Cylinderepithelien werden ganz plötzlich durch kubische Zellen ersetzt, was besonders an den Kernen zu beobachten ist, da die Kerne der Cylinderepithelien hell, die der Plattenepithelien dunkel gefärbt sind.

Zusammengefaßt fanden sich in dem Schwanz eines Nebenhodens folgende Veränderungen: Infiltrate von Plasmazellen und Fibroblasten, Mehrschichtigkeit des Cylinderepithels. Bildung von Rasen und Papillen aus indifferenten Epithelien und Plattenepithel mit Verhornung. Trotz des Fehlens einer Anamnese kann man eine gonorrhöische Ätiologie annehmen und begründen: 1. mit dem Vorkommen von Plasmazellinfiltrationen, an denen das Granulationsgewebe bei gonorrhöischer Entzündung sehr reich zu sein pflegt; 2. mit dem Ergriffensein des Schwanzes, der der Hauptsitz dieser Erkrankung zu sein pflegt; 3. mit den Epithelveränderungen, da diese schwere Epithelirritationen voraussetzen, die bei gonorrhöischer Entzündung zu finden sind.

Wie man weiß, beruht die Regeneration der Cylinderepithelien in der Tätigkeit der Basalzellen, die gegebenenfalls zu hohen Zellen heranwachsen, also sich differenzieren. Die gonorrhöische Entzündung des Nebenhodens, eine solche kann man als Ursache der Erkrankung wohl annehmen, geht mit reichlicher Zellabschaffung und Regeneration

einher. Die dadurch in Mitleidenschaft gezogenen Basalzellen können offenbar den an sie gestellten Anforderungen nicht mehr voll entsprechen, die neugebildeten Zellen werden mehrschichtig.

Die beschriebenen polypösen Massen, Knospen und Knoten aus spindeligen Zellen sind als Basalzellenwucherungen zu deuten, ihre Form und Färbbarkeit entspricht diesen. Ähnliche Basalzellenwucherungen wurden schon mehrfach beobachtet.

Krompecher, der auf sie zuerst aufmerksam machte, beobachtete sie in den Ausführungsgängen der Brustdrüse, die mit Cylinderepithel ausgekleidet sind. Er beschrieb sie als sich nach außen vorwölbende Knospen und Nester aus Basalzellen. In Nasentumoren, von ihm polypöse Basaliome genannt, findet er der Fläche nach wuchernde Basalzellschichten, über denen das Cylinderepithel stellenweise ununterbrochen erhalten ist, meist geht aber der Cylinderepithelbelag darüber zugrunde. Die Wucherung ist entweder scharf vom Cylinderepithel abgegrenzt, oder es finden sich Übergangsbilder. Eine Differenzierung gewuchelter Basalzellen in Cylinderzellen wird hier nicht angenommen. Auch in Uteruskrebsen machte er ähnliche Beobachtungen, wo unter den Cylinderzellagen Basalzellenknospen entwickelt waren. Ebenso findet sich in den Arbeiten von *Goldzieher*, *Teutschländer*, *Siegmund*, *B. Meyer*, *Löwenstein* und *R. Meyer* der mehr oder minder deutlich ausgesprochene Gedanke, daß die von ihnen beschriebenen Zellpolster aus den Basalzellen der Schleimhäute entstammen.

Daß auch den erwähnten Basalzellenhaufen die Fähigkeit der Differenzierung, wenn auch in geringerem Maße, zukommt, zeigen uns Bilder, wo die mit Cylinderepithel überkleideten polypösen Massen durch Konfluenz von Papillen cystenähnliche Bildungen erzeugen können. Diese Erscheinung erinnert an die adenoide Form der Basalzellenkrebse der Haut, aber noch mehr an die Basalzellenkrebse des Uterus, wo die Basalzellen ihrer Potenz entsprechend richtige Drüsenformationen bilden können, während sie in der Haut solches bloß versuchen, ohne daß es ihnen restlos gelingt. In dem Basalzellentumor *v. Meyenburgs* (Trachea) ergaben sich auch ähnliche Bilder, die er aus Basalzellen durch Differenzierung hervorgegangen darstellt.

Das Auftreten des verhornenden Plattenepithels läßt sich in unserem Falle direkt mit den Basalzellenwucherungen in Zusammenhang bringen, da hier ein allmählicher direkter Übergang nachzuweisen ist. Ähnliche Fälle sind in Cylinderzellkrebsen des Corpus uteri bekannt geworden, wo sich aus Basalzellherden entstandene Faserepithelinseln mit Anklängen an Verhornung fanden.

Andererseits sind wieder Fälle publiziert worden, wo ohne sichtbare Basalzellherde Faserepithel zu finden war. So z. B. von *Askanazy* in den oberen Luftwegen oder von *Wolf* in der Epididymis. Man muß mit

Krompecher annehmen, daß ein solcher Umschlag in der Differenzierungspotenz plötzlich eintritt. Auch in unserem Falle ist ein solches Übergangsbild von plötzlichem Auftreten der Plattenepithelien in unmittelbarem Anschluß an Cylinderepithel an einer Stelle zu sehen.

Dieser Beitrag bringt der *Krompecherschen* Theorie über das Zustandekommen der wahren Metaplasie der Cylinderepithelien oder der regeneratorschen Dysplasie, wie sie *Krompecher* genannt haben möchte, eine weitere Stütze.

Die von ihm aufgestellte Behauptung, daß bei dem Auftreten des Plattenepithels in Schleimhäuten mit Cylinderepithelbelag die Basalzellen eine gewichtige Rolle spielen, konnte an Hand eines Falles, wahrscheinlich gonorrhöischer Epididymitis, in allen Phasen des Zustandekommens verfolgt werden.

Literaturverzeichnis.

- Askanazy*, Korresp.-Blatt f. schweiz. Ärzte **49**. 1919. — *Goldzieher*, Zentralbl. f. allg. Pathol. **29**. 1918. — *Krompecher*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **72**. 1923. — *Krompecher*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **65**. 1919. — *Löwenstein*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **4**. 1910. — *Meyer, R.*, Arch. f. Gynäkol. **115**. 1921. — *Schaper und Cohen*, Zeitschr. f. wiss. Biol., Abt. D: Wilh. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen 1905. — *Schmidtman, M.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **228**. 1920. — *Siegmund*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **236**. 1922. — *Teutschländer*, Zentralbl. f. allg. Pathol. **30**. 1919. — *Wolf, J.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **228**. 1920.