

(Aus dem Pathologischen Institut der Lettländischen Universität Riga.  
Vorstand: Prof. Dr. med. R. Adelheim.)

## Über Regenerationserscheinungen in der Lunge und ihre Beziehungen zum primären Lungenkrebs.

Von

Dr. med. M. Brandt,  
I. Assistent am Institut.

Mit 21 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. April 1926.)

*Beitzke*<sup>1)</sup> schreibt: „Einmal zerstörtes Lungengewebe regeneriert sich nicht wieder, die Heilung erfolgt vielmehr mit bindegewebiger Narbe. Zwar kommen bei chronischer interstitieller Pneumonie und bei Tuberkulose die schon mehrfach erwähnten atypischen drüsenähnlichen Epithelwucherungen vor, sie führen aber nicht zum Ersatz zugrunde gegangener Bronchiolen und Alveolen. Wird im extrauterinen Leben eine Lunge verkleinert, so erfolgt die kompensatorische Vergrößerung der übrigen Lungenabschnitte in der Regel nicht durch Wachstum, sondern durch emphysematöse Dehnung.“ Diese Anschauungen *Beitzkes* bestehen wohl auch heute im großen ganzen zu Recht; jedoch haben einerseits neuere Untersuchungen auf dem Gebiete der Entwicklungsgeschichte der Lunge, andererseits solche auf dem Gebiete der pathologischen Anatomie Gesichtspunkte geltend gemacht, die eine Modifikation der *Beitzkeschen* Ausführungen fordern. Es erschien uns daher geboten, diesen Fragen nachzugehen und eine größere Anzahl von chronischen Lungenveränderungen auf Regenerate hin durchzumustern, sowie auf experimentellem Wege dieser Frage näher zu treten. Zum Schluß sollen die Beziehungen der Regenerationen zur Gewächsentwicklung in den Lungen besprochen werden.

Was den ersten Teil der Arbeit anbetrifft, so stand uns, wenn auch kein an Zahl sehr großes, so doch qualitativ recht interessantes Material zur Verfügung: einerseits die Sektionen am 1. Rigaschen Stadt-krankenhaus, einige einschlägige Fälle aus dem, sonst mehr chirurgischen Zwecken dienenden, Krankenhaus des lettländischen Roten Kreuzes und schließlich Obduktionen im Armitsteadschen Kinderhospital.

• Bevor wir jedoch zur Schilderung unserer Befunde übergehen, sei in Kürze auf die Histogenese der Lunge eingegangen.

<sup>1)</sup> *Aschoffs* Lehrbuch der pathologischen Anatomie. Bd. II, S. 328.

Göppert<sup>1)</sup> schildert die phylogenetische Entwicklung der Lungen höherer Wirbeltiere folgendermaßen: „Bei Vögeln entwickeln sich die Lungen aus Parabronchien, die miteinander anastomosierend, das primitive Lungenbläschen bilden; letzteres wird durch Septen, die Träger der Blutgefäße, in Krypten zerlegt. Der Bronchialbaum teilt sich weiterhin monopodisch seitlich [Küttner<sup>2)</sup>] oder auch dichotomisch. Bei Monotremen und Marsupaliern erfolgt die endgültige Ausbildung des Lungenparenchyms erst nach der Geburt [Narath<sup>3)</sup>]; sie atmen zuerst mit ihren Bronchiolen; bei Säugern ist der ganze Bronchialbaum mit den Alveolärsäckchen bei der Geburt schon fertig.“ Dieses letztere ist durch die Untersuchungen Broman's<sup>4)</sup> korrigiert worden, der durch Photographieren und Zählen der auf einem bestimmten Bezirk der Lungenoberfläche sichtbaren Alveolen bei verschiedenen alten Kindern eine Zunahme, auch postfetal, feststellen konnte. Frühgeburten atmen nach Broman, analog den Monotremen, mit ihren Bronchiolen, der erwachsene Organismus besitzt ein vollständig neues Lungenparenchym.

Über die weitere Entwicklung der Lunge existieren allerdings noch divergierende Anschauungen: Während Broman die Bronchien sich weiter dichotomisch (oder auch durch Sprossung) teilen läßt und die Alveolen durch passive Ausdehnung der Bronchialwände entstanden glaubt, (einige Alveolen sollen später wieder atrophieren und in die Bronchialwand einbezogen werden), behauptet Bender<sup>5)</sup> in einer erst kürzlich erschienenen, sehr ausführlichen Arbeit über die Entwicklung der Lungen, daß der Bronchialbaum analog den Speicheldrüsen (Heidenheim) sich ungleich dichotomisch (asymmetrisch wachsende Scheitelknospe „Pneumonomere“<sup>6)</sup>) teilt und die Alveolen durch aktive Knospung entstünden; das Epithel des zukünftigen Alveolargebietes flache sich schon teilweise vor der Geburt ab. So hätten die wandständigen Alveolen der kleinsten Bronchiolen respiratorisches Epithel, während die alveoläre Endknospe zylindrisches resp. kubisches Epithel besitze, welches sich erst sekundär nach der Geburt abflache. Bei 3—4 monatigen Feten findet man kleine Anlagen von adventiven Knospen, aus Basalzellen bestehend, aus denen sich Bronchialschleimdrüsen bilden. Die Lunge wächst auch postfetal durch Knospung von Pneumonomeren. Prinzipiell ist ihre Wachstumsfähigkeit unbegrenzt, jedoch durch Verwischung des genetischen Wachstumstypus tatsächlich nicht mehr zu konstatieren. Nur ausnahmsweise, in pathologischen Fällen (z. B. bei Masernpneumonie), tritt die fetale Wuchsform mit hohem Epithel wieder zutage.

Schultze<sup>6)</sup> (zitiert nach Oppels Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Wirbeltiere Bd. VI) schreibt: „In den größeren Bronchien haben die Flimmerzellen eine Länge von 0,08 mm, in den kleinsten etwas weniger; zwischen ihnen stehen reichlich Becherzellen, und zwischen den unteren Enden derselben junge, zum Nachrücken bestimmte, zellige Elemente.“ — Das Epithel grenzt sich nach Frankenhäuser<sup>7)</sup> gegen die innere Faserschicht durch eine sehr zarte, kernhaltige, basale Membran ab.

<sup>1)</sup> Hertwigs Handbuch der Entwicklungsgeschichte. 1906.

<sup>2)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 66.

<sup>3)</sup> Der Bronchialbaum der Säugetiere und der Menschen. Stuttgart 1901.

<sup>4)</sup> Verhandl. d. anatom. Ges. Heidelberg 1923.

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 1: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch.

75. 1925.

<sup>6)</sup> Strickers Handbuch der Lehre von den Geweben des Menschen und der Tiere. 1871.

<sup>7)</sup> Untersuchung über den Bau der Bronchialschleimhaut. Inaug.-Diss. Dorpat 1879.

Nach *De la Croix*<sup>1)</sup> ist das fetale Epithel der kleinen Bronchien 2—3schichtig: oben zylindrische Zellen mit prismatischen oder auch kugelförmigen Zellen untermischt und schließlich noch kleine polyedrische basale Zellen.

Dieselbe Basalzellschicht konnte auch *Linser*<sup>2)</sup> bei einem 3,5 cm langen Fetus konstatieren, in älteren Stadien war sie nicht mehr vorhanden. Jedoch konnte *Küttner*<sup>3)</sup> auch beim Erwachsenen besondere dunkle polygonale Basalzellen sehen, die er als „Schaltzellen“ bezeichnet.

Beim Embryo ist nach *Krompecher*<sup>4)</sup> in sämtlichen Fällen eine ununterbrochene Basalzellschicht vorhanden, die allmählich verschwindet und beim Erwachsenen nur aus einzelnen kleinen undifferenzierten vieleckigen Zellen am Fuße der Zylinderepithelien besteht.

Ähnliche Gebilde beschreiben *Jahrmärker* und *Toldt*<sup>5)</sup> in der Magenschleimhaut, ebenso *Versé*<sup>6)</sup>.

Besonders eingehend hat sich *Schridde*<sup>7)</sup> mit der Entwicklung des Oesophagus-epithels befaßt, das bekanntlich 4 Zellgenerationen aufweist: Zylinderzellen, Flimmerzellen, polygonale glykogenreiche Zellen und schließlich Faserzellen (geschichtetes Pflasterepithel mit einer Basalzellschicht). Zwischen den basalständigen Zellen bleiben einzelne Elemente erhalten, die keines der in den verschiedenen Epochen hervortretenden Merkmale ausbilden, sondern, soweit das unsere morphologischen Kenntnisse zeigen, indifferent bleiben, auch dann, wenn das Faserepithel die Herrschaft gewonnen hat.

Die Angaben der modernen Lehrbücher der normalen Histologie (*Stöhr, Szymonowicz, Schaffer, Petersen*) über diesen Gegenstand sind äußerst dürftig; sie beschränken sich auf die Mitteilung, daß das Epithel der größeren Bronchien ein mehrreihiges Flimmerepithel sei, das einer strukturlosen Basalmembran aufsitze; man könne hin und wieder zwischen den Epithelien auch Wanderzellen und Lymphocyten konstatieren.

Somit sehen wir, daß bisher noch keine einheitliche Auffassung der Histogenese und der mikroskopischen Anatomie des Lungenparenchyms besteht, weshalb auch wir eine Reihe von menschlichen Lungen aus verschiedenen Monaten des intrauterinen Lebens mikroskopisch untersuchten. Auch wir gewannen den Eindruck, daß die bronchialen Endknospen bis zum 4. Monat noch ein deutlich zweischichtiges Epithel tragen, mit basalständigen dunklen Zellen als Wucherungsschicht. In der zweiten Hälfte des intrauterinen Lebens verwischt sich immer mehr und mehr die Pneumomeren-Struktur, jedoch finden wir die zukünftigen Alveolen mit deutlich kubischem bis zylindrischem Epithel ausgekleidet.

Auch die Untersuchung von angeborenen Lungenmißbildungen spricht für die Existenz eines kubischen bzw. mehrschichtigen Epithels der Alveolen im intrauterinen Leben.

<sup>1)</sup> Die Entwicklung des Lungenepithels beim menschlichen Fetus und der Einfluß der Atmung auf dieselbe. Arch. f. mikroskop. Anat. **22**. 1883.

<sup>2)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **157**.

<sup>3)</sup> Siehe oben S. 212.

<sup>4)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **250**.

<sup>5)</sup> In *Keibel* und *Mall*, Handbuch der Entwicklung des Menschen. Bd. 2.

<sup>6)</sup> Mitteilungen aus dem Leipziger Pathologischen Institut 1908, Heft 5.

<sup>7)</sup> Die ortsfremden Epithelgewebe des Menschen. Jena: Fischer 1909.

So beschreibt *Linser*<sup>1)</sup> ein angeborenes Lungenadenom, dessen Hohlräume meist von zylindrischem resp. kubischem Epithel ausgekleidet waren, jedoch stellenweise auch ein geschichtetes Epithel zeigten: Über kubischen basalen Zellen mit ovalen dunklen Kernen und reichlich Protoplasma mehrfache Lagen abgeplatteter Zellen; das Stroma sehr reichlich entwickelt und gleicht dem Stroma embryonaler Lungen, dem bekanntlich elastische Fasern vollkommen fehlen.

Nebenlungen bei angeborenem Zwerchfeldefekt enthalten auch in ihrem alveolären Anteile nach *Gruber*<sup>2)</sup>, *Ronvillos* et *Delater*<sup>3)</sup>, *Bart* und *Fischer*<sup>4)</sup>, *Paukul*<sup>5)</sup> kubisches Epithel; Lungencysten [*Zahn*<sup>6)</sup>, *Stilling*<sup>7)</sup>, *Oudenda*<sup>8)</sup>, *Wermbter*<sup>9)</sup>] Flimmerepithel mit Basalzellen, oder auch nur kubisches Epithel, wie wir in einem Fall beobachten konnten.

Schließlich sei noch auf die von *Oudenda*<sup>10)</sup>, *Feller*<sup>11)</sup>, *Alth*<sup>12)</sup>, *Muus*<sup>13)</sup> beschriebenen Lungenhamartome hingewiesen, die unter anderem als regelmäßigen Bestandteil drüsenähnliche, mit kubischem Epithel ausgekleidete Hohlräume besitzen. Auch bei vollkommener Aplasie einer Lunge [*Ponfík*<sup>14)</sup>] zeigen die Endsäckchen der Bronchialstümpfe kubisches Epithel. Dasselbe erwähnen *Glinksky*<sup>15)</sup> und *Jarisch*<sup>16)</sup>.

Somit sprechen die embryologischen und teratologischen Befunde mit großer Wahrscheinlichkeit dafür, daß der frühembryonale Typus des Lungenepithels ein mehrschichtiger, mit basalen Zellen, ist. In den späteren Monaten des intrauterinen Lebens hat die Pneumonome nur ein einschichtiges kubisches bis zylindrisches Epithel mit vereinzelten basalen Zellen. Letztere bleiben auch im extrauterinen Leben bestehen und können auch im Notfalle zu neuer Tätigkeit angefaßt werden, doch soll auf dieses Thema erst später unten eingegangen werden.

*Borst*<sup>17)</sup> schreibt: „Wunden der Lunge heilen durch bindegewebige Narbenbildung. Bei glatter Heilung von Lungenschußwunden ist die schließliche Narbenbildung nicht selten außerordentlich geringfügig. Mikroskopische Bilder sprechen dafür, daß ein Teil des jungen Narbengewebes durch von der Nachbarschaft her eindringende Atemluft wieder entfaltet und unter Regeneration des Alveolarepithels zu respirierendem Gewebe sekundär umgebaut wird.“ Wie solches geschieht, darüber schweigt sich *Borst* aus. — Es sind jedoch mehrfach solche Re-

<sup>1)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **157**.

<sup>2)</sup> Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **59**.

<sup>3)</sup> Ann. d'anat. pathol. méd.-chir. 1924, Heft 5.

<sup>4)</sup> Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 1910, Heft 6.

<sup>5)</sup> Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. **39**. 1913.

<sup>6)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **143**.

<sup>7)</sup> Zitiert nach *Zahn*.

<sup>8)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **244**.

<sup>9)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **255**.

<sup>10)</sup> Siehe oben, sub. 8).

<sup>11)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **236**.

<sup>12)</sup> Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **30**. 1924.

<sup>13)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **176**.

<sup>14)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **50**.

<sup>15)</sup> Münch. med. Wochenschr. 1925, Heft 25.

<sup>16)</sup> Wien. klin. Wochenschr. 1918, Heft 28.

<sup>17)</sup> *Aschoffs* Lehrbuch der pathologischen Anatomie. V. Aufl., S. 640.

generationen beobachtet und beschrieben worden. *Friedländer*<sup>1)</sup> beschreibt als erster, wie bei experimentell erzeugter Schluckpneumonie nach Durchschneidung des Nervus recurrens beim Kaninchen kleine Haufen kubischer Zellen und später muldenförmige Ausstülpungen in der Bronchialwand entstehen, deren kubisches Epithel sogar in die benachbarten Alveolen hinüberwuchert. Trotzdem stellt *Friedländer* eine direkte Entstehung vom Alveolarepithel in Abrede, scheinbar weil damals (1876) die Existenz der wandständigen Bronchialalveolen unbekannt war. Als besonders charakteristisch schildert er diese drüsenförmigen Epithelwucherungen am Rande von Sarkometastasen, bei Kinderpneumonien und bei Tuberkulose.

Eine andere Erklärung der drüsenähnlichen kubischen Epithelsprossen gibt *Hart*<sup>2)</sup>: Das Primäre bei chronisch-entzündlichen Lungenprozessen, insbesondere der von ihm näher untersuchten Bronchiolitis obliterans nach Masern, sei die Entstehung eines Granulationsgewebes aus den Alveolarepten. Dieses Granulationsgewebe werde wallartig von wuchernden kubischen Alveolarepithelien umwachsen, worin sich ein Schutz des Organismus gegen ein weiteres Vordringen des Bindegewebes zeige.

Die Frage über die Genese dieser schlauchförmigen, drüsenähnlichen Gebilde rollt auch *Oudendal*<sup>3)</sup> auf, im Zusammenhang mit seinen Beobachtungen über Lungencysten und Epithelwucherungen in Java (7 Fälle: 4 Bronchialcysten, 2 Tuberkulosen, 1 Opiumraucher). In 3 Fällen der Cystenlungen nimmt er eine frühzeitige Pleuraadhäsion an, die zur unnormalen Entwicklung von Lungengewebe, besonders in den subpleuralen Bezirken (Fettgewebe, Knochen, reichlich mit flimmerndem resp. kubischem Endothel ausgekleidete Cysten) geführt hat. Bei den 2 Fällen von Lungentuberkulose und dem Opiumraucher werden chronische Reize (entzündlicher und nichtentzündlicher Natur) für die Entstehung drüsenähnlicher Gebilde verantwortlich gemacht. Gegen die Annahme einer Lungenatelektase wird angeführt: 1. die große Zahl der Zellen und Zellkerne in den Wucherungen, 2. das große Lumen der Hohlräume im Vergleich mit gewöhnlichen Bronchiolen und Alveolen, 3. das Fehlen von atrophischen Erscheinungen und 4. die geringe Menge und unregelmäßige Lagerung des elastischen Gewebes in den befallenen Lungenbezirken. Es findet sich nirgends um die Epithelröhrchen ein sie regelmäßig umgebendes System elastischer Fasern und müssen die unregelmäßig vorhandenen elastischen Fasern als einziges Überbleibsel des verschwundenen Lungengewebes zwischen dem neugebildeten Bindegewebe und Epithelgewebe angesehen werden. Über den Ursprungsort der neugebildeten Epithelsprossen spricht er sich dahin aus, daß am ehesten die Bronchioli respiratorii dritter Ordnung (nach Husten), vor ihrer Verzweigung in Alveolärgänge, ihrer Form nach den Regenerationen entsprächen; das vollständige Fehlen von Becherzellen und Muskelfasern und die geringe Anzahl von Blutgefäßen ließe dagegen an Alveolarepithelien denken. Beim Transplantieren von Trachealschleimhaut in die Muskulatur konnte *Kawamura*<sup>4)</sup> außer Zylinderepithelcysten auch kubisch ausgekleidete Epithelproliferationen feststellen.

*Kromayer*<sup>5)</sup> leitet die Epithelwucherungen von kubischem Alveolarepithel ab, insbesondere von dessen „Schaltzellen“ (*Küttner*), weil:

1. sie vollkommen mit ihnen übereinstimmen,
2. solche Alveolen weit entfernt vom Bronchus angetroffen werden,

<sup>1)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **68**.

<sup>2)</sup> Dtsch. Arch. f. klin. Med. **79**.

<sup>3)</sup> Siehe oben, S. 214.

<sup>4)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **203**.

<sup>5)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **117**.

3. Übergänge normaler Alveolen in Epithelwucherungen sichtbar sind,
4. auch um die Gefäße herum dieselben zu sehen sind,
5. sie auch dicht unter der Pleura vorkommen.

Es findet ein Ersatz des respiratorischen durch kubisches Epithel dort statt, wo wucherndes Bindegewebe die Lungenalveolen am Atmen behindert. Auf dem entzündeten Bindegewebe werden die Epithelien gut ernährt und können, weiter wuchernd, zu „atypischen Proliferationen“ *Friedländers* führen. *Kromayer* wirft die Frage auf, ob es nicht doch vielleicht eine Regeneration für die zugrunde gegangene oder in ihrer Struktur veränderte Alveole sei und evtl. später die Epithelschläuche doch noch zu atmenden Alveolen würden?

*Löschke*<sup>1)</sup> beobachtet in 3 Fällen von Nitritvergiftung (einmal schon am 7. Tage) die Entstehung von Regeneraten in der Nachbarschaft von bronchopneumonischen Bezirken, die er folgendermaßen beschreibt: „Das Alveolarepithel entwickelt lange Seitenfortsätze, die sich mit Nachbarzellen verbinden. Wo die Regeneration weiter fortgeschritten ist, nehmen die Alveolarepithelien eine kubische Form an, jedoch beobachtet man in der Umgebung gewöhnliches flaches Epithel; die Zellgrenzen sind oft so verwischt, daß man den Eindruck eines Syncytiums erhält. Schließlich werden ganze Alveolarkomplexe mit kubischem Epithel überzogen. Mehrkernigkeit der Zellen wurde häufig beobachtet, jedoch niemals Mitosen.“

Diese Beobachtungen *Löschkes* machen uns mit einer anderen Regenerationsweise des Lungenparenchyms bekannt: der Regeneration mit Bildung von Riesenzellen oder eines Zellsyncytiums. Riesenzellen und Zellsyncytien hat *Lühr*<sup>2)</sup> beschrieben nach intratrachealer Staphylokokkeneinblasung als „Riesenfreßzellen“. *Dürck*<sup>3)</sup> sah dieselben nach Einspritzung von Schmirgelpulver und Pneumokokken in die Luftröhre und ebenfalls bei der Resorption von diphtherischen Membranen. Fremdkörperriesenzellen und Corpora amylacea beobachteten *Krückmann*<sup>4)</sup>, *Vygodzinsky*<sup>5)</sup>, *Friedländer*<sup>6)</sup>, *Kestner*<sup>7)</sup> und *Ribbert*<sup>8)</sup>. Nur *Steinhaus*<sup>9)</sup> hat sie in ähnlichen Fällen vermißt, jedoch *Friedländersche* Epithelproliferationen beobachtet.

*Adelheim*<sup>10)</sup> sowie *Groll*<sup>11)</sup> sahen nach Gasvergiftungen (Phosgen) schon viel früher (bei 72 Stunden nach der Vergiftung Sezierten) Regenerationserscheinungen auftreten, die sie als drüsenähnliche, aus gut färbbaren kubischen Zellen bestehende Gebilde beschreiben; jedoch haben auch sie ab und zu syncytiale Bezirke und Riesenzellen beobachtet und sprechen daher der Lunge eine energische Regenerationsfähigkeit zu.

*Müller*<sup>12)</sup> sah bei Spättod nach Kampfgasvergiftung am 16. Tage in kleinen und mittleren Bronchien eine Bronchiolitis obliterans mit Basalzellenwucherung und atypischen Regeneraten und Riesenzellen in deren Umgebung.

*Hecht*<sup>13)</sup> beschreibt eine besondere Art von Lungenentzündung im Kindesalter als „Riesenzellpneumonie“, und zwar nach Masern in 37%, in anderen Fällen

1) Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 49.

2) Zitiert nach *Dürck*.

3) Dtsch. Arch. f. klin. Med. 58. 1897.

4) und 5) Zitiert nach *Hecht*.

6) Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 68.

7) Zitiert nach *Hecht*.

8) Handbuch der Pathologie des Kindesalters.

9) Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 29.

10) Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 236.

11) Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 231.

12) Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 72. 1924.

13) Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 48.

7%. Seiner Meinung nach entstehen die Riesenzellen aus Alveolarepithelien: 1. durch direkte Kernteilung ohne Plasmateilung (Kerne zentral gelegen), 2. durch Zusammenfließen des Plasmas der Alveolarepithelien (Band- und Achterformen aus Konfluenz von 2 Alveolarbelägen entstanden). Aus der Anordnung der Riesenzellen geht hervor, daß die an die Bronchien und Blutgefäße angrenzenden Alveolen der Ort ihrer Entstehung sind. Als Anfänge ihrer Bildung ist die Erhöhung und das Kubischwerden des Alveolarepithels zu betrachten, das stellenweise schon Konfluenz zeigt. Selten werden Riesenzellen intrabronchial beobachtet. Auf experimentellem Wege gelang es *Hecht*, Riesenzellenpneumonie durch tracheale Einspritzung von Arg. nitr., Cupr. sulf.- und ammon.-Lösungen zu erzeugen. Eine Entstehung der Riesenzellen aus Bindegewebszellen resp. durch Phagocytose wird von *Hecht* abgelehnt.

Nach *Borst*<sup>1)</sup> sind die Alveolarepithelien infolge der flachen Ausbreitung ihres protoplasmatischen Körpers, in gewisser Weise prädisponiert zu mangelhafter Abschnürung des Zelleibes nach erfolgter Kernteilung oder zu inniger Verschweißung mit gleichartigen Geweben.

Nach *Ribbert* spielt auch die Chemotaxis beim Verschmelzen der Riesenzellen eine große Rolle.

Viel größer ist jedoch die Zahl derer, die solche kubische Epithelschläuche gesehen, jedoch ihnen keine Bedeutung zusprechen oder sie nur als atelektatische Lungenabschnitte ansehen.

So z. B. beschrieben und bildeten auch ab *Laqueur* und *Magnus*<sup>2)</sup> bei akuten experimentellen Phosgenvergiftungen kubisches Epithel in den Alveolen, in der Umgebung entzündlicher Bezirke, ohne mit einem Wort der Erklärung auf diese Gebilde weiter einzugehen.

*Borst* bildet im Aschoffschen Lehrbuch, Auflage V, S. 658 in Abb. 317 die Umwandlung des flachen Epithels der Lungenalveolen in kubisches Epithel bei einer Kollapsinduration der Lunge ab und bezeichnet solches als „histologische Akkommodation“ (falsche Metaplasie). Gerade diese Abbildung scheint mir jedoch als eine besonders prägnante Illustration für regeneratorsche Bestrebungen des Lungenepithels gelten zu können: Auf einem verhältnismäßig kleinen Raum sieht man auffallend viele kleine drüsenförmige Gebilde, in den verschiedensten Durchschnitten getroffen, nahe beieinander liegend; zwischen ihnen viele Querschnitte kleinster, mit Blut stark gefüllter Capillaren als Ausdruck eines energischen Regenerationsbestrebens. Nirgends Bindegewebe oder anthrakotisches Pigment, was für eine ältere Herkunft dieses Präparatausschnittes zu deuten wäre; es bleibt nur übrig, dieses Bild als frisch entstandenes Regenerat anzusehen.

*Feyrter*<sup>3)</sup> stellt eine ähnliche Genese für die bei Masern beobachtete kubische Auskleidung einiger Alveolarbezirke in Abrede: Er betrachtet sie, gleich *Ribbert*<sup>4)</sup>, als eine Umwandlung des normalen respiratorischen Epithels durch Druck von seiten peribronchitischen Granulationsgewebes (also auch eine Art „histologischer Akkommodation“) wobei es jedoch unklar bleibt, weshalb er zum Schluß des betreffenden Abschnittes noch immer von Epithelwucherungen spricht und sie auf dieselbe Schädlichkeit, welche die Wucherungsvorgänge im Stützgewebe dieser Alveolen ausgelöst hat, zurückführt und sogar noch einen Satz *Friedländers* zitiert: „Überall da, wo Epithel mit wucherndem Granulationsgewebe in direkte Berührung kommt, kann eine Wucherung auch des ersteren entstehen.“

<sup>1)</sup> *Lubarsch-Ostertag*, Ergebn. d. allg. Pathol. 8. 1907.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. exp. Med. 13.

<sup>3)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 255.

<sup>4)</sup> Handbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Kindesalters. 1913.

*Ribbert* verknüpft sämtliche schlauchförmige Gebilde mit atelektatischen Zuständen, wenn er schreibt: „Es handelt sich nicht um neugebildete Kanäle, sondern um in der Form modifizierte Alveolen, deren Wand durch die von den Bronchiolen aus auf sie fortschreitende Granulationswucherung erheblich verdickt wurde und dann das Lumen verengte, so daß es die Gestalt von Schläuchen annimmt. Zugleich ändert sich die Auskleidung der Alveolen. Das Epithel wird kubisch und überzieht so die Innenfläche als ein regelmäßiger Belag kubischer Zellen. Also keine Neubildung von Epithelkanälchen, sondern nur Umbildung alveolärer Räume. Die Umbildung des Epithels zu kubischen Zellen bedeutet eine Rückbildung der Alveolarepithelien auf den embryonalen Zustand auf Grund der entzündlichen Änderung des Bodens, auf dem sie sitzen.“

Der letzte Satz widerspricht den vorherigen: Mit dem Erwerben embryonaler Eigenschaften verbinden wir den Begriff einer stärker ausgeprägten Wucherungsfähigkeit auf Kosten der Ausdifferenzierung der Zellen. Sobald man diese mit kubischem Epithel ausgestatteten Schläuche als embryonale Gebilde bezeichnet, muß man ihnen auch die Fähigkeit zur Neubildung von Epithelkanälchen zusprechen.

Auch in den größeren Lehrbüchern der pathologischen Anatomie von *Kaufmann*, *Ziegler* und anderen werden die eben besprochenen „atypischen Wucherungen“ *Friedländers* nur mit Atelektase in Verbindung gebracht, derselben Ansicht ist auch *Sauerbruch*<sup>1)</sup>.

Aus den angeführten Literaturangaben geht hervor, daß die zuerst von *Friedländer* beobachteten und von ihm als „atypische Regenerationen“ bezeichneten drüsenähnlichen Gebilde einerseits als echte Regenerate aufgefaßt, andererseits nur als atelektatische Alveolen angesprochen werden. Ihnen koordiniert kann man meistens eine mehr oder weniger starke bindegewebige Wucherung bemerken.

Auch wir unterzogen unser oben erwähntes Material einer näheren Untersuchung in dieser Hinsicht.

Von kindlichen Lungen wurde ein Teil der in den letzten 2 Jahren im Armitsteadschen Kinderhospital von Prof. *Adelheim* und mir seziierten Pneumonien untersucht, unabhängig von der Dauer der Krankheit; auch einige tuberkulöse Lungen wurden zum Vergleich herangezogen, jedoch kann im allgemeinen auf dieses reichhaltige und interessante Material nicht näher eingegangen werden.

Ebenso wenig, durch unsere Fragestellung eingeschränkt, ist es hier am Platz, das mannigfaltige Bild kindlicher Pneumonien zu zeichnen; es sollen uns ausschließlich diejenigen Prozesse beschäftigen, die in Anlehnung an obige Ausführungen, als Regenerationserscheinungen gedeutet werden können.

Unter 11 untersuchten *Masernpneumonien* konnten wir 3 mal eine Dysplasie der Bronchialschleimhaut zu geschichtetem Pflasterepithel feststellen. Im übrigen zeigten die Masernpneumonien die bekannten, besonders von *Feyrter* in letzter Zeit beschrieben, peribronchitischen Herde, die im weiteren auf die Bronchien einerseits und auf die benach-

<sup>1)</sup> Handbuch der Thoraxchirurgie. 1922.



barten Alveolen andererseits übergreifen. Einmal konnten wir in der Nähe dieser Infiltrationsbezirke auch drüsenförmige Gebilde beobachten.

Bei den *Scharlachpneumonie*fällen (7) konnten wir 2mal Basalzellenwucherungen in den Bronchien feststellen, ohne daß jedoch eine typische Dysplasie, wie oben bei Masern, eingetreten wäre.

Die wenigen nach *Diphtherie* (3) und *Grippe* (4) untersuchten Pneumonien förderten keine auf Regenerate verdächtigen Gebilde zutage. Ebensovienig beobachteten wir solche bei *Keuchhusten* (6), wo die Untersuchung durch die meistens vorhandene Tuberkulose erschwert wurde.

Öfters dagegen konnten wir Regenerate bei chronischen *Pneumonien unspezifischen Charakters* im Kindesalter beobachten. Unter 12

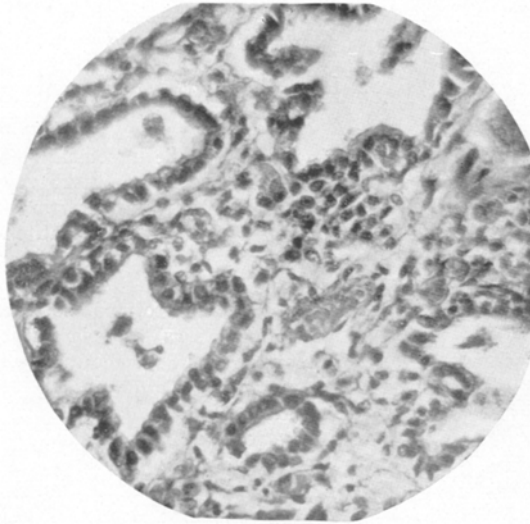


Abb. 1. Komp. Ok. 10, Obj. 40 (Zeiss).

untersuchten Fällen konnten wir 5mal Regenerate feststellen, am häufigsten in der Form drüsenförmiger mit kubischem Epithel ausgekleideter Alveolen, wie aus nebenstehendem Mikrophotogramm Nr. 1 ersichtlich. Das interstitielle Gewebe ist sehr capillarreich und zellig infiltriert; die Alveolen sind voluminös, von saftigem kubischem Epithel ausgekleidet und enthalten in ihrem Lumen nur einige abgestoßene Epithelien. Man möchte solchen Alveolen durchaus respiratorische Fähigkeit zusprechen, soweit dieses überhaupt durch Beurteilung mikroskopischer Bilder allein statthaft ist. Daß es sich bei diesen Gebilden tatsächlich um neu entstandene Wucherungen handelt, dafür spricht ihr außerordentlicher Kernreichtum und die ganz unsystematische Anordnung bzw. völliges Fehlen von Bindegeweben und elastischen Fasern um dieselben. Auch daß diese Gebilde in der

Umgebung entzündlich infiltrierter Bezirke sich befinden, scheint mehr für ihren regeneratorschen Charakter und gegen eine atelektatische Entstehungsweise zu sprechen. Auch Riesenzellbildung und Basalzellwucherungen der größeren Bronchien wurden mehrfach beobachtet.

Aus dem Material des I. Rigaschen Stadtkrankenhauses und des Roten Kreuzes beschäftigten uns ausschließlich chronisch-pneumonische Zustände einerseits und atelektatische Bezirke andererseits. Wir untersuchten im ganzen 33 Fälle, darunter:

- 4 Fälle Aktinomykose,
- 2 Fälle von Lungensyphilis,
- 4 mal Bronchiektasien,
- 5 mal Atelektasen verschiedener Provenienz,
- 12 mal metastatische Lungengewächse,
- 6 mal chronische Pneumonien unbekannten Ursprungs (teilweise mit Abscessen).

Bei der *Aktinomykose* sahen wir in einem Falle ungemein stark ausgebildete Epithelwucherungen, die zu ganz ähnlichen Gebilden wie in Abb. 1 geführt hatten.

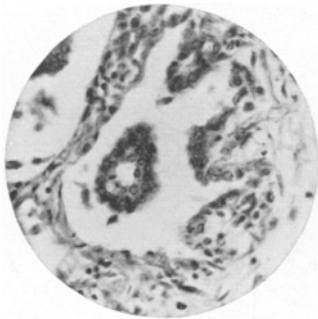


Abb. 2. Ok. 5,2; Obj. 40 (Phoku).

Nebenstehendes Mikrophotogramm (Abb. 2) zeigt eine Alveole, deren rechte Hälfte von kubischem, die linke von normalem flachen Epithel ausgekleidet ist; das rundliche Gebilde in der Mitte ist eine quergetroffene zottenartige Epithelwucherung. Das Alveolarepithel ist kubisch nur an den Stellen, die mit dem gewucherten Bindegewebe in Berührung stehen, das als Wachstumsreiz für das Alveolarepithel gelten kann. Stellenweise sieht man auch besonders große Alveolarepithelien mit dentritenartigen Fortsätzen und Riesenzellbildung. Unter dem Epithel der größeren Bronchien ein sehr capillarreiches Granulationsgewebe, wobei die basalen Zellen auch gewuchert erscheinen. An verschiedenen Stellen läßt sich eine sehr starke lymphatische Infiltration feststellen.

In 2 weiteren Fällen von Aktinomykose traten die interstitiellen Wucherungen mehr in den Vordergrund, jedoch ließen sich auch hier Wucherungen des Alveolarepithels und Riesenzellenbildung wahrnehmen, besonders um reichlich vorhandene Corpora amylacea.

Bei der *Lungensyphilis* sahen wir nur die bekannten interstitiellen Prozesse und keine kubische Auskleidung von Alveolen; denselben negativen Befund müssen wir für die untersuchten Fälle von *Bronchiektasien* buchen.

In der Umgebung von *metastatischen Lungengewächsen*, jedoch auch bei primären, worauf später noch zurückgekommen werden soll, haben wir mehrfach die drüsenförmige Umwandlung der Alveolen beobachten können; es sei hier nochmals auf den Kernreichtum dieser Bildungen und auf das Fehlen eines regelmäßig angeordneten elastischen Faserbelages um dieselben hingewiesen. In zweien dieser Fälle konnten wir, wie aus beiliegendem Mikrophotogramm Nr. 3 ersichtlich, riesenzellförmige Epithelwucherungen in den Alveolen beobachten. Außerdem waren auch in den Alveolarlumina freie Riesenzellen vorhanden.

Eine besonders reiche Fundgrube für Dysplasien des Bronchialepithels waren wiederum die Fälle von *chronischen Lungenaffektionen unspezifischer Art*. Einer der charakteristischsten Fälle ist nebenan abgebildet (Abb. 4). (36jähr. Mann

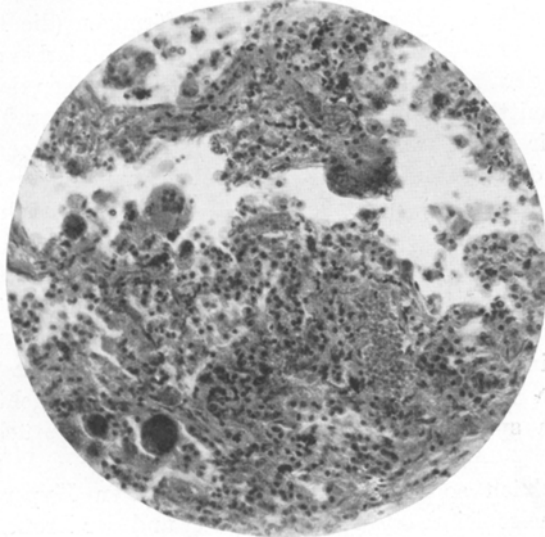


Abb. 3. Komp. Ok. 10; Obj. 10 (Zeiss).

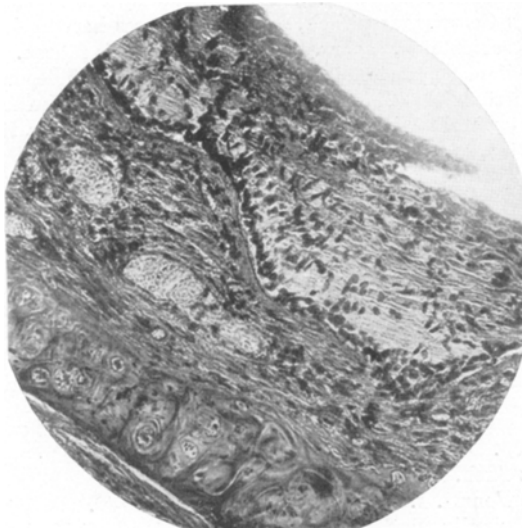


Abb. 4. Komp. Ok. 10; Obj. 10 (Zeiss).

über 1 Jahr lungenkrank.) Der Bronchus ist hier von einem faserzelligen, mehrschichtigen Epithel mit einer stark ausgeprägten Basalzellschicht ausgekleidet (Epidermisierung).

Aus den mitgeteilten Befunden gewinnen wir den Eindruck, daß bei chronischen Erkrankungen verschiedenster Art im Lungengewebe Regenerationsbestrebungen des Epithels sich geltend machen, deren histologischen Ausdruck wir in den drüsenförmigen (die Bildung von Riesenzellen und Zellsyncytien ist als Unterart auch hierher zu rechnen), Auswüchsen der Endbronchiolen und in einem Anfachen der spärlichen Basalzellen mittlerer und größerer Bronchien zu neuer Tätigkeit erblicken. Wir gehen wohl nicht fehl, diese beiden Wucherungstypen als die, an die Wucherungsorte des Lungenparenchyms (Pneumomere und Basalzellen) gebundenen, verschiedenen Ausdrucksformen ein und desselben Regenerationsprozesses zu bezeichnen. Daß diese Erscheinungen jedoch nur den einen Teil — und vielleicht nicht einmal den wichtigeren, wenn auch den eindrucksvolleren — des Regenerationsprozesses uns vor Augen führen, sei besonders unterstrichen. Die Veränderungen im Mesenchym und ihre Beziehungen zu den epithelialen Wucherungen erscheinen uns noch in tiefes Dunkel gehüllt, jedoch soll trotzdem späterhin auf diese Frage nochmals zurückgekommen werden.

Augenblicklich sollen uns die regenatorischen Hyperplasien der Zylinderepithelschleimhäute im allgemeinen und der Bronchialschleimhaut im besonderen beschäftigen.

Schon 1913 schreibt *Ribbert*<sup>1)</sup>: „Die Rückbildung des Bronchialepithels auf den Zustand des Oesophagusepithels, aus dem ersteres hervorgeht, kann bis zur Bildung eines geschichteten, sogar verhornenden Epithels führen. Maßgebend für diese gesamte Metamorphose ist die primäre Änderung des bindegewebigen Bodens, der in seinem entzündlichen Zustand mit dem Zylinderepithel keinen funktionellen Zusammenhang aufrecht erhalten konnte, wohl aber ausreichte für die Existenz eines geschichteten, weniger differenzierten Plattenepithels.“

*Mc Kenzie*<sup>2)</sup> schildert das Bronchialepithel bei Metaplasie folgendermaßen: „Die basale Schicht besteht aus länglichen Zellen mit chromatinreichen Kernen und Karyokinesen, lumenwärts werden die Kerne heller und runder und schließlich besteht die oberste Schicht aus flachen geschichteten Zellen.“

Besonders stark ausgeprägte regeneratorische faserzellige Dysplasie der Bronchien und Alveolen beobachteten *Askanazy*<sup>3)</sup>, *Christeller*<sup>4)</sup>, *Hübschmann*<sup>5)</sup>, *Schmidtmann*<sup>6)</sup> und *Siegmund*<sup>7)</sup> bei Grippe, *Feyerter*<sup>8)</sup> und andere bei Masern und Keuchhusten, *Goldzieher*<sup>9)</sup> bei chronischer Pneumonie im Kindesalter (einige der Autoren erblicken in dieser Epithelart eine Schutzbestrebung des Organismus),

<sup>1)</sup> Handbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Kindesalters 1913.

<sup>2)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **190**.

<sup>3)</sup> Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte 1919, Heft 49.

<sup>4)</sup> Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **30**, Heft 18. 1920.

<sup>5)</sup> Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **63**.

<sup>6)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **228**.

<sup>7)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **191** und **236**.

<sup>8)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **255**.

<sup>9)</sup> Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1918, Nr. 18.

*Schridde*<sup>1)</sup> in tuberkulösen Kavernen; *Schlagenhauser*<sup>2)</sup> fand dasselbe bei chronischen Pneumonien Erwachsener, desgleichen *Szöllösy*<sup>3)</sup>.

*Teuschländer*<sup>4, 5)</sup> äußert sich zu dieser Frage in seiner Abhandlung: „Über Epithelmetaplasie mit besonderer Berücksichtigung der Epidermisierung der Lungen“ wie folgt:

„Die Reihenfolge der Epithelumbildungsphasen bei experimenteller Rattenpneumonie ist:

1. einfache regeneratorische Epithelwucherungen (evtl. mit Riesenzellbildung);
2. Basalzellenwucherungen und Basalzellencumuli (mit Abstoßung und Degeneration des Flimmerepithels);
3. Übergangsepithel;
4. Faserepithel;
5. mehrschichtiges verhornendes Plattenepithel (evtl. mit Ausbildung aller Schichten der Epidermis).

Die durch Plattenepithel in mit Zylinderepithel bedeckten Schleimhäuten charakterisierte Epithelmetaplasie erscheint, vom Standpunkt der Oesophagusentwicklung aus betrachtet, als die ortsungehörige Fortsetzung oder Zuendeführung eines an dieser Stelle unter normalen Verhältnissen nicht zum letztmöglichen Abschluß gelangenden Entwicklungsgeschehens. Sollte allerdings das Flimmer- und das Plattenepithel gleichwertige terminale Entwicklungsstufen darstellen, so wäre anzunehmen, daß die Basalzellen beider als „Knotenzellen“ die Potenz behalten, auf adäquate Reize hin mit der Ausbildung des einen oder des anderen Epitheltypus zu antworten.“

Auch in anderen mit Zylinderepithel ausgekleideten Organen ist faserzellige Dysplasie beobachtet worden, so von *Fütterer*<sup>6)</sup> im Magen des Kaninchens, von *Fischer*<sup>7)</sup> in der Brustdrüse nach Scharlachrotinjektionen, von *Kawamura*<sup>8)</sup> im Ductus Wirsungianus bei Distomiasis hepatis, von *Löwenstein*<sup>9)</sup> in der Parotis und von *Wolf*<sup>10)</sup> und *Konschegg*<sup>11)</sup> im Ductus epidydimidis. *Dawydowsky*<sup>12)</sup> äußert sich zur Morphologie der Epithelzellen folgendermaßen: „Das Epithel entfaltet nicht nur riesenzellartige Proliferationen, sondern kann auch jede andere Form annehmen, z. B. auch sehr mesenchymähnlich werden. (Polymorphkerniges Epithel in den Wurzelcysten der Zähne, das Alveolarepithel bei katarrhalischer Pneumonie, Epithel der Eileiter bei eitriger Entzündung.) Es kann auch sehr ‚leukocytenähnlich‘ werden, wobei die polymorphkernigen Zellen keineswegs als Regenerationserscheinungen aufzufassen sind. Schließlich trifft man auch eine Verwandlung ganzer Epithelkomplexe in Drüsenröhren. Das Epithel kann auch eine kleinere rundlichere ovale Form mit dunklen Kernen annehmen, wodurch die Grenze zwischen den Zellenkolonien und dem Stroma verwischt wird.“

Als entzündliche Proliferation des Lungengewebes faßt *Nieberle*<sup>13)</sup> auch die

<sup>1)</sup> Die ortsfremden Epithelgewebe des Menschen. Jena 1909.

<sup>2)</sup> Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **29**, Heft 17. 1918.

<sup>3)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **224**.

<sup>4)</sup> Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1919, Nr. 30.

<sup>5)</sup> Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1920, Nr. 16.

<sup>6)</sup> und <sup>7)</sup> Zitiert nach *Kawamura*.

<sup>8)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **203**.

<sup>9)</sup> Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **4**. 1910.

<sup>10)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **228**.

<sup>11)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **259**.

<sup>12)</sup> Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **35**, Nr. 11/12.

<sup>13)</sup> In *Joest*, Spezielle pathologische Anatomie der Haustiere. 1924.

Adenomatose der Lunge bei Schafen auf, bei der ganz ähnliche Bilder resultieren, wie wir sie in Abb. 1 abgebildet haben. Auch bei Schafspocken und chronischen Pneumonien sind regeneratorsche Erscheinungen im Lungenparenchym von *Lienaux*<sup>1)</sup> beobachtet worden. Ob nicht auch die früher öfters beschriebenen Adenome der Lunge bei Mäusen [*Haaland*<sup>1)</sup>] und Meerschweinchen [*Sternberg*<sup>1)</sup>] ähnliche Prozesse vorstellen?

Diese Beobachtungen drängen gebieterisch zur Annahme, einer Metaplasie, eines von *Virchow* aufgestellten Begriffes (Veränderung des Gewebecharakters unter Persistenz der Zellen), der seitdem nicht von der Tagesordnung pathologisch-anatomischer Erörterungen verschwunden ist. Allerdings hat der Begriff im Wandel der Zeiten und Meinungen öfters einen anderen Zuschnitt bekommen, bald schmaler, bald breiter, auch sind verschiedene neue Bezeichnungen für einzelne in dieses Gebiet gehörige Vorgänge geprägt worden, ohne daß damit der Metaplasiebegriff klarer bzw. besser begründet erschiene. Insbesondere hat *Schridde* sich mit diesem Thema auf Grund seiner Forschungen über das Oesophagusepithel beschäftigt und verschiedene Beobachtungen aus dem Begriff der Metaplasie ausgeschieden. (Formale Akkommodation, Heteroplasie, abnorme Persistenz.) Eine Reihe von Erscheinungen bleibt jedoch noch vorhanden, die nicht unter die ebengenannten Begriffe zu bringen sind, und für die er eine indirekte Metaplasie anzunehmen sich gezwungen sieht. Darunter versteht er, „daß eine differenzierte Zelle der Keimzonen der Epithel als solche, oder in ihren Tochterzellen, durch endliche Aufgabe der spezifischen Attribute sich zurückbildet — zu einer Form, der die Potenzen der Stammzelle wieder zufallen“.

Diese Erklärung *Schriddes* der indirekten Metaplasie widerspricht den Grundanschauungen der Entwicklungslehre: eine rückläufige Entwicklung gibt es nicht, auch nicht auf dem Umwege durch viele Generationen. Eine höher differenzierte Zelle kann nur ihresgleichen liefern; es verliert schließlich die höchstdifferenzierte Zelle ihr Teilungsvermögen und wird im Falle des Zugrundegehens nicht mehr ersetzt.

Dagegen scheint es viel weniger gezwungen, anzunehmen, im Anschluß an die Ausführungen von *Stoeckenius*<sup>2)</sup> über die *Virchowsche* Metaplasielehre, daß die Gewebe regeneriert werden „vom Keimstock des Körpers“ aus, einem Gewebe, das im Anschluß an die Gefäße und als Basalhäute bzw. Zellen überall vorhanden ist und durch die aller verschiedensten Einflüsse zur Wucherung angeregt, je nach Art und Stärke des Reizes, bald typisch, bald atypisch und schließlich, nach vollkommener Störung der inneren Korrelation, auch blastomatös auftreten kann: — da wäre die vielgeschmähte „Persistenz“ der Zellen

<sup>1)</sup> Zitiert nach *Fölger*, Geschwülste bei Tieren.  
Lubarsch-Ostertag Ergebn. 1917.

<sup>2)</sup> Klin. Wochenschr. 1925, Heft 21.

doch vorhanden aber natürlich immer mit Zellwucherung gepaart. Es ist daher viel angebrachter, anstelle von Metaplasien nur von regenerationsartigen Dysplasien zu sprechen. — Auch die Bezeichnung „atypische Epithelwucherung *Friedländers*“ scheint mir wenig glücklich: haben wir doch gesehen, daß die embryonale Lungenentwicklung in Form von drüsenähnlichen Auswüchsen der Endknospe vor sich geht, und daß diese, für den erwachsenen Organismus uns „atypisch“ erscheinende, Wachstumsform eigentlich die natürliche und daher wohl auch die „typische“ ist.

Es lag nunmehr nahe zu versuchen, Regenerationserscheinungen in den Lungen auch experimentell zu erzeugen. Der erste Grundsatz für unsere Fragestellung war folgender: möglichst geringfügige chronische Schädigungen im Lungenparenchym hervorzurufen, um dem Organismus Zeit und Kraft zu lassen, auf das schädliche Agens zu reagieren. Daher interessierten uns jegliche akut verlaufenden Gasvergiftungen bedeutend weniger; ebensowenig kam es uns auf eine genau dosierte Menge eines bestimmten Gases an, als vielmehr auf dessen wiederholte Einwirkung innerhalb eines längeren Zeitraumes.

Zuerst versuchten wir durch mechanische Mittel (Paraffinothorax) atelektatische Zustände in der Lunge zu erzeugen und dieselben zu studieren; dann gingen wir auf die Einatmung zerstäubter und verdunstender Flüssigkeiten über, und schließlich bedienten wir uns auch der intratrachealen Einspritzung von Flüssigkeiten.

Bevor wir jedoch zur Schilderung unserer Versuche übergehen, sei es gestattet, die diesbezügliche Literatur kurz zu erwähnen.

Grundlegend ist die Arbeit von *Heubner*<sup>1)</sup>: „Über Inhalation zerstäubter Flüssigkeiten“, die die therapeutische Verwertbarkeit verschiedener Inhalationsapparate auf experimentellem Wege zu prüfen versucht und selbstverständlich ganz andere Fragestellungen aufweist; es ist hier die einschlägige Literatur bis 1920 kritisch behandelt. Uns interessieren folgende Angaben: Das Flimmer- und das Alveolarepithel, sowie das kubische Epithel der Bronchien resorbieren gelöste Substanzen vorzüglich, das Plattenepithel der Mund- und Rachenschleimhaut schlecht. Körperliche Gebilde, auch Ölsuspension, passieren das Alveolar- und Bronchialepithel zwischen den Zellen (Zusammenhang des Bronchial- resp. Alveolarlumens mit dem peribronchialen Lymphgefäßnetz). Die Bevorzugung in dieser Hinsicht einzelner Bronchialbezirke bleibt noch ein ungeklärtes Problem der Lungenphysiologie und der Bronchialtätigkeit. Angaben über histologische Regenerationserscheinungen im Lungenparenchym werden nicht gemacht.

Auf die übergroße Anzahl von Arbeiten aus der Nachkriegszeit über Kampf- und Ätzgasvergiftungen kann hier nicht eingegangen werden und sei auf die Literaturangaben in den größeren derselben [*Flury*<sup>2)</sup>, *Adelheim*<sup>3)</sup>] hingewiesen. — Von mehr gewerblichen Erkrankungen sei auf die Fälle von *Heubner*<sup>4)</sup>: Über

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **104**, Heft 5/6. 1920.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **13**.

<sup>3)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **236**.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. **4**, Heft 1. 1924.

Vergiftung durch Teerdämpfe unter dem Bilde einer perniziösen Anämie, *Kölsch*<sup>1)</sup>: Verätzung der Luftwege durch Lötwasserdämpfe, *Jaffé*<sup>2)</sup>: Anilinhalationskrankheiten der Lunge, *Kikuth*<sup>3)</sup>: Entstehung von Lungenkrebs durch Einatmen von Trichloräthylen und Pentachloräthan hingewiesen.

*Arnold*<sup>4)</sup> schrieb 1855 als erster über „Inhalation fester Körper“ (Staub) und wies dabei auf den Weg ihres Eindringens in das Lungenparenchym hin. In den letzten Jahren beschäftigten sich *Böhme*<sup>5)</sup>, *Ickert*<sup>6)</sup>, *Thorel*<sup>7)</sup>, *Koopmann*<sup>8)</sup> und *Brock*<sup>9)</sup> mit dieser Frage; sie untersuchten die Lungen von Bergwerksarbeitern, aber erwähnen nichts über die Regeneration des Lungengewebes. Nur in experimentellen Arbeiten finden wir Hinweise betreffend dieser Fragen. So konstatierte *Haldane*<sup>10)</sup>, daß Kohlenstaub bald aus den Bronchien in die sie umgebenden Lymphspalten fortgeschwemmt würde, Feinstaub hingegen daselbst lange liegen bliebe und rein mechanisch das Gewebe schädige. — *Carleton*<sup>11)</sup> ließ Meerschweinchen längere Zeit Staub einatmen; in ihren Lungen sah er Inseln eines flachen geschichteten, mit Staub gesättigten Epithels entstehen, das er von den Alveolen ableitet.

Über die experimentelle Erzeugung von Riesenzellpneumonien durch *Dürck*, *Lühr* und *Hecht* ist schon oben berichtet worden. Hier sei nur noch erwähnt, daß *Meltzer*<sup>12)</sup> und *Burkhardt*<sup>13)</sup> durch Einführung mittels Bronchialkatheters von Bakterienemulsion ganz lokalisierte Entzündungsbezirke in den Lungen entstehen sahen, ohne jedoch dieselben näher histologisch zu beschreiben.

Es seien noch die Versuche von *Ikuba*<sup>14)</sup> mit Einheilung von Paraffinstückchen in die Lunge von Kaninchen erwähnt. Unter 14 Fällen beobachtete er 3 mal atypische Epithelwucherungen um das eingeheilte Paraffin. Es handelte sich nicht nur um die mehrfach erwähnten drüsenähnlichen Auswüchse der Alveolen, sondern auch um Epithelschläuche und Stränge mit Zylinderepithelauskleidung, die angeblich nicht mit einem Bronchialast in Verbindung standen. Er betrachtet diese Neubildung solider Epithelstränge, ohne eigene Wandung, als beginnende Anaplasie der Abkömmlinge von Alveolarepithelien und vergleicht hiermit die Verhältnisse beim Teer-, Paraffin- und Rußkrebs.

### *Experimenteller Teil.*

An erster Stelle versuchten wir atelektatische Bezirke in der Lunge zu erzeugen, dieselben mikroskopisch zu untersuchen und in ihrer Umgebung nach regenerativen Erscheinungen zu fahnden.

Wir wählten dazu die Methode eines künstlichen Paraffinothorax, den wir mittels eines gewöhnlichen Troikars anlegten, indem wir in

<sup>1)</sup> Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 22.

<sup>2)</sup> Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1920, Heft 31, Nr. 3.

<sup>3)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **255**, Heft 1/2.

<sup>4)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **80**.

<sup>5)</sup> Klin. Wochenschr. 1924, Heft 42.

<sup>6)</sup> Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Heft 50.

<sup>7)</sup> Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **20**.

<sup>8)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **253**.

<sup>9)</sup> Med. Klinik 1924, Heft 42.

<sup>10)</sup> Zitiert nach *Böhme*, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr.

<sup>11)</sup> Journ. of hyg. **22**. 1924.

<sup>12)</sup> Journ. of exp. med. **15**. 1912.

<sup>13)</sup> Arch. f. klin. Chir. **108**, Heft 43. 1917.

<sup>14)</sup> Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1924. Nr. 11.



die Pleurahöhle 60—100 g eines geschmolzenen Paraffins (von verschiedenen Schmelzpunkten 39—52°) injizierten. Da uns diese Versuche auch von anderen Gesichtspunkten aus interessierten, so seien hier nur die auf die Atelektase bezüglichen Angaben erwähnt.

*Hund 1:* weiß, 3 kg schwer.

Am 30. V. 1925 60,0 Paraffin (39°) intrapleural rechts. 5 Tage lang starke Atemnot.

Am 12. VI. 1925 60,0 Paraffin (46°) in die rechte Pleurahöhle, wobei sich blutiges und etwas öliges Exsudat aus der Pleura entleert. Ab 22. VI. 1925 zunehmende Atemnot. Exitus 24. VI. 1925.

*Sektion* 25. VI. 1925: Etwas leicht getrübbtes gelbliches Exsudat im Peritoneum. Das rechte Zwerchfell buchtet sich nach unten zu vor und hat die Leber hinuntergedrängt. Beim Eröffnen der rechten Thoraxhälfte entleeren sich aus derselben ca. 400 ccm eines schmutzig graurötlich gefärbten, mit Paraffinkügelchen gemischten Exsudates. Auf dem rechten Diaphragma liegt ein 40,0 schweres weißlichgelbes Paraffingerinnsel. Die Pleura costalis der rechten Seite mit sulzig-fettigen, graugelblichen Gerinnseln bedeckt.

Die rechte Lunge mit dem unteren Teil des Oberlappens fest mit der Pleura costalis verwachsen und nur hier etwas lufthaltig; sonst überall kollabiert und an die Wirbelsäule gedrängt. Auf dem Querschnitt „fleischig“ aussehend, stark durchfeuchtet; um die Bronchien reichlich Bindegewebe sichtbar.

Milz vergrößert.

Die *histologische* Untersuchung der rechten Lunge zeigt eine diffuse Bindegewebsentwicklung, Stauung in den Gefäßen und einen Desquamativkatarrh der größeren Bronchien. Von seiten der Epithelien der Bronchiolen und Alveolen keinerlei Erscheinungen, die als regeneratorsche Bestrebungen zu deuten wären.

*Hund 2:* braun, 4 $\frac{1}{2}$  kg schwer.

Am 21. VI. 1925 intratracheal 2 mal 30,0 einer Bariumsulfataufschwemmung in Kochsalz. Das Barium verteilt sich, wie aus Röntgenogrammen ersichtlich, ziemlich gleichmäßig in beiden Hauptbronchien, wobei es sogar in die Spitzenbronchien und deren Verzweigungen aspiriert wird. 5 Tage ist der Hund ziemlich krank, erholt sich jedoch bald und zeigt auch in den nächsten Monaten keine krankhaften Erscheinungen.

Am 9. IX. 1925 Einspritzung von 50,0 Paraffin (50°) in den rechten Pleuraum. Exitus am 30. IX. 1925.

*Sektion:* Im Abdomen ca.  $\frac{3}{4}$  Liter leicht getrübbter Flüssigkeit. Das Netz gelatinös, fettarm, bis auf ein paar kleine gelbliche, bröckelige Einlagerungen.

Das rechte Zwerchfell wölbt sich nach unten zu vor, die Leber nach unten drängend. Beim Eröffnen entleert sich aus der rechten Brusthöhle ca. 200,0 einer trüben, gelblichen Flüssigkeit, in der 2 Paraffinstücke (13,0 und 5,0 schwer) schwimmen. Vorderes und hinteres Mediastinum von serös eitrigem Exsudat ausgefüllt, in dem stellenweise Paraffinbröckel herumschwimmen.

Die rechte Lunge luftleer, an die Wirbelsäule gedrückt. Im atelektatischen Parenchym, den Verzweigungen der Bronchien folgend, kreidige, leicht gelbliche Bröckel sichtbar (beim Glühen mit HCl grüne Flamme = Barium).

Im linken Pleuraum ca. 100,0 eines fibrinösen Exsudates. Durch die Pleura pulmonalis der linken Lunge schimmern kleine gelbliche Flecke durch. Das Parenchym durchweg lufthaltig, jedoch stark durchfeuchtet; in ihm, ziemlich gleichmäßig verstreut, den Bronchialverzweigungen folgend, kreideartige Bröckel, wie in der rechten Lunge. Die bronchialen Lymphknoten stark vergrößert, auch

gelbliche kreidige Einsprengungen zeigend; dasselbe in einer vergrößerten Lymphdrüse am Milzhilus.

Milz etwas vergrößert, mit der linken Niere verwachsen. In der Glissonschen Kapsel auch ein flaches stecknadelkopfgroßes gelbliches Knötchen (Barium?). Leber sonst makroskopisch ohne Veränderungen. Im Dünndarm Follikulär katarrh mit vereinzelten Blutungen.

Die *histologische* Untersuchung der atelektatischen Teile der rechten Lunge zeigt starke Bindegewebsentwicklung und zusammengefallene luftleere Alveolen. Weder irgendwelche drüsenähnliche Bildungen, noch andere Veränderungen an der Bronchialschleimhaut lassen sich nachweisen. Regeneratorische Bestrebungen sind nirgends sichtbar. Das einzige Auffallende sind die unregelmäßig im Lungenparenchym verteilten bindegewebigen Herde, die in ihrem Zentrum schwach gelbliche körnige Massen enthalten (Barium). Das Barium befindet sich größtenteils in erweiterten Lymphspalten, jedoch liegt es auch noch stellenweise frei in den Alveolen. Das gewucherte Bindegewebe ist sehr kernreich; stellenweise legen sich ums Barium mehrere Makrophagen, die schließlich zu Fremdkörperriesenzellen zusammenfließen. Die Veränderungen in den anderen Organen sollen hier, als außerhalb des Themas liegend, nicht besprochen werden.

*Hund 3:* 3,5 kg, schwarz-weiß, zottig, ca. 4 Jahre alt.

Am 7. VIII. 1925 Injektion von 80,0 ccm Paraffin (Schmelzpunkt 48°) in die rechte Pleurahöhle; ein paar Tage ist der Hund dyspnoisch, frißt wenig und macht einen kranken Eindruck, erholt sich jedoch ziemlich schnell.

Am 2. XI. Injektion von 60,0 ccm desselben mit Eosin gefärbten Paraffins in die linke Pleurahöhle. Nach der Injektion ist der Hund nur einen Tag krank, darauf wieder ganz munter. Ca. 2 Wochen nach der 2. Einspritzung beginnt der Hund zu kränkeln, liegt meistens beim Ofen, frißt wenig, atmet schwer und magert etwas ab. Hustet ab und zu. 2 Wochen ist der Hund so schwach, daß jederzeit mit dem Exitus gerechnet werden kann, erholt sich jedoch noch wider Erwarten und lebt noch 10 Tage bis zum Exitus am 7. XII. 1925.

*Sektion:* Trotz einer äußerlich sichtbaren Abmagerung ist das Unterhautfettgewebe sowie das Omentum majus gut entwickelt, ebenso das epikardiale Fettgewebe. Der rechte Teil des Zwerchfells wölbt sich nach unten zu vor. Beim Eröffnen des Thorax entleert sich aus dem rechten Pleuraraum ca. 250,0 g eines rötlichen trüben Exsudates mit Fibringerinnseln. Der hinteren Thoraxwand liegt ein 29,5 g schweres, flaches, weißes geronnenes Paraffinstück an. Die rechte Lunge ist vollkommen atelektatisch und an die Wirbelsäule angedrückt.

Die linke Lunge lufthaltig, stellenweise etwas gebläht, mit weißlichen, fibrinösen Belägen bedeckt, im linken Pleuraraum nur ca. 10,0 gelblichen Exsudates. Im vorderen erweiterten Recessus des linken Pleuraraumes, über dem Herzen, befindet sich ein flaches, 26,5 g schweres, rosa gefärbtes Paraffinstück. Im oberen Teil des unteren Lappens der linken Lunge, ungefähr entsprechend der Einstichöffnung beim Anlegen des Paraffinothorax, befindet sich ein weißlicher fettig glänzender ca. haselnußgroßer, scharf abgegrenzter Tumor.

*Mikroskopisch:* Die atelektatische rechte Lunge ist durchweg von einem sehr zellreichen Bindegewebe durchwuchert, die Bronchien und Alveolen total komprimiert, die Pleura stark verdickt. Nirgends „*Friedländersche*“ Wucherungen sichtbar. Die linke Lunge lufthaltig, stellenweise emphysematös gebläht, stellenweise stark durchblutet. An der obenerwähnten tumorähnlichen Stelle sieht man nur stark erweiterte, mit zarten Septen versehene, Alveolen. Man gewinnt den Eindruck, daß hier eine Flüssigkeit die Alveolen aufs höchste erweitert hat und wird wohl nicht fehl gehen, insbesondere den äußeren Habitus der Geschwulst berücksichtigend, mit der Annahme, daß beim Anlegen des Paraffinothorax die

Pleura durchbohrt wurde, und das Paraffin ins Lungengewebe eindrang, die Alveolen ausfüllend und in ihnen gerinnend. Die Begrenzung dieses „Paraffin-tumors“ sieht man deutlich mikroskopisch durch eine halbmondförmig verbreiterte, schmale, kleinzellige Infiltrationszone angedeutet.

Unsere Versuche, durch Kompression von außen im Lungenparenchym regeneratorische Erscheinungen zu erzielen, müssen als durchweg negativ betrachtet werden, ebensowenig konnten wir in den atelektatischen Bezirken drüsenförmige Alveolen feststellen. Den negativen Ausfall müssen wir wohl der Methodik als solcher hauptsächlich zur Last legen. Wir sahen den Paraffinothorax jedesmal durch eine exsudative Pleuritis mit sekundärer Infektion kompliziert. Somit erzielten wir nicht eine lokale Kompression (Plombierung) der Lunge, sondern eine allgemeine Kreislaufstörung mit nachfolgender Atelektase. Dadurch waren die Bedingungen für die Entstehung von Regeneraten wohl recht ungünstige und ist wohl auch der negative Ausfall der Experimente verständlich.

Jedoch können wir aus diesem negativen Ergebnis das eine buchen: „atypische“ Epithelwucherungen im Sinne *Friedländers* haben wir nicht gesehen, was doch hätte sein müssen, falls die Ansicht zu Recht bestünde, daß diese drüsenähnlichen Bildungen die ständigen Begleiterscheinungen und charakteristisch für eine Atelektase seien.

Nunmehr gingen wir über durch chronische, im Respirationstrakt angreifende Reize, Schädigungen zu setzen und nach Regenerationen zu fahnden.

Als Versuchstier wurde die weiße Maus gewählt, da dieses Tier einerseits am leichtesten zu beschaffen war und andererseits auch praktisch bei den Teerversuchen sich bewährt hatte.

Über die normalen Verhältnisse des Respirationstraktes der Maus entnehme ich dem *Oppelschen* Lehrbuch folgendes: Den Bronchien fehlen die Schleimdrüsen vollkommen, auch verlieren sie gleich nach dem Eintritt in die Lunge den Knorpel. Das Epithel ist ein einschichtiges Flimmerepithel, und nur hier und da finden sich zwischen den unteren Enden der Flimmerzellen vereinzelte polyedrische Zellen; hin und wieder sieht man auch Becherzellen. Das Epithel wird gegen die innere Faserschicht durch eine sehr zarte kernhaltige Basalmembran abgegrenzt.

Was die Pathologie der Mäuselungen anbelangt, so scheinen adenomatöse Lungengewächse gar nicht so selten vorzukommen, schon 1896 beschreibt *Livingood*<sup>1)</sup> einen solchen, später dann *Haaland*<sup>2)</sup>, *Murray*<sup>3)</sup>, *Sleye*, *Holms* und *Wells*<sup>4)</sup>, jedoch hat keiner von ihnen verhornende Krebse gesehen; nur *Tyzzer*<sup>5)</sup> beschreibt 1907 solche, wobei in einem Falle diffuse Ausbreitung eines Pflasterepithels in den Bronchien beschrieben und als „carcinome epidermoide“ bezeichnet wird; es wird aber wohl in diesem Falle nur eine regeneratorische Dysplasie vorgelegen haben.

<sup>1)</sup> Bull. of the Johns Hopkins hosp. 7.

<sup>2)</sup> Ann. de l'inst. Pasteur 19. 1905.

<sup>3)</sup> Third scient. Rep. of the Imp. Cancer Res. Fund 1908.

<sup>4)</sup> Journ. of med. research 30. 1914.

<sup>5)</sup> Journ. of med. research 17.

Wir sehen aus dieser Übersicht, daß die Maus, insbesondere ihre Lunge, zu Tumorbildung durchaus veranlagt ist und somit ein günstiges Experimentierobjekt darstellt. Andererseits kompliziert die Häufigkeit der spontanen Tumoren die Beurteilung des Versuchsergebnisses.

Unsere Versuche zerfallen in:

1. Inhalation zerstäubter Flüssigkeiten,
2. Inhalation verdunstender Flüssigkeiten,
3. Intratracheale Einspritzung von Teerölemulsion.

In Ermangelung jeglicher größerer Apparate wurde die Zerstäubung durch einen gewöhnlichen „Wiesbadener“ Inhalator vorgenommen, der in 5000 ccm enthaltenden Glasglocken einen mehrere Minuten anhaltenden Nebel hervorrief; sobald die Tröpfchen sich an den Wänden und am Boden des Gefäßes niedergeschlagen hatten, wurde von neuem ein ähnlicher Nebel erzeugt, und diese Prozedur längere Zeit wiederholt und langsam gesteigert, so daß die Tiere schließlich bis zu einer halben Stunde in dieser Atmosphäre verbringen konnten.

„Vergast“ wurde 3 mal in der Woche und zwar:

3 Mäuse mit *Toluol* (Nr. 4, 6, 15),

7 Mäuse mit *Xylol* (Nr. 1, 2, 5, 12, 16, 44 und 45),

5 Mäuse und ein Hund mit *Salzsäure* (Nr. 3, 7, 17, 18, 22).

Von den 3 mit *Toluol* behandelten Mäusen starb eine Maus nach 25 Tagen (Nr. 6), die beiden anderen nach ca. einjähriger Inhalation, wobei Nr. 4 von Nr. 15 nach dem Tode leider zum größten Teil aufgefressen wurde und daher für unsere Zwecke nicht in Betracht kommt.

*Exitus nach 25 Tagen.*

*Maus 6.* Pleura an der linken Spitze verdickt und teilweise verwachsen. Dasselbst Verdickung und kleinzellige dunkelkernige Infiltration der Alveolarsepten, die sich stellenweise knospenartig in die Alveolarlumina hervorstülpen. Stellenweise Hämorrhagien und Ödem. In den Bronchien mittleren Kalibers knospenförmige Hervorstülpungen des Epithels, dessen Zellen stellenweise syncytiumähnlich zusammengeschmolzen erscheinen (Pseudoriesenzellen). In den Alveolen auch vereinzelte mehrkernige Zellen. Schwellung der intrapulmonalen Lymphfollikel und perivaskuläre Infiltrate; stellenweise auch kleine pneumonische Bezirke in den Alveolen. In den Nieren Glomerulonephritis und interstitielle kleinzellige Infiltration.

*Exitus nach ca. 1 Jahr.*

*Maus 15.* Durch die Pleura der rechten Lunge schimmern 2 weißliche leicht erhabene unscharf konturierte Flecke von ca. 5 mm Größe durch, der eine befindet sich im Oberlappen und der andere im Unterlappen. In der Richtung des Lungenparenchyms erstrecken sie sich nur auf ca. 2 mm Tiefe. *Mikroskopisch* sieht man (Abb. 5), daß die Alveolen in diesen Bezirken von zwiebelschalenartig geschichteten, teilweise noch kernhaltigen, verhornenden Zellen angefüllt sind. In benachbarten Bezirken sind die Alveolarepithelien sehr groß, hypertrophisch und enthalten auch mehrere Kerne; ihre Septen sind kleinzellig infiltriert. Die Bronchialschleimhaut ist stellenweise, wie bei Maus 6, in Falten gelegt und hypertrophisch.

Von den 7 *Xylol-Inhalationen*-Mäusen scheiden 2 aus (1 entlie, 1 wurde post exitum zum größten Teil von den Mitinsassen des Käfigs aufgefressen), die übrigen 5 verteilten sich folgendermaßen:

*Exitus nach 7 Tagen.*

*Maus 2.* Der pleurale Überzug der linken Lungenspitze verdickt, mehrschichtig, kernreich. In den größeren Bronchien das Epithel stellenweise nekrotisch, im Lumen auch ödematöse Flüssigkeit. Das Epithel zeigt Faltenbildung, wie bei Maus 6, man sieht auch die Alveolargänge der linken Lungenspitze mit kubischem, papillar vorspringendem Epithel ausgekleidet, wobei auch das Binde-

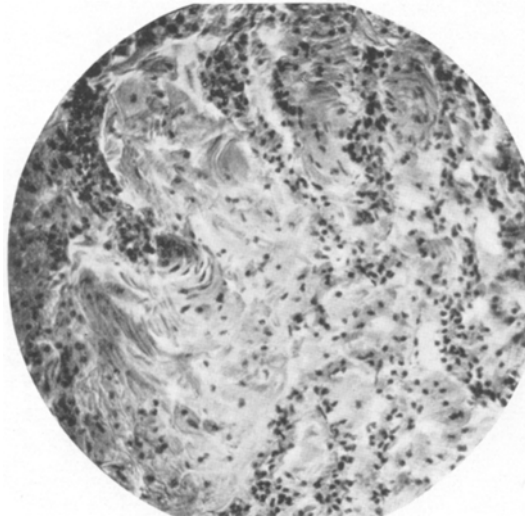


Abb. 5. Homal III; Obj. 10.

gewebe dieses Bezirkes gewuchert erscheint. Abschlüpfung der Alveolar- und Bronchialepithelien in diesem Bezirke. Auch Blutungen im Parenchym und Hämosiderin.

*Exitus nach 8 Tagen.*

*Maus 12.* Abdomen aufgetrieben, etwas Exsudat enthaltend. Linke Lungenspitze adhärent; daselbst sind die Bronchien von einem mehrschichtigen Epithel ausgekleidet, das aus 2 Arten Zellen besteht: Einerseits runde resp. kubische Zellen mit hellen chromatinarmen Kernen, andererseits längliche Faserzellen mit chromatinreichen Spindelnkernen. Eine Basalstellung der Kerne ist nicht sichtbar, ebenso fehlt die Basalmembran an verschiedenen Stellen und sitzt das Epithel direkt den Capillaren auf resp. geht ohne deutliche Grenze in die stellenweise vorhandenen Infiltrate des Interstitiums über. Reichlich Blutungen und Blutpigment. Schwellung der Lymphfollikel der Lunge. Das Bindegewebe wenig proliferiert. Milz vergrößert, viel Hämosiderin. In den Nieren Blutungen, trübe Schwellung und Kernvermehrung der Glomeruli.

*Exitus nach 9 Tagen.*

*Maus 5.* Starke Hyperämie in den Lungen. Ungemein starke Faltenbildung (harmonikaähnlich) in den Bronchien (siehe Abb. 6) verschiedensten Kalibers, öfters Mitosen und Mehrschichtigkeit des Epithels. Interstitielle kleinzellige Infiltration.

*Exitus nach 2 $\frac{1}{2}$  Monaten.*

*Mäuse 44 und 45.* In den Lungen starke Anschoppung und sehr viel Blutungen und Pigment im Parenchym. Die Schleimhaut der Bronchien stark gefältelt, stellenweise (Maus 44) papillomartig sich ins Innere vorstülpend. Vermehrung der basalständigen Kerne. Reichlich kleinzellige Infiltrate im Interstitium.

Mit *Salzsäuredämpfen* wurden 5 Mäuse und 1 Hund behandelt.

1. *Exitus nach 1 Monat.*

*Maus 17 und 7.* Nur Ödem und Stauung in den Lungen. Glomerulonephritis.

2. *Exitus nach 2 Monaten.*

*Maus 3.* Stauung in beiden Lungen. Verdickung und Schwellung der Bronchialschleimhaut.



Abb. 6. Komp. Ok. 5; Obj. 10.

3. *Die Mäuse 22 und 18, sowie der Hund* fühlen sich nach über  $\frac{1}{2}$  Jahr durchgeführter Salzsäureinhalation vollkommen gesund, weshalb der Versuch unterbrochen wird.

#### *Zusammenfassung.*

Durch *Toluol-* und *Xylol-*Einatmungen lassen sich die bronchialen Basalzellen, nach vorhergegangenen Desquamativkatarrh, zur Wucherung anregen; dadurch entsteht eine starke Fältelung der Schleimhaut und stellenweise eine papillomartige Hervorstülpung derselben. In 2 Fällen beobachteten wir auch Mehrschichtigkeit des Epithels, wobei die Begrenzung gegen das Bindegewebe undeutlich wurde. Drüsenförmige Wucherungen wurden nicht beobachtet, jedoch in einem Fall (nach einjähriger Toluoleinwirkung) Epidermisierungsbezirke in den Alveolen festgestellt.

Durch Inhalation von *Salzsäuredämpfen* hingegen lassen sich bei weißen Mäusen keine chronischen, als regeneratorsche Vorgänge zu

deutenden Veränderungen im Lungenparenchym hervorrufen. (Bekanntlich werden in letzter Zeit in Amerika in großem Maßstabe Salzsäureinhalatorien zu Heilzwecken mit Erfolg benutzt; somit kommt den HCl-Dämpfen bei richtiger Dosierung sicherlich eine günstige Wirkung auf chronische Bronchitiden zu.) Ob es dagegen auch möglich ist, durch Salzsäure, in veränderter Dosierung, Krebs zu erzeugen, wie solches in einer „Übersicht über künstlichen Krebs“ von Joannović<sup>1)</sup> für Winternitz behauptet wird, ist noch sehr fraglich, zumal die vor mehreren Jahren erschienene Winternitzsche Arbeit nirgends in maßgebenden deutschen medizinischen Fachblättern erwähnt wird.

Unsere Einatmungsversuche mit verdunstenden Flüssigkeiten sind folgende:

12 Mäuse wurden der Wirkung von *Dimethylsulfat* ausgesetzt (Nr. 8, 9, 10, 11, 13, 19, 20, 21, 27, 28, 29, 30);

4 Mäuse wurden der Wirkung von *Chlorpikrin* ausgesetzt, (Nr. 23, 24, 25, 26);

10 Mäuse wurden mit *Teerdestillaten* behandelt, (Nr. 18, 22, 34, 35, 38, 39, 40, 46, 47, 51).

Die Inhalationen wurden in ähnlichen Glasgefäßen vorgenommen, wie in den Versuchen mit Xylol. Auf einen in der Mitte des Glasgefäßes aufgehängten Wattebausch wurden 1—2 Tropfen *Dimethylsulfat* bzw. *Chlorpikrin* aufgeträufelt. Diese Einatmungen vertrugen die Tiere auffallend schlecht (Unruhe, Atemnot) und konnten höchstens 10 Minuten in der Glasglocke gehalten werden. „Vergast“ wurde auch 3 mal wöchentlich.

Von obigen Mäusen scheiden 4 aus (Nr. 8, 10, 13, 19), da bei der Sektion bei ihnen eine Pseudotuberkulosis rodentium festgestellt wurde.

Von den Sektionen der anderen Mäuse sei kurz folgendes erwähnt:

*Exitus nach 3 Tagen.*

*Maus 9.* Starke Blutfülle in den Lungen. Stellenweise peribronchitische Infiltrate und kleine pneumonische Bezirke in den Alveolen. Pleura verdickt und stark kleinzellig infiltriert. In den Nieren Kernwucherungen in den Glomeruli und vereinzelte kleine Blutungen.

*Maus 11.* Stark aufgetriebenes Abdomen durch geblähte Darmschlingen, Ascites. Milz sehr groß, reichlich Hämosiderin enthaltend. Riesenzellen vermehrt. Im Interstitium von Niere und Leber kleinzellige Infiltrationen. In den Lungen nur starke Blutfülle.

*Exitus nach 13 Tagen.*

*Maus 31.* In den Lungen stellenweise vereinzelte interstitielle und subpleurale Infiltrate. Bronchialbaum ohne Besonderheiten. Milz vergrößert.

*Exitus nach 20 Tagen.*

*Maus 28.* In den Lungen stellenweise Ödem und geringe interstitielle Infiltrate. Milz vergrößert.

<sup>1)</sup> Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 51.

*Exitus nach 22 Tagen.*

*Maus 29.* Aufgetriebenes Abdomen, Enteritis. In den Lungen starke Stauung und vereinzelte Blutungen, sowie selten kleinzellige Infiltrate im Interstitium. Milz vergrößert.

*Exitus nach 1 Monat.*

*Maus 27.* Stark aufgetriebenes Abdomen. Enteritis. Lungen ohne Besonderheiten. Trübe Schwellung der Tubuli contorti. Milz vergrößert.

*Exitus nach 2 $\frac{1}{2}$  Monaten.*

*Maus 20.* Milz sehr groß, enthält viel Hämosiderin. In den Lungen Blutungen und kleinzellige Infiltration im Interstitium. Bronchialbaum ohne wesentliche Veränderungen. Im pararenalen Fettgewebe auch kleinzellige Infiltrate.

*Exitus nach 3 $\frac{1}{2}$  Monaten.*

*Maus 21.* Stark aufgetriebenes Abdomen. Vergrößerte Milz. In den Lungen Stauungserscheinungen und Emphysem.

### *Zusammenfassung.*

Durch 3 mal wöchentliche kurze Inhalationen von *Dimethylsulfat-dämpfen* entsteht bei der weißen Maus eine Vergiftung, die sich in einer Neigung zu Blutungen und Milzschwellung, hin und wieder auch Enteritis äußert. In den Lungen entstehen je nach Stärke des Reizes ebenfalls Blutungen und eventuell kleinzellige Infiltrate, nur einmal eine Bronchopneumonie. Zur Erzeugung von chronischen Schädigungen im Lungenparenchym mit folgenden regeneratorschen Erscheinungen scheint es, wenigstens in unserer Versuchsanordnung, wenig geeignet, weshalb hier des näheren auf die Dimethylsulfatwirkung, als außerhalb unserer Fragestellung liegend, nicht eingegangen werden soll.

Einer *Chlorpikrininhalation* wurden in derselben Weise 4 Mäuse unterworfen.

*Exitus nach 24 Stunden.*

*Maus 24.* Starke Stauung und Ödem in den Lungen.

*Exitus nach 4 Tagen.*

*Maus 23* ebenso wie Maus 24.

*Exitus nach 3 $\frac{1}{2}$  Monaten.*

*Maus 25.* Die Schleimhaut der größeren und mittleren Bronchien in hohe Falten gelegt, die stellenweise als papillomartige Zotten ins Bronchiallumen vorspringen. Der Zellbelag dieser Zotten ist ein hochzylindrischer ohne Flimmerhaare, einreihig; stellenweise sind die Kerne mehrreihig gestellt, und stellenweise fällt es schwer zu entscheiden, ob wir es mit einem einschichtigen oder mehrschichtigen Epithel zu tun haben. Das Protoplasma gut gefärbt, Kerne chromatinreich, Mitosen konnten nicht beobachtet werden. Die Epithelzellen, zwischen denen auch stellenweise Becherzellen sind, sitzen in den größeren und mittleren Bronchien einer faserkernigen Membran auf; in den Bronchien kleineren Kalibers fehlt jedoch diese Schicht und es scheint, daß die hier kubischen Epithelzellen direkt den Capillaren aufsitzen. Stellenweise sieht man auch die Alveolargänge mit diesen vollaftigen kubischen Zellen ausgekleidet. In einzelnen Bronchiallumina und einzelnen Alveolarbezirken Erythrocyten und Blutpigment. Im Zwischengewebe auch reichlich Hämosiderin und Erythrocyten, stellenweise kleinzellige Infiltrate; insbesondere ist der lymphatische Apparat an den größeren



Bronchien stark geschwollen. Eine Wucherung des Bindegewebes der Lunge läßt sich nicht feststellen. Milz etwas vergrößert, hämosiderinhaltig.

*Exitus nach 3½ Monaten.*

*Maus 26.* In den Lungen mikroskopisch ähnliche Bilder, wie im vorherigen Fall, nur daß die Zotten in den Bronchien hier etwas schwächer entwickelt sind und ein deutlicher Übergang des kubischen Epithels auf die Alveolen sich nicht einwandfrei nachweisen läßt. Es besteht ein Desquamativkatarrh in den Bronchien, wobei im Lumen häufig auch pigmenthaltige Zellen sichtbar sind; an diesen Stellen befindet sich die Bronchialschleimhaut in Wucherung, wobei ganz besonders deutlich eine Mehrschichtigkeit der Kerne mit dunklen basalständigen in Erscheinung tritt. Es springen in die Alveolen knospenförmige, strotzend gefüllte Capillaren vor. Pneumonische Infiltrate und subpleurale Zellansammlungen nicht feststellbar.

In der Leber Stauung und einzelne Infiltrationsbezirke. Milz vergrößert.

### *Zusammenfassung.*

Bei *Chlorpikrininhalation* in den beiden akuten Fällen starke Hyperämie und Ödem in den Lungen.

In den chronischen Fällen sind deutliche regeneratorische Bestrebungen des Bronchialepithels nicht zu leugnen. Das auf Grund von Blutungen oder eines chronischen Desquamativkatarrhs zugrunde gehende Bronchialepithel wird von den benachbarten Bezirken aus wieder erneuert, wobei deutlich eine basale Wucherung der Zellkerne in Erscheinung tritt. Die Regeneration erfolgt in so starkem Maße, daß das zylindrische bzw. kubische Epithel sich einerseits in Falten legt, andererseits von den Bronchien aus auf die Alveolargänge übergreift. Eine Dysplasie des Epithels (Faserzellbildung) konnten wir nicht beobachten, ebensowenig konnte man stärkere bindegewebige Wucherungen feststellen.

*Teerdestillat-* (gewonnen bei 270 und 350°) *Inhalationen* wurden 6 Mäuse ausgesetzt, die 3 mal wöchentlich 1—2 Stunden in ähnlichen Glasgefäßen verbrachten, wie in den vorherigen Versuchen. In den Glasglocken hing ein mit den betreffenden Destillaten durchtränkter Wattebausch.

*Maus 35.* Wird jeden 3. Tag eine Stunde lang unter einer Glasglocke gehalten, in der ein mit Teerdestillat (bei 270° gewonnen) durchtränkter Wattebausch aufgehängt ist. Exitus am 42. Tage. Milz groß. Linker Oberlappen dunkelrot, vergrößert. Mikroskopisch starke Anschoppung, mit Ödem und stellenweise fibringefüllte Alveolen, geringe kleinzellige Infiltration. Wir haben somit hier den Exitus auf eine akute Pneumonie zurückzuführen. Die Bronchialschleimhaut kaum wesentlich verändert.

*Maus 40* (ebenso wie 35 behandelt). Tod nach 10 Wochen. Lungen dunkelrot. In sämtlichen Organen starke Blutfülle, insbesondere in der Lunge, woselbst eine stärkere kleinzellige Infiltration um die Gefäße und im Interstitium sich bemerkbar macht. Die Basalzellschicht in den Bronchien deutlich ausgesprochen, an einigen Stellen sehr unruhig, geht sie unmerklich in die kleinzellige Infiltration des interstitiellen Gewebes über. (Siehe untere Hälfte nachfolgender Abb. 7.)

*Maus 38* und *39* erhalten 3mal wöchentlich 1stündige Inhalationen von einem bei 360° gewonnenen Teerdestillat. Exitus nach 3 Monaten. Sehr starke Hyperämie in den Lungen mit Blutaustritten ins Parenchym und die mittleren Bronchien. Um die Gefäße sehr reichlich kleinzellige Infiltration. Bei *Maus 39* ist jedoch außerdem der größte Teil des Lungeninterstitiums kleinzellig infiltriert und durchblutet, so daß man fast den Eindruck einer interstitiellen Pneumonie gewinnt. Die Veränderungen an der Bronchialschleimhaut treten hier in den Hintergrund und bestehen nur in geringer Fältelung und Kernvermehrung. Pleuritische Infiltrate.

*Maus 34* (ebenso wie *35* behandelt). Exitus nach 4 Monaten. In der Leber 3 Blasen des *Cysticercus pisiformis*. In den Bronchien mittleren Kalibers stellenweise Wucherung der basalen Zellen und Mehrschichtigkeit des Epithels.

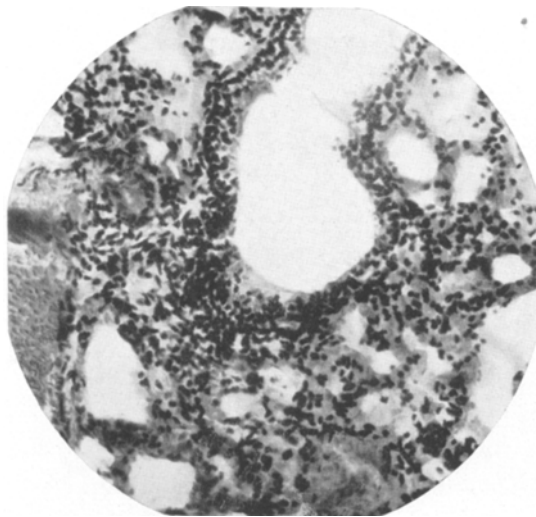


Abb. 7. Homal III; Obj. 10.

*Maus 51* (bekommt 3mal wöchentlich in Benzol gelöstes Teerpech zu inhalieren). Exitus nach 3 Monaten. In den Lungen nur starke Anschoppung, jedoch keine als Regenerate zu deutenden Erscheinungen. In den Nieren Glomerulonephritis.

#### *Teerpinselungen.*

Zu den eben geschilderten 6 Mäusen müssen auch die nachfolgenden 4 mit *Teerdestillat* jeden 3. Tag gepinselten Mäuse hinzugezählt werden, da sie in einem kleinen Kasten gehalten wurden und somit reichlich Gelegenheit hatten, das verhältnismäßig flüchtige *Teerdestillat* einzuatmen.

*Maus 46* und *Maus 47* wird der Rücken jeden 3. Tag mit Teerdestillat geschmiert, gewonnen bei 350°; Exitus am 10. Tage unter Krämpfen. Milz bei beiden vergrößert. Abdomen feucht, Därme gebläht. In den Nieren Kernvermehrung der Glomeruli. Alles Erscheinungen einer ziemlich rasch verlaufenden Teertoxikose. In den Lungen Blutfülle und großer Zellreichtum im stark entwickelten interstitiellen Gewebe. Die Bronchialschleimhaut stellenweise in

Falten gelegt und verdickt. An der Teerapplikationsstelle nur sehr geringfügige kleinzellige Infiltration.

Jeden 3. Tag wird der *Maus 22* der Schwanz und der *Maus 18* das linke Ohr mit bei 350° gewonnenem Vollteerdestillat geschmiert. Exitus am 21. Tage. Lokal außer Haarschwund keine nennenswerten Veränderungen. Milz sehr groß, Follikel geschwollen. Kernwucherungen in den Glomeruli, ebenso im Zwischengewebe der Leber. Blutungen in der Nebennierenkapsel (bei *Maus 22*). In den Lungen reichlich Blut. Das Epithel der Bronchien, auch der kleineren, ist stellenweise mehrschichtig mit basalständigen Kernen; die Basalmembran stellenweise deutlich sichtbar, stellenweise jedoch nicht mehr zu bemerken. In den Interstitien der Lunge auch eine geringe kleinzellige Infiltration. Im Lumen der Bronchien und Alveolen keinerlei Exsudat, noch zellige Elemente; Alveolen stellenweise emphysematös erweitert.

#### *Zusammenfassung.*

Von den 10 *Teerversuchen* sind 4 (Nr. 18, 22, 34 und 40) gemeinsam die Veränderungen in den Bronchien: die Basalzellen derselben fangen an üppig zu wuchern und bilden stellenweise eine deutliche Schicht aus. Schließlich entsteht in den Bronchien ein mehrschichtiges, vorwiegend aus Basalzellen bestehendes Epithel, dessen Begrenzung gegen die Unterlage stellenweise recht undeutlich wird (Basalzellenunruhe). Wenn wir nun noch die Resultate der gleich zu schildern den Teerversuche an Kaninchen vorwegnehmen, so haben wir auch Regenerate in Form von Riesenzellen und drüsigen Wucherungen kubischen Epithels gesehen und somit sämtliche, oben beschriebene, Regenerationstypen auch experimentell erzeugt.

#### *Teereinspritzungen (intratracheal.)*

*Meerschweinchen* erhält jeden 3. Tag durch die Nase in die Trachea eingespritzt 1 ccm einer *Teerdestillat*-Verdünnung (gewonnen bei 350°) in Sonnenblumenöl. Exitus nach der 4. Injektion. Lungen durchweg fleckig, dunkelhellrot, lufthaltig.

Mikroskopisch findet sich in den Lungen nur eine starke Blutfülle und Ödem, sowie ein Desquamativkatarrh der größeren Bronchien, ohne jegliche Anzeichen von regeneratorischen Erscheinungen.

*Kaninchen 1* ebenso wie obiges Meerschweinchen behandelt, nur wird die Dosis 3 mal so groß gewählt. Exitus nach 2½ Monaten.

*Sektion:* Starke eitrige Rhinitis, Tracheitis und Bronchitis. In beiden Lungen ziemlich gleichmäßig verteilt graue Infarkte, meistens punktförmig, stellenweise jedoch, so im Mittellappen, zusammenfließend, keilförmig, auf der Schnittfläche leicht gekörnt. Pleuritis fibrinosa, Milzschwellung.

Bei der *mikroskopischen* Untersuchung vieler Präparate läßt sich der Krankheitsverlauf ungefähr folgendermaßen rekonstruieren: Durch die Teeröleinblasungen entstehen zuerst kleine, acinöse „Schluck“-pneumonische Bezirke, die ziemlich schnell zur Vereiterung und Nekrose der befallenen Alveolen und ihrer Bronchiolen führen, während die mittleren und größeren Bronchien, obgleich auch mit Eiter angefüllt, einen wohl erhaltenen Epithelbelag zeigen. Allerdings ist dieser Epithelbelag keinesfalls normal, sondern sehr stark gewuchert: Einerseits haben die Bronchien ein ungewöhnlich hochzylindrisches, mehrreihiges, sich in Falten legendes Epithel (siehe Abb. 8), andererseits sind sie von einem mehrschichtigen

Epithelbelag von verhältnismäßig undifferenzierten polymorphen Zellen bedeckt, die wir als gewucherte Basalzellen auffassen. An verschiedenen Stellen sieht man hier sehr deutlich eine sehr gut ausgeprägte basale Wucherungsschicht (siehe Abb. 9),

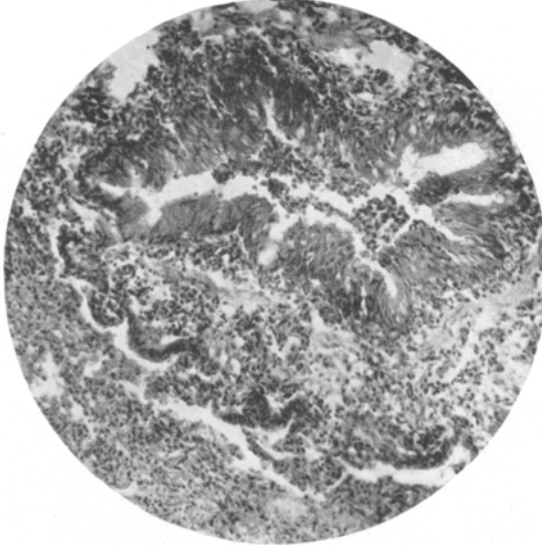


Abb. 8. Komp. Ok. 10; Obj. 10 (Zeiss).

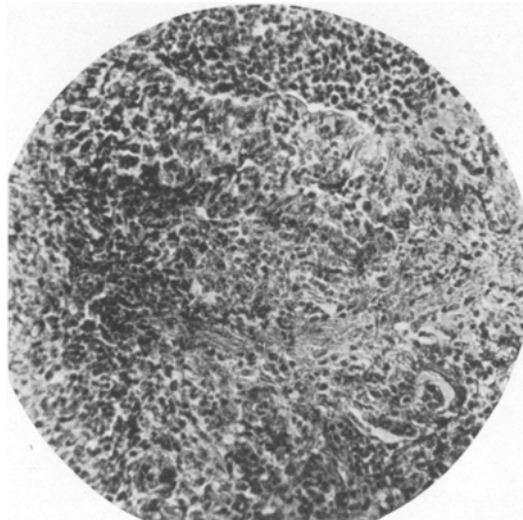


Abb. 9. Homal III; Obj. 10.

die einem stark entzündeten Gewebe aufsitzt. Die gewöhnlich kaum entwickelte submuköse Schicht der kleineren und mittleren Bronchien, ist hier stark gequollen, kleinzellig infiltriert und von Capillaren durchsetzt, deren Eindringen von außen

her durch die Muscularis deutlich zu verfolgen ist. Stellenweise wird die basale Zellschicht ganz undeutlich und geht unmerklich in die entzündlichen Infiltrate über, deren Zellen wiederum anderen Ortes ihrerseits sehr basalähnlich sind. Das Auffallendste waren jedoch, kranzförmig um die Bronchien gruppierte, bandförmige Wucherungen von kubischen bis zylindrischen Zellen. Schon ihrer Lage nach, das entzündliche peribronchiale Gewebe ringförmig einkantend, mußten wir sie als dem betreffenden Bronchus zugehörig betrachten. Jedoch konnten wir solches durch Auffinden von direkten Übergängen des Bronchialepithels in die Wucherungsherde (siehe Abb. 8, links) auch beweisen. Wir haben es hier wohl mit Wucherungen des Epithels wandständiger Alveolen zu tun, das auf dem entzündeten bindegewebigen Boden besonders gute Entwicklungsbedingungen findet und evtl. auch in den Lymphspalten ohne Lumenbildung weiter wuchert. (Ähnliche Ver-

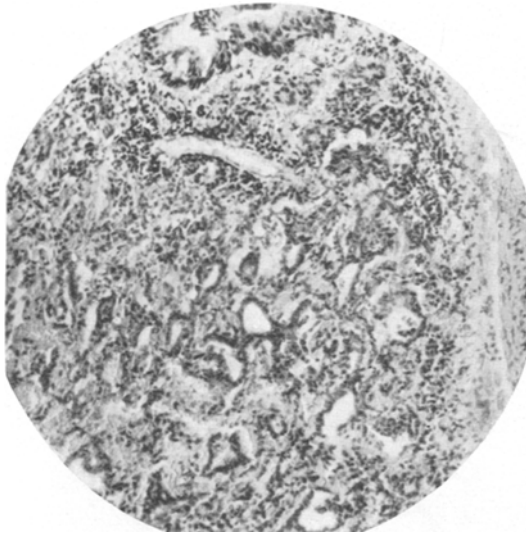


Abb. 10. Komp. Ok. 5; Obj. 10 (Zeiss).

änderungen bildet *Brack*<sup>1)</sup> in einer eben erschienen Arbeit bei kindlicher Bronchitis ab.) Jedoch müssen wir diese letzte Frage noch offen lassen, zumal der größte Teil des Lungengewebes in den untersuchten Präparaten, durch ein capillarreiches Granulationsgewebe so wesentlich verändert war, daß es ganz unmöglich erschien, normale Lymphspalten aufzudecken. Eine Elasticafärbung brachte uns in dieser Beziehung keine nähere Aufklärung, da den gewucherten Epithelschläuchen und -zapfen jegliche elastischen Elemente fehlten. In rein alveolärem Gebiet beobachteten wir einerseits noch mit Eiterkörperchen infiltrierte Acini, und andererseits schon in Organisation begriffene hellere Bezirke. In diese sahen wir ein capillarreiches Mesenchym von meist spindeligen Elementen einsprossen, das stellenweise Pseudoxanthomzellen enthielt und an verschiedenen Orten auch eine nachfolgende Wucherung in Form von Zellsyneytien, Riesenzellen resp. mit kubischem Belage ausgekleideten Epithelschläuchen (siehe Abb. 10) von seiten der noch erhaltenen Alveolarepithelien resp. der Bronchioli respiratorii hervorgerufen hat. Eine gewisse Vorstellung dieser Gewebsunruhe gibt Abb. 11, wo im

<sup>1)</sup> *Brack*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 259.

wirren Durcheinander Riesenzellen, Zellsyncytien, Fibroblasten, fetthaltige Zellen, Capillarsprossen und lymphoide Gebilde zu sehen sind.

Schließlich müssen wir noch ein ganz regelloses Wuchern von stark gefärbten

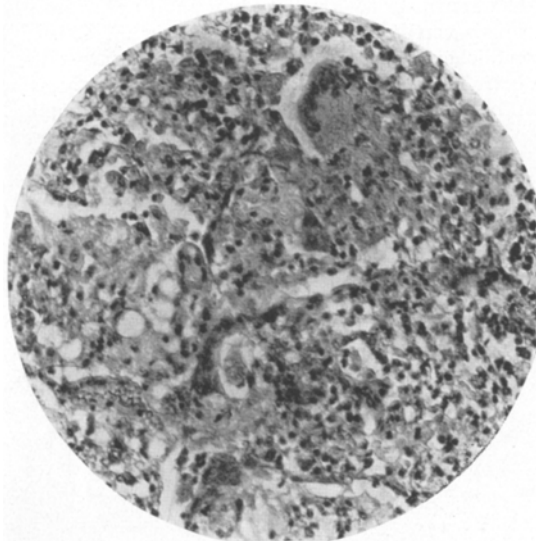


Abb. 11. Komp. Ok. 15; Obj. 10.

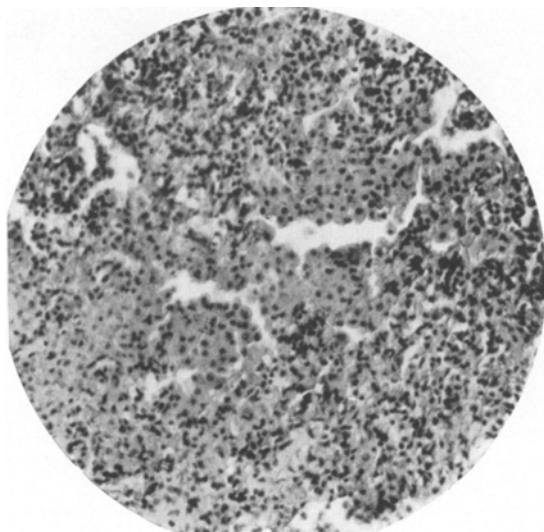


Abb. 12. Homal III; Obj. 10.

Alveolarepithelien in diesen Bezirken erwähnen, so daß Bilder entstehen, die an Leberzellregenerate bei der Cirrhose erinnern (Abb. 12). Die Frage, ob wir es in diesem Falle schon mit einem autonomen Wachstum zu tun haben, wollen wir

bis zum Abschluß unserer, in dieser Richtung fortgesetzter Experimente noch offen lassen.

Als besonders wucherungsbegünstigend möchten wir in unserem Falle die überall im entzündlich veränderten Lungengewebe durch Sudan III nachweisbaren Fettsubstanzen der Teerölemulsion ansehen.

*Kaninchen 4* (ebenso wie das erste behandelt). Exitus nach 2 Monaten.

*Sektion:* Linke Lungenspitze verwachsen, mit fibrinösen Belägen bedeckt; im Lungengewebe an dieser Stelle ein grauer ca. hirsegroßer Herd. Auf der Schnittfläche in der Nähe der Lungenhili leicht hervorragende graue Bezirke auf rötlichem Grunde.

*Mikroskopisch* erweist sich das graue Knötchen in der linken Lungenspitze als tuberkulöses Granulationsgewebe mit käsigem Zerfall. In der Umgebung sieht man zahlreiche Alveolen mit kubischem Epithel ausgekleidet und drüsenähnliche Epithelproliferationen.

*Kaninchen 5* (ebenso wie das erste behandelt). Exitus nach 2 Wochen.

*Sektion:* Rechtsseitige fibrinöse Pleuritis. Lungen dunkelrot, von vermehrter Konsistenz. An der Lungenwurzel beiderseits kleinere graue, eitrig Infiltrate, die sich stellenweise auch längs den Bronchien in die Unterlappen fortsetzen.

*Mikroskopisch:* sehen wir auch in diesem Falle die beim ersten Kaninchen beschriebenen epithelialen Wucherungen in den peribronchialen Bezirken, nur in viel geringerem Ausmaß wie im ersten Fall. Riesenzellbildungen konnten wir nicht beobachten.

Die wenigen, eben mitgeteilten, Beobachtungen an mit *Teer* behandelten Mäusen und Kaninchen sind nur die ersten tastenden Schritte auf dem Wege zur experimentellen Erzeugung von Dysplasien im Bronchialendothel, aus denen unter günstigen Bedingungen, schließlich auch einmal ein Carcinom entstehen könnte. Wir haben eine größere Reihe von Versuchstieren (weißen Mäusen und Kaninchen) schon seit mehreren Monaten unter verschiedenen Bedingungen der Einwirkung von Vollteer und bei höheren Temperaturen (bis 520°) gewonnenen Teerrückständen ausgesetzt und hoffen auf diesem Wege einen Schritt weiter zu kommen. Jedoch werden diese Versuche voraussichtlich noch eine sehr lange Zeit beanspruchen, zumal wir mit möglichst kleinen Dosen und möglichst langsam steigend, sozusagen „physiologisch“ vorzugehen bestrebt sind. Deshalb hielten wir uns für berechtigt, die bisherigen abgeschlossenen Versuche schon jetzt zu veröffentlichen, zumal die Ergebnisse mit den eingangs erwähnten Xylol-, Toluol- und Chlorpikrin-Versuchen ziemlich eindeutige Befunde ergeben haben, die sich teilweise mit Beobachtungen *Möllers* (siehe unten) decken. Wir sind uns vollkommen bewußt, daß dieses Anfangsstadium eines Reizzustandes der Bronchialschleimhaut sind, die nicht der speziellen Teerwirkung zur Last gelegt werden müssen, sondern auch durch andere Reize erzielt werden können. Wie weit dann weiterhin die einzelnen Stoffe zur Erzeugung von Dysplasien taugen, oder nicht, und wie weit sie schließlich eine „carcinogene“ Quote besitzen, bleibt weiteren Forschungen überlassen. Jedenfalls haben die bahnbrechenden Erfolge *Yamagawas* dem Teer eine so bevorzugte Stellung auf dem Gebiete der ex-

perimentellen Krebserzeugung errungen, daß es berechtigt erscheint, auf dieses Thema hier in aller Kürze einzugehen, ohne Anspruch darauf zu erheben, eine umfassende Übersicht dieses großen Arbeitsfeldes zu geben.

Nachdem es durch *Yamagiva*<sup>1)</sup> einwandfrei festgestellt worden war, daß wir im Teer ein chemisches Mittel besitzen, dessen carcinogene Quote bei weitem alle bisher bekannten Mittel übersteigt, und daß wir somit in die Lage gesetzt sind, in einem hohen Prozentsatz, bei genügend langsamer Anwendung, Krebse künstlich erzeugen zu können, war es eine selbstverständliche weitere Folge, dieses Mittel nicht nur zur Erzeugung von Hautkrebs, sondern auch zum Hervorrufen von Krebs in anderen Organen zu benutzen und andererseits die carcinogene Komponente des Teergemisches herauszufinden. Es stellte sich ziemlich bald heraus, daß der Teer an verschiedenen Orten von ungleicher Beschaffenheit ist: so gelang es z. B. *Mertens*<sup>2)</sup> bei 257 Experimentiertieren, keinmal ein Carcinom mit Teer zu erzielen, jedoch Allgemeinwirkungen und Entzündungserscheinungen (auch Abscesse in den Lungen). Ebenso wenig konnte *Henkel*<sup>3)</sup> mit Anilin, Benzidin und Krotonöl Krebs erzeugen. *Ciechanowski*<sup>4)</sup>, *Morosowa*<sup>4)</sup> und *Vilhelmi*<sup>4)</sup> erzielten mit Teer nur präcanceröse Wucherungen am Ohr des Kaninchens nach 30 Tagen. Demgegenüber steht, *Yamagiva* folgend, die große Anzahl der erfolgreichen Experimentatoren [*Lipschütz*<sup>5)</sup>, *Sternberg*<sup>6)</sup>, *Halberstaedter*<sup>7)</sup>, *Blumenthal*<sup>8)</sup>, *Deelmann*<sup>9)</sup>, *Hofmann*, *Schreus* und *Zurhelle*<sup>10)</sup>, *Borst*<sup>11)</sup>, *Dreifuß* und *Bloch*<sup>12)</sup> u. a.] bei denen nur der Prozentsatz der erzeugten Carcinome ein verschiedener ist. (*Dreifuß* und *Bloch* erzielten Krebs in 100% mit Teerrückständen.) Von den Teerbestandteilen taugen am allerwenigsten die leicht verdunstenden, bei niedriger Temperatur gewonnenen Kohlehydrate (die sogenannten „leichten Öle“), am brauchbarsten sind die indifferenten Rückstände einer Destillierung des Teeres bis 400°, fast ebenso gut ist „Vollteer“ [*Jordan*<sup>13)</sup>, *Teutschländer*<sup>14)</sup>]. Auch *Kenneway*<sup>15)</sup> konnte beweisen, daß mit dem Steigen

<sup>1)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **233**.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. Krebsforsch. **20**.

<sup>3)</sup> Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **34**, Nr. 20.

<sup>4)</sup> Polska gazeta lekarska 1924, Nr. 3.

<sup>5)</sup> *Lipschütz*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **21** und Wien. klin. Wochenschr. 1923, Heft 23.

<sup>6)</sup> Zeitschr. f. Krebsforsch. **20**.

<sup>7)</sup> *Halberstaedter*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **19**.

<sup>8)</sup> *Blumenthal*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **20**.

<sup>9)</sup> *Deelmann*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **18**.

<sup>10)</sup> *Hofmann*, *Schreus* und *Zurhelle*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Heft 20.

<sup>11)</sup> *Borst*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**.

<sup>12)</sup> *Dreifuss* und *Bloch*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**.

<sup>13)</sup> *Jordan*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **19**.

<sup>14)</sup> *Teutschländer*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **20**.

<sup>15)</sup> Brit. med. journ. 1925.



der zur Erzeugung von Teerrückständen notwendigen Temperatur, auch ihre krebserzeugende Wirkung zunimmt. Er verdächtigt insbesondere das allen Rückständen gemeinsame Acetylen als krebserzeugenden Stoff. Hingegen ist es *Narath*<sup>1)</sup> gelungen, außer mit Teer, auch mit NaOH und HCl Hautkrebs zu erzeugen. *Hofmann*<sup>2)</sup> gelang es mit Paraffin, *Stahr*<sup>2)</sup> mit starker Hitze [bei *Burkhardt*<sup>3)</sup> und *Müller*<sup>4)</sup> ohne Erfolg]. Die Teerkrebsentstehung läßt sich durch Vorbehandlung der bepinselten Stelle mit Petroläther [*Blumenthal*<sup>5)</sup>, *Bittmann*<sup>6)</sup> schon nach 4 Wochen] beschleunigen. Ebenso kann man durch die Nahrung einen Einfluß auf die beschleunigte Krebsentstehung ausüben, so geben *Eber*<sup>7)</sup>, *Klinger*<sup>7)</sup> und *Wacker*<sup>7)</sup> einen Fettbrei an, der carcinombegünstigend wäre, andere weisen dagegen auf die hemmende Wirkung von Cholesterinfütterung hin. Auch durch fortdauernde Haferfütterung konnte *Stahr*<sup>8)</sup> Plattenepithelkrebs der Zunge bei weißen Mäusen erzeugen.

Auf die Beeinflussung der Krebsentstehung durch Inkrete und Reizzustände im vegetativen Nervensystem (ref. v. *Elsner*) kann hier nicht eingegangen werden.

Werfen wir daher nur noch einen kurzen Blick auf die histologischen Verhältnisse bei der experimentellen Krebserzeugung.

Was die histologische Untersuchung des Teerkrebsses anbelangt, so konnte *Möller*<sup>9)</sup> für die Haut feststellen, daß den Ausgangspunkt der Geschwulst die Basalzellen bilden, jedoch entstanden meistens Cancroide und nur einmal ein Basalzellenkrebs. *Lipschütz*<sup>10)</sup> sah nach Teerpinselungen zuerst eine lebhafte Pigmentbildung und erst nach Schwund derselben Krebsentstehung. *Veiel*<sup>11)</sup> beschreibt ein nach 20jährigem Gebrauch von Teersalben entstandenes verhornendes Scrotumcarcinom beim Menschen. Es erübrigt sich hier des weiteren auf die große Zahl der kasuistischen Arbeiten auf diesem Gebiet näher einzugehen, und sei nur noch kurz eine größere experimentelle Arbeit von *Dreifuss* und *Bloch*<sup>12)</sup> berichtet.

Als erste Wirkung nach Teerpinselung tritt Haarausfall, dann Vermehrung der Zellteilungen und Hypertrophie sämtlicher Epidermisschichten ein. Die Zellen sind auch hypertrophisch vakuolär. Nach 1—3 Monaten tritt dann Zell- und Kernpolymorphie und Tiefenwachstum ein. Es entstehen Cancroide und Basalzellencarcinome.

<sup>1)</sup> *Narath*, zitiert nach *Burkhardt*.

<sup>2)</sup> Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Heft 20.

<sup>3)</sup> Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **130** und Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 30.

<sup>4)</sup> Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 30.

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. Krebsforsch. **20**.

<sup>6)</sup> Zeitschr. f. Krebsforsch. **22**.

<sup>7)</sup> Zeitschr. f. Krebsforsch. **22**.

<sup>8)</sup> Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **61**.

<sup>9)</sup> Zeitschr. f. Krebsforsch. **19**. 1923.

<sup>10)</sup> Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **147**.

<sup>11)</sup> Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **148**.

<sup>12)</sup> Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**. 1922.

Auch eine sehr starke sekundäre Wucherung von Gefäßen und Bindegewebe wird beobachtet. Es können Bilder entstehen, in denen es schließlich schwer fällt, mesodermale und ektodermale Bestandteile zu unterscheiden — „spinocelluläres“ Carcinom. Bei den mit flüchtigen, bei niedriger Temperatur siedenden, Substanzen behandelten Tieren sind bösartige Gewächse seltener, häufiger papilläre Fibroepitheliome mit starker Neubildung von Capillaren. In den Lungen entstehen papilläre adenomatöse Neubildungen, die als multiple, spontan entstandene Lungenadenome aufgefaßt werden. (Ob es sich nicht auch hier nur um regenerative drüsenförmige Dysplasien handelt?)

*Teuschländer*<sup>1)</sup> (Über experimentelle Erzeugung von Cholesteatom und Cancroid des Uterus) behandelt Schleimhäute und Epidermis gleichzeitig mit Gaswerkteer. Bei intravaginaler Einspritzung entstand (von 7 Ratten bei 4) Ichthyosis uteri, und nur bei einer ein Cancroid nach 242 Tagen. „Der carcinogene Impuls hat wohl das ortsfremde Plattenepithel in statu nascendi, also im Stadium der Basalzellencumuli, getroffen, ist aber nicht ganz im Beginn der anisogenen Regeneration wirksam geworden, sondern erst, als die Potenz zur verhornenden Plattenepithelbildung bereits das Übergewicht erreicht hatte.“

In allerletzter Zeit ist es *Möller*<sup>2)</sup> in Kopenhagen (Institut *Fibiger*) als Erstem gelungen, durch Teerpinselungen in den Lungen bei Ratten gewächsähnliche Bezirke zu erzeugen. (*Kimura*<sup>3)</sup> in Japan ist solches laut *Möller* durch intratracheale Teerinsufflation bei Kaninchen und Meerschweinchen geglückt. Leider war mir die Arbeit im Original nicht zugänglich.) Seine Fragestellung war allerdings eine andere: Er wollte die allgemeine Teerkrebsempfänglichkeit der Ratte prüfen und konnte dabei in 6 Fällen (unter 24 Tieren) nach mindestens 300tägiger Versuchsdauer den, auch für ihn unerwarteten, Befund von verhornenden Pflasterepitheltumoren der Lunge erheben, die er als echte Cancroide anspricht. Die Haut war nirgends primär befallen. In Anbetracht der großen Seltenheit von primären Lungengewächsen bei Ratten, laut den umfangreichen amerikanischen Statistiken von *McCoy*<sup>4)</sup> und *Wooley*<sup>4)</sup> und *Wherry*<sup>4)</sup> sowie den Angaben *Foelgers*) bestehen hier wohl keine Zweifel, daß es sich um primäre, künstlich durch Teer erzeugte bronchogene Verhornungsbezirke handelt. Es konnte in allen Fällen der Zusammenhang des cancroiden Bezirkes mit dem kubischen Bronchialepithel nachgewiesen werden, wobei eine multizentrische Entstehung der Neubildungen angenommen wird. Der Prozeß beginnt mit einer Wucherung und einer Fältelung des Bronchialepithels, die zuweilen in Form von Papillomen auftritt, deren Überzug schließlich einer Dysplasie zum Pflasterepithel anheimfällt; im letzteren Stadium kommt es dann zum bösartigen Wachstum in der Richtung des Lungenparenchyms mit Bildung von Infiltraten und Wucherung in den Alveolen. Metastasen in anderen Organen und den regionären Lymphknoten werden nicht geschildert. Jegliche Beteiligung von Basalzellen an diesem Prozeß wird gelehnt, es wird sogar für den erzeugten Lungentumor das vollkommene Fehlen einer Basalzellschicht als besonders charakteristisch hervorgehoben. (Dasselbe hatte auch *Menetrier*<sup>5)</sup> für den verhornenden Plattenepithelkrebs der Bronchien des Menschen festgestellt.)

Diese letztere Feststellung können wir keineswegs bestätigen. Wie aus den, am Schluß dieser Arbeit mitgeteilten, Beschreibungen unserer

<sup>1)</sup> Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 31.

<sup>2)</sup> Acta pathol. e. microbiol. scandinav. **1**, Heft 4. 1924.

<sup>3)</sup> Les Néoplasmes 1923, Nr. 6.

<sup>4)</sup> Journ. of med. research **21**. 1909; **23**. 1911.

<sup>5)</sup> Bull. de l'assoc. franc. pour l'étude du cancer **13**, Nr. 8 und **11**, Nr. 9.

Lungengewächse ersichtlich sein wird, sprechen wir gerade den Basalzellen bei der Entstehung der Lungenkrebsse die Hauptrolle zu:

*Auf dem Boden einer präcancerösen Basalzellen-Unruhe entsteht das eine Mal ein echter Basalzellenkrebs, das andere Mal ein verhornendes Plattenepithelcarcinom, und schließlich am häufigsten ein gemischtzelliger Krebs.*

Allerdings sind auch die der Arbeit Möllers beigefügten hübschen Mikrophotogramme nicht angetan, jeglichen Zweifel zu zerstreuen, daß wir es hier wirklich mit Lungencarcinom zu tun haben, zumal keine Metastasen, der Gewächse anderwärts beobachtet werden konnten. Als einziges Zeichen eines bösartigen Wachstums wird das Eindringen der Tumoren in die Alveolen, wie es auf Abb. 12 gezeichnet, angegeben. Mir scheint es, daß auch hier die Pflasterepithelien des Tumors die Alveolarsepten zum größten Teil noch respektieren, und bloß das Alveoleninnere überwuchern, eine Erscheinung, die auch wir als „Epidermisierung der Alveolen“ bei der weißen Maus erzeugen konnten. Das Letzte und meines Erachtens Ausschlaggebende, der Einbruch des Gewächses in Gefäße und das Entstehen von Metastasen, fehlt. Auch das multizentrische gleichzeitige Auftreten von mehreren Bildungen scheint mir mehr für einen chronischen dysplastischen Prozeß zu sprechen. Jedoch liegt es mir ferne, in dieser Frage ein endgültiges Urteil zu fällen; ich wollte nur die große Schwierigkeit hervorheben, die in diesem konkreten Falle und auch sonst nicht so selten entsteht, wenn es zu entscheiden gibt, ob ein bösartiges Wachstum vorliegt oder nicht. So berichtet neuerdings Borst<sup>1)</sup> über das vollkommene Verschwinden von histologisch als typischer Plattenepithelkrebs imponierenden Hautauswüchsen nach Teerpinselungen.

Diese vorgebrachten Einwände schmälern jedoch keineswegs das Verdienst Möllers als Erster tumorartige, verhornende Epidermisierungsbezirke in der Lunge von weißen Ratten durch Teerpinselungen erzeugt zu haben. Seine Experimente beweisen aber auch, daß die Ratten ein wenig dankbares Objekt für künstliche Krebse sind, und vielleicht bei anderen Tieren die Experimente schneller zum Ziele geführt hätten. Ich bin jedoch fest überzeugt, daß es bald gelingen wird, vielleicht auch bei Ratten, über solche Epidermisierungsetappen (die sicherlich „präcancerös“ sind) hinaus auch zur Erzeugung eines einwandfreien metastasierenden Lungenkrebses zu gelangen.

Die verschiedenen Ansichten rekapitulierend und die histologischen, sowie experimentellen Befunde in Betracht ziehend, kommt man zu dem Schluß, daß dem Lungengewebe ein, wenn auch beschränkter, und mit dem Lebensalter und der Konstitution an Stärke wechselnde Regenerationsfähigkeit zukommt. Dieselbe erfolgt meist nach dem

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Krebsforsch. 21.

embryonalen Typus der Sprossenbildung aus den Bronchioli respiratorii 3. Ordnung bzw. auch aus der Wandung der Bronchien größeren Kalibers, an der Stelle, wo dieselben wandständige Alveolen tragen. Diese drüsenförmigen, mit kubischem Epithel ausgekleideten Gebilde, oder auch syncytiale Zellkomplexe mit Riesenzellen, können in Ausnahmefällen zu respiratorischem Epithel werden und am Atmungsvorgang sich beteiligen. Öfters dagegen tritt die fast immer gleichzeitig vorhandene Bindegewebswucherung in scharfe Konkurrenz mit den neuen epithelialen Gebilden, ihnen den Weg zu einer Weiterentwicklung verlegend und die, einem respiratorischen Parenchym so notwendige, enge Berührung mit dem Blutgefäßnetz unterbindend. Wiederum hängt nunmehr das weitere Schicksal der neuentstandenen Gebilde von der korrelativen Beziehung der beiden „Partner“ ab (nach *Sihles* Vortrag auf dem 1. Allettländischen Ärztekongreß); sie können nachträglich einer vollkommenen Schrumpfung, Atelektase und Karnifikation anheimfallen, oder, sollte ihre Lebensenergie die stärkere sein, zu Epithelwucherungen und „Pachydermien“ führen. Wir sehen dann Alveolen von geschichtetem Faserepithel ausgekleidet und treffen daselbe auch in den Bronchien an: hier fällt die besonders stark ausgeprägte Basalzellschicht auf, die verschiedensten Übergänge zu Faserepithelien, bis zur vollkommenen Abplattung und Verhornung, zeigend. Diese Basalzellschicht muß ganz der Basalzellschicht der äußeren Haut, als Wucherungszone aufgefaßt werden (an den peripheren Bezirken geht diese Rolle auf die sack- bzw. drüsenförmigen Ausstülpungen der Endbronchiolen über) und kann nach Aufhebung jeglicher hemmender Einflüsse und absoluter lokaler Korrelationsstörung, auch einem autonomem Wachstum anheimfallen. So eine präcanceröse Unruhe der basalen Zellschicht konnten wir ziemlich häufig beobachten; auch Übergangsbilder, zu den stark gewucherten bindegewebigen Bestandteilen des Lungenparenchyms, insbesondere den mesenchymalen, perivaskulären Bestandteilen, nimmt man gar nicht so selten wahr.

In welche Form sich dann endgültig die bösartige Wucherung kleidet, läßt sich natürlich nicht unter ein Schema zwingen. An der äußeren Hautdecke ist den basalen Elementen durch ihre lebhaft regenerative Tätigkeit während des ganzen Lebens eine gewisse Entwicklungsneigung in der Richtung des Faserepithels eingempft.

Die Lunge ist durch ihre geschützte Lage äußeren Schädlichkeiten nur selten ausgesetzt, weshalb sie auf die kontinuierlichen „Schützengräben“ der äußeren Haut, die Basalzellen, so gut wie ganz Verzicht leistet und sie nur als äußerste Reserve, in geringer Zahl in Bereitschaft hält. Wird dieselbe nun doch beansprucht, so entfaltet sie vorerst als Haupteigenschaft eine schnelle Vermehrung, und erst in zweiter

Linie kommt eine gewisse Differenzierung in Betracht; jedoch ist dieselbe keineswegs so scharf in einer bestimmten Richtung ausgeprägt, wie anderenorts mit starker normaler Basalzellenentwicklung, weshalb wir gerade in der Lunge so häufig polymorph gebaute Krebse sehen. Man braucht hier gar nicht an zwei verschiedene Krebsarten zu denken, wie solches *Bayreuter* tut: es ist immer ein und derselbe polymorphe Basalzellenkrebs.

Dafür sprechen auch die — allerdings nicht zahlreichen — Befunde von Basalzellencarcinomen der Zylinderzellschleimhäute des Respirationstraktes [*Meyenburg*<sup>1)</sup>, *Bayreuther*<sup>2)</sup>, *Siegmund*<sup>3)</sup> und *Marchesani*<sup>4)</sup>], des Magens [*Duschl*<sup>5)</sup>] und des Dickdarms [*Kaufmann*<sup>6)</sup>] bildet in seinem Lehrbuch VII. Auflage, S. 546 ein typisches Basalzellencarcinom des Darmes ab, benennt es jedoch Carcinoma cylindro-cellulare solidum. Auch wir konnten vor kurzem ein typisches Basalzellencarcinom des Rectums beobachten.] Die sogleich zu besprechenden Sektionsbefunde an unserem Institut sollen ebenfalls die Richtigkeit dieser Auffassung bestätigen. Bevor wir jedoch zur Schilderung unserer Befunde übergehen, müssen wir uns etwas ausführlicher mit den Arbeiten *Krompechers*<sup>7)</sup> befassen, den man wohl mit Fug und Recht als den „Vater der Basalzellentumoren“ bezeichnen kann.

1903 erschien die große Monographie *Krompecher* über den Basalzellenkrebs, „eine Studie, betreffend die Morphologie und Histogenese der Basalzellentumoren, namentlich des Basalzellenkrebses der Haut, der Pflasterepithelschleimhäute, Brustdrüsen, Speichel-, Schleimdrüsen und Ovarien, sowie dessen Beziehungen zu den Geschwülsten im Allgemeinen“. Seitdem hat *Krompecher* nicht geruht das Gebäude des Basalzellenkrebses auszubauen und zu erweitern, indem er auch Basalzellenkrebs für die Bronchien, Prostata und Schilddrüse hat nachweisen und Gesetzmäßigkeiten für die Basalzellenkrebs im Allgemeinen feststellen können.

In seiner Monographie über den „Basalzellenkrebs“ stellt *Krompecher* folgende Gesichtspunkte zur Identifizierung einer Geschwulst als Basalzellenkrebs auf: Bei der Diagnose der Basalzellen-Tumoren muß das Hauptgewicht einerseits auf die Architektur der Basalzellen-

<sup>1)</sup> Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **30**, Heft 20.

<sup>2)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **250**.

<sup>3)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **236**.

<sup>4)</sup> Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 1924, Heft 30.

<sup>5)</sup> Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **33**, Heft 16.

<sup>6)</sup> *Kaufmanns* Lehrbuch der pathologischen Anatomie. VII. Aufl.

<sup>7)</sup> Der Basalzellenkrebs. Monographie bei Fischer, Jena. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **28**, **44**, **62**, **64**, **65**, **70** und **73**. — Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **250** und **257**. — Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **126**. — Zeitschr. f. Krebsforsch. **12**, **19**, **22**.

wucherungen und andererseits auf das charakteristische Verhalten des Bindegewebes gelegt werden. Die Zellformen der Gewächse kommen erst an dritter Stelle in Betracht.

ad 1. Wie nämlich embryonal die Basalzellen einerseits zu Stachelzellen sich differenzieren, andererseits durch einfache Einstülpungen zur Bildung von tubulären Drüsen führen, und schließlich in Form von Acini und Alveolen wuchernd mit Zylinderepithel ausgekleidete Drüsen liefern, so lassen auch die Basalzellengewächse der Erwachsenen ähnliche Wucherungstypen erkennen. In den soliden Basalzellentumoren der Haut sind häufig die peripheren, mehr zylindrischen, Zellen radiär zu den ovalen, rundlichen zentralen Elementen gestellt, oder man erkennt einen tubulösen oder acinösen Aufbau, und schließlich resultieren adenoide oder cystische Formationen. Zu alledem kann sich noch ein infiltratives Tiefenwachstum gesellen, wodurch das histologische Bild besonders kompliziert wird.

ad 2. Das Bindegewebe zeigt in diesen Geschwülsten auch häufig ein embryonales Verhalten, indem es in Form von Schleim, Hyalin, Knorpel bzw. Osteoid-Gewebe auftritt.

ad 3. Was die Form der Basalzellen anbelangt, so schildert sie *Krompecher* folgendermaßen: wenn die Basalzellen ihren embryonalen Charakter bewahren, so treten sie in Form von Strängen dunkler ovaler länglicher Zellen mit chromatinreichen, intensiv gefärbten, Kernen auf, in denen auch öfters Mitosen und Amitosen zu beobachten sind.

Jedoch beobachtete *Krompecher* auch Basalzellengewächse aus hellere ovalen mit weniger chromatinreichen Kernen ausgestatteten Zellen, die er als Übergangsstadien der Basalzellen zu Drüsenzellen auffaßt. Diese Zellen sind meist sehr hinfällig, oval oder polygonal, auch der Größe nach starken Schwankungen unterworfen, öfters hydropisch oder kolloid degeneriert. Hin und wieder zeigen diese Zellen auch längere, an Stachelzellen erinnernde, Protoplasmafortsätze. Es können auch die verschiedensten Kernteilungsfiguren und auch Riesenzellen beobachtet werden.

Schließlich sei noch auf die wichtigen Schlußbetrachtungen *Krompechers* über die Diagnose der Krebse überhaupt und der Basalzellencrebse im besonderen hingewiesen: er meint, daß die für den Unterschied zwischen Carcinom und Sarkom aufgestellten 3 Hauptmerkmale (für Carcinom charakteristisch 1. höher differenzierte größere bläschenförmige Zellen mit ebensolchen Kernen, 2. Fehlen von Bindegewebsfasern und Capillaren zwischen den Epithelzellen und 3. scharfe Begrenzung der Geschwulstgebilde) höchstens für die differenziertzelligen Carcinome (Stachelzell-, Drüsenzell- und Zylinderzellcarcinome) Geltung haben, dagegen nicht für die Beurteilung eines Basalzellencarcinoms brauchbar seien. Denn gerade der Basalzellenkrebs besteht

meist aus ovalen oder länglichen *sarkomähnlichen* Zellen, läßt mitunter, besonders bei den infiltrativen und adenoiden Typen, Bindegewebsfasern, elastische Fasern und Capillaren *zwischen* den Geschwulstzellen erkennen, und die Basalzellgebilde sind auch öfters nichts weniger als scharf gegen das Bindegewebe zu abgegrenzt, indem deren Zellen gleich den Bindegewebszellen spindelförmig oder mit Ausläufern versehen sein können, so daß *das mikroskopische Bild eines Basalzellenkrebses hinsichtlich dieser 3 Punkte vielfach dem eines Sarkoms gleichen kann.*

Er erkennt daher dem Basalzellenkrebs eine Zwischenstellung zwischen den wenig differenzierten Sarkomen und den stark differenzierten Carcinomen zu.

Wir untersuchten nach diesen wichtigen Grundsätzen *Krompechers* unser Material von chirurgischen Einläufen (1000) auf Basalzellenkrebs, um Anhaltspunkte für ähnlich gebaute Carcinome der Lunge zu gewinnen. Es wurden beobachtet:

- 16 reine Basalzellenkrebs der Haut,
- 6 Basalzellenkrebs mit Übergang in Verhornung,
- 2 Basalzellenkrebs der Mamma,
- 8 Basalzellenkrebs der Submaxillaris,
- 12 Basalzellenkrebs der Parotis,
- 2 Lippenkrebs basalen Aufbaues,
- 1 Epiglottiskrebs basalen Aufbaues,
- 3 Papillome der Harnblase basalen Aufbaues,
- 15 Endo- oder Peritheliome (darunter 5 des Peritoneums),
- 1 Basalzellenkrebs des Rektums.

Unter den oben angeführten 66 Krebsen konnten wir alle 3 von *Krompecher* beschriebenen Formen der Basalzellenkrebs beobachten: den soliden, den adenoiden und den grobcystischen Typus. Auch das charakteristische Verhalten des Bindegewebes, seine hyalinmyxomatöse, knorpelige und osteoide Degeneration wurden von uns öfters beobachtet. Uns interessierten jedoch mehr die von *Krompecher* als „Übergangskrebs“ geschilderten gemischtzelligen Krebs der Haut und der Schleimhäute einerseits und die Basalzellengeschwülste der obengenannten alveolären Drüsen andererseits.

Unter den Basalzellenkrebsen der äußeren Haut und der Schleimhäute konnten wir häufig den gemischtzelligen Typus beobachten: die periphere Wucherungszone deutlich basal, das Zentrum hauptsächlich aus helleren Rundzellen bestehend und häufig auch Parakeratose, sowie in selteneren Fällen, Verhornung zeigend.

Bei der Durchmusterung der Drüsenkrebs hofften wir gewisse Anhaltspunkte zur Beurteilung der uns interessierenden Krebs einer anderen alveolären Drüse — der Lunge — zu gewinnen. Die Architektur der Basalzellentumoren tritt hier natürlich nicht mehr deutlich

zutage, jedoch lassen sich auch hier Parallelen zu den unten beschriebenen Lungengewächsen gewinnen. Wir konnten auch hier Basalzellwucherung der Ausführungsgänge sehen, die schon ganz blastomatösen Charakter tragen, jedoch mehr oder weniger an die Ausführungsgänge gebunden auftreten. An anderen Stellen wuchern die aus Basalzellen bestehenden Krebszapfen ins umliegende Bindegewebe und führen zu „spitzentuchartigen“ Formationen scirrösen Charakters.

Hatten wir somit auf Grund des Studiums dieser verschiedenen Basalzellenkrebsse eine Vorstellung über die gewöhnliche Architektur derselben gewonnen, so konnten wir nunmehr zur Untersuchung der Lungencarcinome schreiten.

Das uns auf diesem Gebiete zur Verfügung stehende Material umfaßt 108 Sektionen von primären Lungengewächsen, beobachtet in den

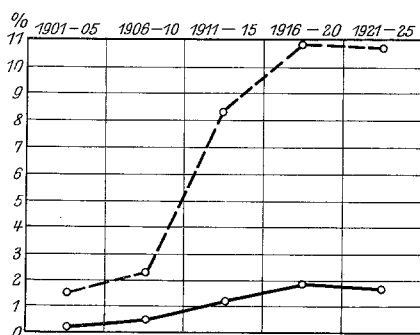


Abb. 13.

..... % der Krebssektionen;  
 — % der Gesamtzahl der Sektionen.

Jahren 1901—1925 am I. Rigaschen Stadtkrankenhause. Über die klinisch-röntgenologische Seite dieses Materials ist von mir<sup>1)</sup> anderen Ortes berichtet worden; daselbst sind auch die ätiologisch wichtigen Faktoren (Staub, Straßenteuerung, Benzindämpfe) erwähnt, und der Schneeberger Lungenkrebs berücksichtigt [Härtig<sup>2)</sup>, Hesse<sup>3)</sup>, Uhlig<sup>4)</sup>, Schmorl<sup>5)</sup> und Saupe<sup>6)</sup>]. An dieser Stelle soll nur der pathologisch-anatomische Standpunkt in Betracht

gezogen werden. Untenstehende Tabelle orientiert über die Häufigkeit der an primären Lungengewächsen Sezierten in den letzten 25 Jahren in der Prosektur des I. Rigaschen Stadtkrankenhauses.

1901—1925: Gesamtzahl der Sektionen 13179, Krebssektionen 1828, primäre Lungengewächse 108, davon 96 Männer und 12 Frauen.

Aus obiger Tabelle geht ohne weiteres eine deutliche Zunahme der Sektionen primärer Lungengewächse hervor (im allgemeinen sind die Carcinome anderer Organe bei uns nicht häufiger geworden), worauf schon v. Hampeln<sup>7)</sup> hingewiesen hat. Eine Zunahme, [bis fast

<sup>1)</sup> Brandt, Latv. Atstu Žurnals 1924, 6/7; Verhandl. des I. lettländischen Ärztekongresses. — Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **39**.

<sup>2)</sup> Eulenbergs Vierteljahresschr. f. gerichtl. Med. **31**.

<sup>3)</sup> Arch. f. Heilk. **19**. 1878.

<sup>4)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **230**.

<sup>5)</sup> Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges., 19. Tagung.

<sup>6)</sup> Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **31**.

<sup>7)</sup> Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **36**.



16% der Krebssektionen *Seyfert*<sup>1)</sup>] zeigen die Statistiken aus Leipzig, Hamburg, Berlin, Jena, Breslau, Basel, Wien, Dresden, Kiel und Marburg; dagegen ist solches nicht in München, Innsbruck, Graz und den skandinavischen Staaten beobachtet worden. (Die einzelnen Arbeiten über diesen Gegenstand sind am Schluß in der Literaturangabe berücksichtigt.) Aus England und Frankreich konnte ich keine Statistiken über Lungengewächse erhalten; ebensowenig findet der Lungenkrebs Berücksichtigung in einer großen Statistik *Schereschewkys*<sup>2)</sup> aus Amerika. Auch bei Tieren scheint nach *Lund*<sup>3)</sup> der primäre Lungenkrebs in letzter Zeit etwas häufig zu werden; trotzdem stellt er auch noch jetzt ein recht seltenes Tierleiden dar.

Histologisch untersucht habe ich von den obigen Tumoren 37, außerdem standen mir noch 3 histologische Präparate von Prof. *Adelheim*, 1 Sektion aus dem Roten Kreuz und 2 Sektionen aus dem Deutschen Krankenhaus zur Verfügung. Die histologischen Diagnosen aus den früheren Jahren wurden nicht berücksichtigt, um eine einheitliche Beurteilung des Materials zu gewährleisten. Es folgen nunmehr die Protokolle der Untersuchungen.

## I. Differenziertzellige Krebse.

### A. Zylinderzellige.

12/24. *Fall 1.* 64jähr. Mann kommt nach ca. 2½ monatigem Krankenlager unter der Diagnose einer Pleuritis exsudativa zur Sektion.

*Sektion:* Kräftig gebaut, in gutem Ernährungszustande. Im Herzbeutel 100,0, in der rechten Pleurahöhle ca. 2000,0 ccm einer klaren gelblichen Flüssigkeit. Beide Lungen mit der Pleura costalis leicht verwachsen. Der rechte Unterlappen geschrumpft, hart. Um den rechten Unterlappenbronchus und seine Verzweigungen weißliches tumorartiges Gewebe, teilweise jauchig zerfallen. Die Gewächsmassen greifen auch auf die Pleura pulmonalis der rechten Lunge in Form von weißlichen Strängen über. In der Glissonschen Kapsel weißliche Geschwulstmetastasen. Desgleichen in der Gegend der rechten Mamma und der bronchialen Lymphknoten.

*Mikroskopisch:* Das Carcinom besteht aus hohen schleimproduzierenden Zylinderzellen, mit basalständigem Kern, die zu großen adenomartigen Verbänden zusammengeschlossen sind. Ins Lumen dieser drüsigen Formationen ragen zottenartige, mit denselben schleimbildenden Zylinderzellen besetzte Gebilde vor. Stellenweise kann man eine Verbindung dieser Gebilde mit den bronchialen Schleimdrüsen feststellen. Die Ausbreitung erfolgt teilweise in den perivascularären Lymphspalten (siehe Abb. 14), teilweise kleiden die Zylinderzellen auch die Alveolen aus. Stellenweise haben sich die



Abb. 14. Ok. 4,7; Obj. 10 (Phoku).

<sup>1)</sup> Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 44.

<sup>2)</sup> Journ. of the Americ. med. assoc. 55, Nr. 16. 1925.

<sup>3)</sup> *Lund*, Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1924, Heft 18.

Schleimzellen aus dem Verbande gelöst und wuchern disseminiert und schleimproduzierend, zerstörend weiter. In den Lebermetastasen sieht man solche schleimproduzierende Verbände innerhalb der Lymphspalten der Glissonschen Kapsel, dasselbe in der rechten Mamma.

#### B. Pflasterepithelkrebs.

279/11. *Fall 2.* Keine klinischen Angaben, ebenso fehlt das Sektionsprotokoll. Die linke Lunge, besonders deren Unterlappen, zeigen eine gefelderte Schnittfläche: Auf grauem, stellenweise zerfallenem Lungengewebe ein weißliches Netzwerk, dessen Maschen stellenweise aus dicken mit den Bronchien zusammenhängenden Strängen bestehen.

*Mikroskopisch* besteht der Krebs hauptsächlich aus großen hellen polymorphen Zellen, mit sehr großen dunklen gelappten Kernen von abenteuerlichen Formen. Häufig enthalten die Riesenzellen auch mehrere Kerne und Vakuolen, auch atypische Mitosen häufig sichtbar. Das Wachstum erfolgt disseminiert, ohne Bildung von Verbänden, keine deutliche Wucherungsszone; ebenso ist das Geschwulstgerüst sehr schwach entwickelt. Überall stark destruierendes Wachstum mit zahlreichen Nekrosen.

163/22. *Fall 3.* 46jähr. Mann.

*Sektion:* Vom rechten Hauptbronchus aus wird die ganze rechte Lunge von weißlichen Tumorsträngen durchwachsen. Stellenweise das Lungengewebe zerfallen, stellenweise stark komprimiert. In der rechten Pleura 4 Liter einer klaren gelblichen Flüssigkeit. Die Pleura pulmonalis und das Perikard von weißlichen zusammenfließenden flachen Knoten übersät, Metastasen auch in den bronchialen Lymphknoten.

*Mikroskopisch* zeigt der Tumor einen ähnlichen Bau wie Fall 2, nur daß hier auch häufig Übergänge von den unförmigen Riesenzellen zu kleineren Zellen beobachtet werden. Außerdem hat der Krebs ein starkes bindegewebiges Gerüst und erinnert mit seinen dazwischenwuchernden zelligen Bestandteilen sehr an einen Scirrhus. Auch parakeratotische Stellen kann man beobachten.

364/24. *Fall 4.* 62jähr. Mann.

*Sektion:* Starke Abmagerung. In der rechten Pleurahöhle 1 Liter gelblichen Exsudates. Der Krebs geht vom rechten Unterlappenbronchus aus und verbreitet sich in diesem Lappen ziemlich gleichmäßig, den Verästelungen der Bronchien in Form von speckigen Strängen folgend; jedoch sind auch ein paar kleine Knoten im Oberlappen vorhanden, außerdem noch Metastasen in den Lymphknoten der Lungenwurzel, an der Pleura, dem Epikard, in der Leber und in der Thyreoidea.

*Mikroskopisch* besteht der Krebs vorwiegend aus großen hellen Zellen, zwischen denen reichlich typische Pflasterzellen zu sehen sind, jedoch Riesenzellen, wie in Fall 2 und 3 viel seltener beobachtet werden. Es sind auch häufig helle kubische Zellen zu sehen, wodurch das mikroskopische Bild recht bunt erscheint. Stroma schwach ausgeprägt, Bildung von Zellverbänden nur stellenweise angedeutet, stark destruierendes Wachstum.

255/22. *Fall 5.* 64jähr. Mann; ca. 7 Monate krank.

*Sektion:* Sehr abgemagerte Leiche; die rechte Lunge stark verwachsen, im Unterlappen befindet sich eine faustgroße Kaverne, in die der Unterlappenbronchus, wie abgebrochen, hineinmündet. Der Bronchus ist an der Einmündungsstelle mit knolligen Erhebungen versehen, die sich teilweise auch in die Kaverne fortsetzen; die Kaverne enthält eine jauchige Flüssigkeit.

*Mikroskopisch* findet man ein stark verhornendes Pflasterzellencarcinom mit großen Zellen, die chromatinreiche gelappte Rieskerne enthalten. Stark ausgeprägte Tendenz zur Bildung von Schichtungskugeln mit Bildung von Horn-

substanz. Stellenweise sieht man jedoch die Krebszellen kleiner werdend in größeren Zellkomplexen auftreten und die Alveolen ausfüllen. Man kann dabei sich überzeugen, daß die Alveolarwand auch aus verunstalteten, flachgedrückten, großen Tumorzellen, mit chromatinreichen Kernen, zusammengesetzt ist, als ob hier ein „infizierendes“ Wachstum stattgefunden hätte (siehe Abb. 15). Letzteres äußert sich vielleicht auch noch darin, daß die bronchialen Schleimdrüsen stark mitwuchern und zu richtigen adenomartigen Bildungen ausgewachsen sind. Stellenweise sieht man tuberkulöses Granulationsgewebe, das jedoch ziemlich scharf gegen den Krebs abgegrenzt ist und in dessen Nähe reichlich Bindegewebe vorhanden ist.

50/06. Fall 6. Von Professor Adelheim übergebenes Präparat eines Lungenkrebses bei einer 71jähr. Frau.

*Mikroskopischer Befund:* Typisches Plattenzellencarcinom ohne Verhornung, bestehend aus großen hellen, z. T. auch Riesenzellen, mit großen dunklen Kernen. In den vom Tumor nicht ergriffenen Teilen des Präparates sieht man eine deutliche Faltenbildung der Bronchialschleimhaut mit einer scharf ausgeprägten Basalzellschicht.

95/20. Fall 7. 45jähr. Mann; ca. 4 Monate mit unbestimmten Symptomen krank. Klinische Diagnose: Lues.

*Sektion:* Carcinom des rechten Hilus mit Metastasen in den Lymphknoten, dem Herzen, den Nieren, Nebennieren und Pankreas.

*Mikroskopisch:* Verhornendes (auch in den Metastasen) Pflasterepithelcarcinom. In den vom Krebs nicht befallenen Bronchien stellenweise sehr deutliche Basalzellschicht.

445. Fall 8. Sammlungspräparat von Professor Adelheim ohne weitere Angabe.

*Mikroskopisch* enthält der Lungenkrebs hauptsächlich Pflasterepithelien, jedoch stellenweise auch dunkelkernige kubische Zellen.

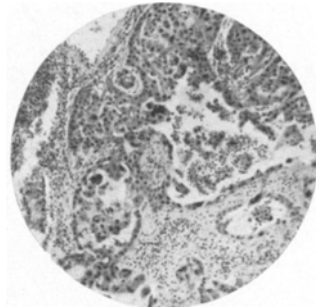


Abb. 15. Ok. 4,7; Obj. 10 (Phoku).

## II. Undifferenzierte Krebse.

### A. Vorwiegend aus Basalzellen bestehend.

194/25. Fall 9. 62jähr. Mann; ca.  $\frac{1}{2}$  Jahr krank.

*Sektion:* Sehr abgemagert. Ödem der Unterschenkel. Linke Lunge mit der Pleura vollkommen verwachsen. Vom linken Unterlappenbronchus aus strahlen weißliche Tumormassen pleuralwärts aus, das Lungengewebe zur Schrumpfung bringend. Einzelne Bezirke des Bronchialbaumes beider Lungenlappen sind erweitert und mit grünem Eiter angefüllt. Nach Entfernung desselben sieht man auf dem Boden der bronchiektatischen Kavernen kleine bis kirschkerngroße krebverdächtige Bezirke. Pleura und Perikard in Mitleidenschaft gezogen.

*Mikroskopisch* (siehe Abb. 16) füllen die Maschen des stark entwickelten Bindegewebes Nester dunkler polyedrischer Zellen aus. Letztere treten entweder in Form solider Stränge oder eines mehrfach geschichteten Epithelbelages kleinerer oder größerer Hohlräume auf, die sich zwischen mächtigen bindegewebigen Formationen befinden und scharf von ihnen abgegrenzt sind. Die Zellen sind polyedrisch, häufig etwas spindelig, durchweg dunkelkernig, wobei der Kern häufig eine eckige Form zeigt. Kernkörperchen sind nicht zu sehen, Mitosen selten. Die ans Bindegewebe grenzende Wucherungsschicht ist besonders dunkelkernig, und häufig sieht man hier eine palissadenartige Anordnung der etwas spindelligen Zellen. Im allgemeinen ist der Krebs histologisch

einheitlich gebaut, jedoch sind stellenweise auch bedeutend größere, dunkelkernige Zellen sichtbar; an anderen Stellen sieht man die Zellen sich aus ihrem Verbande lösen und stark zerstörend wuchern. Jedoch ist im ganzen die typische Architektonik sehr gut ausgeprägt. — Am Rande des Tumors gewahrt man mit kubischem Epithel ausgekleidete nicht komprimierte Alveolen und Corpora amylacea in den Lymphspalten, teilweise von Riesenzellen umlagert. — Auch Keratohyalinbildung und Zerfall im Krebsinneren vorhanden, mit einer lymphocytären Reaktion in der Peripherie.

*Epikrise:* Der Krebs stellt ein typisches Basalzellencarcinom der Bronchien dar, wobei die typische Architektonik, dank der starken Bindegewebsentwicklung, besonders deutlich hervortritt.

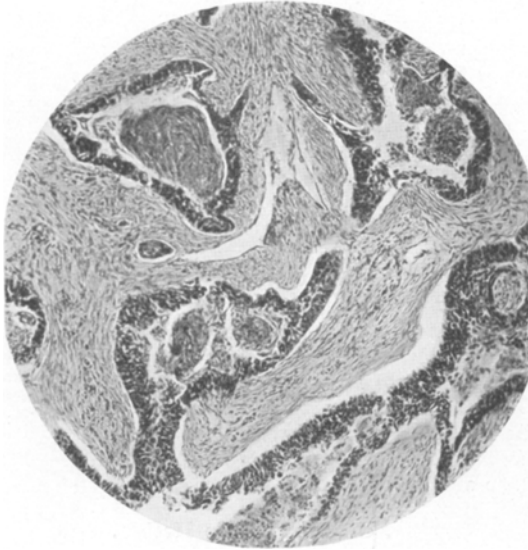


Abb. 16. Komp. Ok. 10; Obj. 10 (Zeiss).

367/25. Fall 10. 54jähr. Mann. Carcinom des linken Hilus. Tbc. der rechten Lungenspitze.

*Mikroskopisch:* Der Krebs besteht, wie der vorige, fast durchweg aus Basalzellen, deren Architektonik, insbesondere die Palissadenstellung und „spitzentuchartige“ Anordnung der Geschwulstzellen deutlich sichtbar ist (siehe Abb. 17). Das Gerüst des Tumors nicht so stark entwickelt wie im vorigen Fall, jedoch recht gefäßreich. Starker Zerfall, keine Keratohyalinentwicklung.

81/23. Fall 11. 62jähr. Mann.

*Sektion:* In der rechten Pleura 2 Liter eines klaren Exsudates. Der rechte Oberlappen von einem faustgroßen Tumor eingenommen, der vom Hauptbronchus ausgeht. Metastasen in der anderen Lunge, in der Leber und Pleura.

*Mikroskopisch:* Hauptsächlich aus kleinen kubischen rundlichen dunkelkernigen Zellen bestehend, die in den Lymphspalten wuchern. Stellenweise entwickelt der Tumor ein capillarreiches Gerüst, um welches sich die basalen Geschwulstzellen mantelartig gruppieren.

236/24. Fall 12. 59jähr. Mann; vor 8 Jahren Pneumonie, raucht und trinkt stark. Krank  $\frac{1}{2}$  Jahr mit Brustschmerzen.

*Sektion:* Im linken Pleuraraum 1 Liter klarer Flüssigkeit. Beide Oberlappenbronchien von strahligen weißlichen Gewächsmassen umrahmt. Der rechte Spitzenbronchus endet in einem keilförmigen, fächerartig eingeteilten, grauweißlichen Bezirk. Die der Pleura anliegende Basis des keilförmigen Bezirkes ist von einer ca. 2 mm dicken Fettschicht belegt. Metastasen in der Leber.

*Histologisch* besteht die Neubildung aus kleinen runden und polyedrischen Zellen; das Stroma nur mittelmäßig entwickelt.

112/23. *Fall 13.* 67jähr. Mann; ca. 3 Monate krank.

*Sektion:* Stark abgemagert. Im linken Pleuraraum 4 Liter blutig verfärbten Exsudates. Der linke Oberlappen hart, von bronchiektatischen Kavernen durchsetzt, der Hauptbronchus von Geschwulstmassen verlegt, Unterlappen atelektatisch. Metastasen in der Leber und den retroperitonealen Lymphknoten.

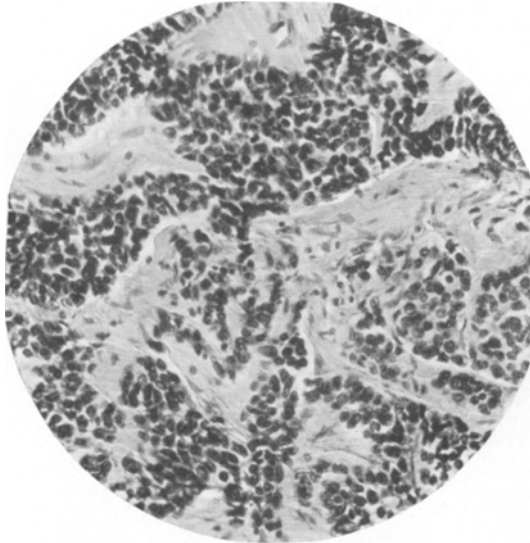


Abb. 17. Komp. Ok. 10; Obj. 10 (Zeiss).

*Mikroskopisch:* Der Tumor besteht vorwiegend aus dunklen kleinen protoplasmaarmen Zellen, die hauptsächlich intraalveolär wuchern, jedoch auch die Lymphspalten befallen. Übergänge zu etwas größeren polyedrischen Zellen und auch zu Faserzellen. Stroma schwach ausgebildet.

R. K. 22. V. 1925. *Fall 14.* 48jähr. Frau; seit  $1\frac{1}{2}$  Jahr an unbestimmten Lungenerscheinungen leidend.

*Sektion:* In beiden Pleurahöhlen je 200 ccm etwas trüber Flüssigkeit. Der pleurale Überzug beider Lungen zeigt stellenweise tumorartige weißliche Verdickungen, die sich auch etwas ins Lungengewebe fortsetzen. Metastasen in der Leber.

*Mikroskopisch:* Vorwiegend polyedrisch basalzelliger Krebs, in den Lymphspalten der Pleura wuchernd, dessen Struktur ebenso deutlich auch in den Lebermetastasen ausgesprochen ist. Starker Desquamativkatarrh mit Basalzellenregeneraten in verschiedenen Bronchien.

#### *Zusammenfassung.*

Die eben beschriebenen 6 Lungengewächse sind ziemlich ausschließlich (insbesondere Fall 10 und 11) aus deutlich basalen Elementen

aufgebaut, obgleich hin und wieder auch hier Übergangsformen beobachtet wurden. Dieses tritt vielmehr in Erscheinung in den nun zu besprechenden Fällen, wo die Differenzierungstendenz einerseits die zylindrische und andererseits die faserzellige Form anstrebt.

*B. Übergangskrebse.*

36/25. Fall 15. 65jähr. Mann, seit mehreren Monaten „lungenleidend“. Starker Raucher. Das Lungengewächs röntgenologisch festgestellt.

*Sektion:* Starke Abmagerung. Im linken Oberlappen ein ca. faustgroßer, im Zusammenhang mit dem Bronchus stehender Tumor. Starke pleurale Verwachsungen. Schwere Arteriosklerose. Myokarditis.

*Mikroskopischer Befund:* Die Geschwulst besteht hauptsächlich aus kleinen proto-

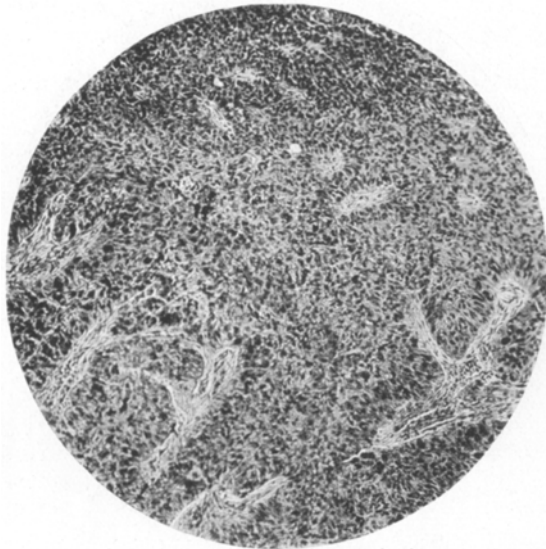


Abb. 18. Homal III; Obj. 10 (Zeiss).

Oben kleine dunkelkernige Tumorzellen; darunter mehrfach Rosettenbildung. Mehr nach unten zu tritt eine palissadenförmige Anordnung der länglichen Tumorzellen zutage. Auch werden die Zellen hier protoplasmareicher und ihre Kerne größer und dunkler.

plasmaarmen, polyedrischen und spindeligen dunkelkernigen Gebilden, die im atelektatischen, von Bindegewebe durchzogenen, Lungengewebe in Strängen angeordnet wachsen. Wo die Krebszapfen größere Ausmaße annehmen und ihr Zentrum nekrotisch ist, treten die eben geschilderten Zellen in der peripheren Wucherungszone besonders deutlich hervor. — An anderen Stellen dagegen zeigt der Tumor einen verwickelteren Aufbau: Die Zellen werden größer, länger, spindelig, stellenweise auch zylindrisch und nehmen eine Palissadenstellung ein oder bilden kleine Rosetten (siehe Abb. 18). An anderen Stellen gehen die Zellen mehr in die Breite, ihr Protoplasma quillt auf, enthält Vakuolen, der Kern wird unförmig groß und chromatinreich. Diese Zellen erinnern an die eben geschilderten Riesenzellen der Pflasterepithelkrebse; auch Ansätze zur Schichtung und Parakeratose stellenweise vorhanden. Zwischen den Krebszellen ein stark entwickeltes capillarreiches Bindegewebsgerüst. In den geschwulstfreien größeren Bronchien ist eine stark entwickelte mehrschichtige Basalzellenlage zu

sehen, wie sie untenstehendes Mikrophotogramm (Abb. 19) zeigt. Die Basalzellen, die hier zu spindeligen Gebilden ausgewachsen sind, befinden sich in lebhafter Wucherung und gehen unmerklich ins angrenzende Bindegewebe über: Eine deutliche Basalmembran ist nicht mehr sichtbar. Die gewucherte Bronchialschleimhaut legt sich stellenweise in Falten, ihr geschichtetes Epithel geht öfters auch auf die Alveolen über; an anderen Stellen sind die Alveolen von kubischem Epithel ausgekleidet.

*Epikrise:* Ein typischer Fall eines Basalzellenkrebses, der an verschiedenen Stellen sehr deutlich die oben erwähnte Krompechersche Architektonik der Basalzellenkrebses erkennen läßt. Es sind jedoch auch Übergänge zu Faser- resp. Pflaster-epithelien einerseits und Zylinderzellen andererseits vorhanden. Wir nehmen hier in Anlehnung an *Teutschländer* an, daß der carcinogene Reiz die Basalzellen „in statu nascendi“ getroffen hat zu einer Zeit, wo ihre Entwicklungsrichtung noch in keiner bestimmten Richtung festgelegt war, weshalb dieses überaus bunte Bild des Krebses entstanden ist.

D. Kr. *Fall 16.* Vor  $\frac{1}{2}$  Jahr wegen eines Tumors cerebri operiert, der als Zylinderzellenkrebs diagnostiziert wurde.

*Sektionsprotokoll* fehlt.

*Mikroskopisch* ist der Tumor sehr polymorph gebaut, hauptsächlich „alveolär“, mit gut ausgeprägten Septen. Die „Alveolen“ sind ausgefüllt von runden mittelgroßen hellkernigen Zellen, stellenweise sind jedoch die randständigen Zellen kleiner, dunkelkernig. Anderenorts besteht das Gewächs aus deutlichen Zylinderzellen, und schließlich sind Stellen vorhanden, wo der Krebs durchweg dunkelkernig basal gebaut ist. Daher nehmen wir hier nicht ein Nebeneinander von 2 verschiedenen Krebsen, sondern nur eine zwifache Differenzierung des Basalzellencarcinoms an.

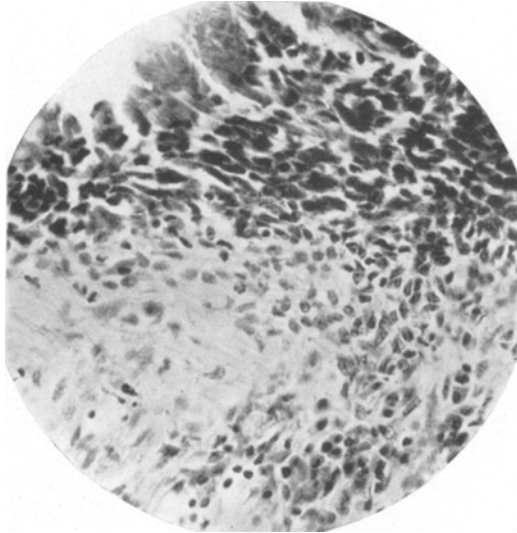


Abb. 19. Komp. Ok. 10; Obj. 40 (Zeiss).

333/24. *Fall 17.* 66jähr. Mann.

*Sektion:* Starke Abmagerung. Längs den Bronchien der linken Lunge weißliche Stränge, das ganze Lungengewebe infiltrierend. Stellenweise sind die Bronchien erweitert. In der Pleura 300 ccm Exsudat.

*Mikroskopisch:* Sehr polymorph gebauter Tumor, Faserepithelien, Stachelzellen, polyedrische Basalzellen und Zylinderzellen enthaltend. An der Peripherie des Tumors kleinzellige Infiltration und drüsenähnliche Wucherungen der kleinsten Bronchien.

5/11. *Fall 18.* 50jähr. Mann. Im Sputum Tuberkelbacillen.

*Sektion:* Im linken Unterlappen eine faustgroße Kaverne mit jauchigem Inhalt, deren Wandung stellenweise mit blumenkohlartigen Erhebungen versehen ist.

*Histologisch:* Der Tumor ist polymorph gebaut, besteht hauptsächlich aus großen, mit bläschenförmigen blassen Kernen versehenen Zellen. Diese Zell-

haufen sind meistens umrahmt von einer Lage kleiner polyedrischer dunkelkerniger Zellen, die die Proliferationszone des Tumors darstellen. Häufig Nekrosen, stark entwickeltes bindegewebiges Gerüst. Gegen das tuberkulöse Granulationsgewebe ist der Tumor durch eine bindegewebige anthrakotische Zone scharf abgegrenzt; im Granulationsgewebe eine starke lymphatische Infiltration. Verschiedene Alveolen in der Umgebung des Tumors zeigen eine kubische Auskleidung.

293/23. *Fall 19.* 69jähr. Mann. Steineklopper. Ca. 2 Jahre leidend an Myokarditis.

*Sektion:* Polyserositis. Um den rechten Hauptbronchus, sowie seinen Ästen folgend, weißliche Tumormassen. Metastasen in den Lymphdrüsen und dem Perikard.

*Mikroskopisch* ist der Krebs recht polymorph. Hellere größere Zellen mit bläschenförmigen hellen Kernen, teilweise auch längliche mit chromatinreichen eckigen Kernen versehene Zellen halten sich die Wage. In der Lunge ist die Anordnung der Zellen ziemlich regellos, während in den Lymphgefäßen des Perikards eine deutliche Gruppierung der dunkleren kleinen Zellen in der Peripherie um die größeren helleren Zellen als Zentrum zutage tritt; auch die Vielgestaltigkeit der Kerne dieser dunkleren Zellen ist hier besonders gut sichtbar. Starke Bindegewebsentwicklung, Parakeratose, lymphatische Infiltration der Umgebung.

266/23. *Fall 20.* 5jähr. Mann.

*Sektion:* Starke Abmagerung. Im linken Unterlappen eine gänseeigroße Zerfallshöhle. Die Bronchien des Unterlappens von weißlichem Tumorgewebe ummauert.

*Mikroskopisch:* Hauptsächlich gebaut wie Fall 259/23, wobei jedoch die Einkantung der helleren Zellen durch die dunkleren auch in der Lunge deutlich zutage tritt. Einwuchern des Carcinoms auch in die Ausführungsgänge der Bronchialschleimdrüsen.

282/21. *Fall 21.* 78jähr. Mann. Vor 6 Jahren ein starkes Trauma der rechten Schultergegend. Schleichender Krankheitsverlauf.

*Sektion:* Starke Abmagerung. Gänseeigroßes Gewächs des rechten Oberlappenbronchus durch die Pleura auf die Rippen übergreifend. Metastasen im Hilus der linken Lunge.

*Mikroskopisch:* Bronchien und Alveolen mit einem locker gebauten sehr dicken Epithelbelag ausgestattet, dessen unterste Schicht deutliche dunklere Basalzellen zeigt. Sonst herrscht mehr die ovale Zellform, jedoch kommt auch Faserzellbildung vor. Deutliches destruktives Tumorwachstum, Nekrosen. Stroma stark entwickelt.

D. Kr. *Fall 22.* 53jähr. Mann. Alkoholiker, mäßiger Raucher; ca.  $\frac{1}{2}$  Jahr krank.

*Sektion:* Krebs des rechten Oberlappens längs den Bronchien infiltrierend wachsend, Metastasen in der linken Lunge, den Lymphdrüsen, der Leber, der Milz und der rechten Nebenniere.

*Mikroskopisch:* In der Wucherungszone basal, sonst ovalzellig mit hellen Kernen. Stellenweise auch Pflasterepithelien.

77/06. *Fall 23.* Klinische Angaben und Sektionsprotokoll fehlen.

*Histologisch:* Stark cirrhotisches Lungengewebe. Zwischen den bindegewebigen Septen Stränge von rundlichen hellkernigen Zellen, deren Wucherungszone jedoch dunkelkernige polyedrische Zellen enthält.

233/21. *Fall 24.* 62jähr. Mann. Als Kind Pneumonie. Schleichender Krankheitsverlauf. Abmagerung. Arteriosklerose.

*Sektion:* Jauchig zerfallenes Carcinom des linken Unterlappens, vom Bronchus ausgehend, mit pleuraler Aussaat.

*Histologisch:* Hauptsächlich aus größeren helleren Zellen bestehend, darunter vereinzelte Riesenzellen. Die Randzone des in Form einer „Pneumonia



carcinomatosa“ intraalveolär (auch durch die Cohnschen Stigmen) (Abb. 20) wuchernden Krebses dunkelkernig. Stellenweise Ansätze zu Parakeratose.

108/24. Fall 25. 63jähr. Mann, starker Raucher;  $\frac{1}{2}$  Jahr krank.

*Sektion:* Stark abgemagert. In der rechten Pleurahöhle 2 Liter klaren Exsudates. Vom rechten Hauptbronchus ausgehend infiltrieren graue Gewächsmassen fast die gesamte Lunge. Metastasen in der Pleura, den Lymphdrüsen und der Dura mater.

*Histologisch:* Ein schnell wachsendes rasch zerfallendes polymorphzelliges Carcinom (große helle Zellen, kleine dunkle Faserzellen). Stellenweise sieht man Bronchien mit einem geschichteten Epithel aus dunklen und hellen Zellen bestehend ausgekleidet und nekrotische Tumormassen im Lumen.

6/24. Fall 26. 57jähr. Mann; ca.  $\frac{1}{2}$  Jahr krank.

*Sektion:* Vom linken Hauptbronchus ausgehend infiltriert der Tumor den linken Oberlappen. Der linke Unterlappen an die Wirbelsäule gepreßt, von pneumonischen Bezirken durchsetzt. An seiner unteren Zwerchfellsfläche abgekapselte Fettsubstanzen in der Größe eines Hühnereies. Die Pleura sehr stark verdickt, speckig. Im Pleuraraum ca. 2 Liter eines blutigen Exsudates und große Blutkoagula.

*Mikroskopisch* wie 108/24 gebaut.

393/1. Fall 27. 54jähr. Mann;  $\frac{1}{2}$  Jahr leidend.

*Sektion:* Der rechte Mittel- und Unterlappen von weißlichen Tumormassen infiltriert. Metastasen in der Pleura und in der Leber.

*Mikroskopisch* wie die vorigen Krebse gebaut.

303/24. Fall 28. 69jähr. Mann.

*Sektion:* Stark abgemagert. Die rechte Lungenspitze mit der Thoraxwand verwachsen, hart, durchsetzt von gangränösen Partien, an deren Rande tumorverdächtiges, speckiges Gewebe sichtbar ist. Metastasen in den regionären Lymphknoten, Leber, Nieren und Schädeldach. Im Magen ein kirschkerngroßes Myom.

*Mikroskopisch:* Das Gewächs ist recht polymorph gebaut, hauptsächlich aus kleineren polyedrischen dunkelkernigen Zellen bestehend. Es sind jedoch große riesenkernhaltige Pflasterepithelien mit Vakuolen sichtbar. Häufig Mitosen, Neigung zu Nekrosen. Starke lymphatische Infiltration in der Umgebung des Krebses mit starker Bindegewebsentwicklung. Corpora amylacea. Insbesondere deutlich zeigen den Basalzellencharakter die kleinen Metastasen in den Nieren. Die krebsfreien Bronchien zeigen, ähnlich wie im vorigen Fall, eine starke Wucherung der basalen Zellen, die auch auf die Ausführungsgänge der bronchialen Schleimdrüsen übergreift.

161/25. Fall 29. 68jähr. Mann; 6 Monate mit Husten und leichten Temperaturen krank. Vor 10 Jahren Grippe. Der Tumor ist röntgenologisch und klinisch diagnostiziert.

*Sektion:* Starke Abmagerung. Die rechte Lunge durchweg stark mit der Pleura verwachsen. Der Ober- und Mittellappen stellen nur eine breiig zerfallene Masse dar, die nur noch an ihren Rändern ein festeres weißliches Gewebe aufweist. Eine Metastase in der linken Nebenniere. Peritonitis diffusa ex ulcero ventriculi perforato.

*Mikroskopisch:* In den Randpartien der Zerfallshöhle starke Bindegewebsentwicklung. Zwischen demselben Züge von polyedrischen, teilweise stark abgeplatteten, dunkelkernigen Zellen. Wo größere Zellkomplexe vorhanden, tritt eine Palisadenstellung der dunkleren Zellen an der Peripherie zutage. Stellenweise sieht man noch Alveolen, die jedoch von einem Faserepithel ausgekleidet sind. Das Bindegewebe z. T. hyalin degeneriert.

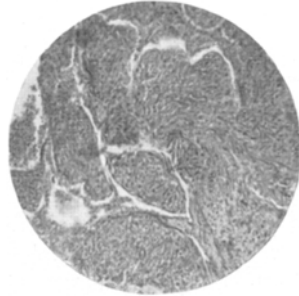


Abb. 20. Ok. 4,7; Obj. 10 (Phoku).

Stellenweise treten im Tumoraufbau größere Pflasterepithelien mit dunklen Riesenkernen mehr in den Vordergrund; sie sind besonders in den Nebennierenmetastasen entwickelt, jedoch sind auch die kleineren Zellen hier vertreten.

### *Zusammenfassung.*

Von den soeben beschriebenen 15 Krebsen zeigen die ersten 3, obgleich sehr vielgestaltig, eine deutliche Neigung zur Ausbildung von Zylinderzellen. Die nächsten 10 bestehen vorwiegend aus helleren runden bis ovalen Zellen, die wir den „Übergangszellen“ *Krompechers* zurechnen, während die Wucherungsschicht noch deutlich basal ist. Und schließlich ist in den beiden letzten Krebsen die Entwicklung über die runden „Übergangszellen“ hinaus bis zur Entstehung richtiger Pflasterepithelien mit großen chromatinreichen Kernen gediehen.

### *C. Kleinzellige sarkomähnliche.*

241/24. *Fall 30.* 53jähr. Mann.

*Sektion:* Stark abgemagert. Im linken Pleuraraum  $\frac{1}{2}$  Liter leicht getrübbten Exsudates; starke pleuritische Verwachsungen. Der linke Hauptbronchus von ins Lumen sich vorwölbenden Gewächsknoten stark komprimiert. Aorta ascendens und Arcus von weißlichen Krebsmassen ummauert. In den linken Oberlappen wachsen, vom Oberlappenbronchus ausgehend, baumartige Tumormassen hinein. Das Lungenparenchym hier stark ödematös. Der linke Unterlappen atelektatisch, mit hypostatisch-pneumonischen Bezirken; nur in seinem oberen Teil ein paar haselnußgroße Tumorknoten. Metastasen in der Leber, Lymphknoten, Rippen und Wirbelsäule. (Myelitis e compressione.)

*Mikroskopisch:* Der Krebs ist aus den eingangs mehrfach geschilderten Basalzellen zusammengesetzt, die stellenweise jedoch ganz „lymphocytenähnlich“ werden und nur aus einem dunklen Kerne bestehen. Wachstum hauptsächlich in den Lymphspalten, fast ohne jegliches Gerüst oder intraalveolär. Die Alveolen zeigen häufig kubischen Epithelbelag. In der Lebermetastase zeigt der Tumor ein deutliches Gerüst, und seine Zellen sind vorwiegend basal.

172/25. *Fall 31.* 46jähr. Mann, gestorben unter dem Bilde eines Tumor cerebri.

*Sektion:* Starke Abmagerung. In der rechten Hilusgegend ein hühnereigroßer speckiger Tumor, der mit dem Hauptbronchus in Verbindung steht. Pleuritische Schwarten. Metastasen in den Lymphknoten des Halses, Milz, linken Nebenniere und Corpus callosum.

*Mikroskopisch:* In der Lunge ist das Gewächs hauptsächlich aus kleinen runden dunkelkernigen Zellen zusammengesetzt, nur stellenweise auch länglichere Zellen vorhanden, in der Gehirnmetastase (Abb. 21) deutlich aus basalen Zellen bestehend mit peritheliomartiger Anordnung um Blutgefäße, sarkomähnlich.

19/15. *Fall 32.* 59jähr. Frau. Tumor pulmonis sin.

*Histologisch* besteht er aus kleinen dunkelkernigen etwas länglichen Zellen mit stark destruktivem Wachstum.

*Fall 33.* Sammlungspräparat von Prof. *Adelheim* aus Basel. 53jähr. Frau. Kleinzelliger dunkelkerniger Lungentumor mit teilweisen Übergängen zu spindeligen Elementen.

37/15. *Fall 34.* 66jähr. Frau.

*Sektion:* Im linken Unterlappen ein jauchiger faustgroßer Knoten. Metastasen in den Lymphdrüsen und der Pleura.

*Histologisch* ist der Krebs hauptsächlich kleinzellig-rundlich gebaut, jedoch auch mit Übergängen zu spindeligen Gebilden. Sämtliche Zellen sehr dunkelkernig. Wachstumsform in größeren Zügen, vorwiegend in den Lymphspalten. 318/21. Fall 35. 42jähr. Mann.

*Sektion:* Faustgroßer Knoten des rechten Hilus, die Trachea komprimierend und längs den Bronchien infiltrierend ins Lungengewebe wachsend. Metastasen in der Leber und den Lymphknoten.

*Histologisch:* Hauptsächlich klein-rundzellig mit dunklen Kernen, jedoch auch Übergänge zu polygonalen und spindeligen Zellen. Vorwiegend in den perivaskulären Lymphspalten wuchernd.

196/25. Fall 36. 50jähr. Mann; ca.  $\frac{1}{2}$  Jahr krank.

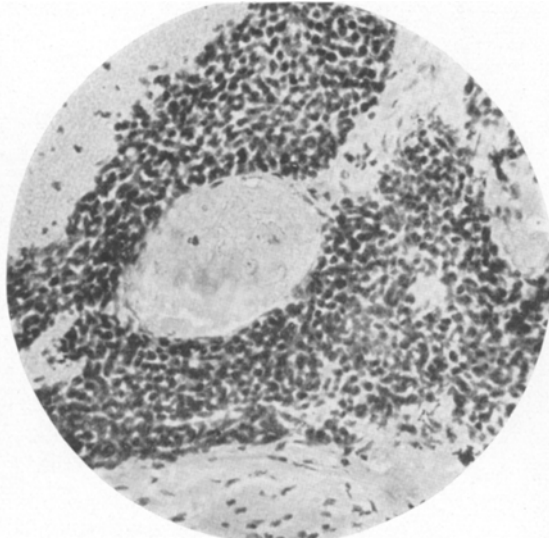


Abb. 21. Ok. 5; Obj. 40 (Zeiss).

*Sektion:* Starke Abmagerung. Rechte Lunge stark verwachsen, im Unterlappen eine gangränöse Höhle. Metastasen in der Leber, im Perikard, in der rechten Niere und Nebenniere und in verschiedenen Lymphknoten.

*Mikroskopisch:* Hauptsächlich kleinzellig, dunkelkernig, jedoch auch verschiedene Übergänge zu etwas größeren dunkelkernigen Zellen.

250/24. Fall 37. 53jähr. Mann. Vor 10 Jahren Grippe. Krank ca. 9 Monate mit Brustschmerzen.

*Sektion:* Starke Abmagerung. Beiderseits pleuritische Verwachsungen, links noch 200,0 ccm eines klaren Exsudates. Von beiden Lungenhilus infiltrieren das Lungenparenchym harte, baumförmig verzweigte, weißliche Gewächsmassen, den Bronchien folgend. Metastasen in der Leber, den Nieren und der Thyroidea.

*Mikroskopisch* handelt es sich um einen kleinzelligen schnellwachsenden dunkelkernigen Krebs mit zahlreichen Nekrosen, der gewöhnlich als „Alveolar“-krebs bezeichnet wird.

236/25. Fall 38. 53jähr. Mann.

*Sektion:* Abmagerung. Im rechten Unterlappen eine faustgroße Zerfallshöhle; die Bronchialverzweigungen von speckigen Tumormassen umsäumt. Auf der Pleura des Mittellappens eine Aussaat erbsengroßer flacher Knoten. Metastase in der Nebenniere.

*Mikroskopisch:* Sehr kleinzellig, dunkelkernig, ohne Stroma, rasch zerfallend.

37/15. Fall 29. *Sektionsprotokoll* fehlt.

*Mikroskopisch* handelt es sich um einen sehr kleinzelligen, dunkelkernigen, rasch wachsenden Tumor.

149/22. Fall 40. 64-jähr. Mann; ca. 10 Monate krank.

*Sektion:* Starke Abmagerung. Ikterus. Der linke Oberlappen hart, die Bronchien von weißlichen Tumormassen umgeben.

*Mikroskopisch* besteht der Tumor aus kleinen dunkelkernigen Zellen, die hauptsächlich in den Lymphspalten wuchern. In der Lebermetastase sind die Zellen länglicher, auch Palissadenstellung angedeutet. Gerüst kaum vorhanden.

219/23. Fall 41. 75-jähr. Mann; ca. 9 Monate krank. Klinisch: Tumor mediastini.

*Sektion:* Starke Abmagerung. Weißliche Stränge infiltrieren die rechte Lunge vom Hauptbronchus ausgehend. In der rechten Nebenniere eine Metastase.

*Histologisch* besteht die Neubildung aus kleinen dunklen rundlichen Zellen, die stellenweise länglicher werden und dann eine schwach angedeutete Palissadenstellung einnehmen. Gerüstwerk spärlich.

85/22. Fall 42. 52-jähr. Mann; seit 10 Monaten leidend. Im Sputum Tuberkelbacillen.

*Sektion:* Starke Abmagerung; rechte Lunge an der Spitze verwachsen. Im rechten Unterlappen eine gänseeigroße Zerfallshöhle; im Oberlappen, vom Bronchus ausgehend, reichlich erbsengroße speckige Tumorknoten. Metastasen in der Leber.

*Mikroskopisch:* ebenso wie der vorige Krebs gebaut, Gerüst sehr schwach entwickelt. Wucherung der bronchialen Schleimdrüsen und der Basalzellen ihrer Ausführungsgänge.

29/24. Fall 43. 50-jähr. Mann; vor 10 Jahren Pneumonie, jetzt  $\frac{1}{2}$  Jahr lungenleidend.

*Sektion:* Starke Abmagerung. Linke Lunge stark verwachsen, in der Pleura etwas klares Exsudat. Der Tumor infiltriert fast die ganze linke Lunge, die größtenteils gangränös zerfallen ist. Metastasen in verschiedenen Lymphknoten und den Nebennieren.

*Histologisch* besteht das Gewächs aus kleinen Rundzellen, die fast gar kein Protoplasma zeigen und mit einem dunklen Kern versehen sind, sehr lymphocytenähnlich. Reichlich Mitosen. Stroma im allgemeinen recht zart, capillarreich; jedoch stellenweise gequollen und hyalin entartet. Mitten im Tumor eine kleine Cyste mit kubischem Endothel. In seiner Umgebung sind sehr viel drüsenförmige Epithelregenerate vorhanden, die auch die Alveolen mit kubischem Epithel auskleiden; insbesondere zahlreich befinden sich diese kubischen Epithelien in der Nähe der hyalinen Bindegewebsstränge. Man gewinnt stellenweise den Eindruck, als ob diese Epithelwucherungen auch einen Teil des Gewächses bilden. Daß dem jedoch nicht so ist, kann man daraus ersehen, daß die kleinen dunklen Tumorzellen den kubischen Belag der Regenerate angreifen und zerstören.

### *Zusammenfassung.*

Den 14 Tumoren dieser Gruppe ist gemeinsam, daß sie vorwiegend aus auffallend kleinen dunklen lymphocytenähnlichen Zellen bestehen und meistens ein sehr schwaches Gerüst entwickeln. Man kann jedoch fast immer bei genauer Durchmusterung der Tumoren Stellen auffinden, wo die Zellen größer, länglicher werden und eine schwach angedeutete Palissadenstellung in der Peripherie einnehmen. Und wo solches aufzufinden im Ursprungsgewächs nicht gelingt, sieht man es dann in den

Metastasen besonders deutlich (vgl. Abb. 21). Wir gehen wohl nicht fehl, diese Gewächse auch den Basalzellencarcinomen zuzurechnen, nur haben wir es hier mit überstürzt gebildeten und daher noch nicht genügend ausgebildeten Gebilden zu tun.

Aus den mitgeteilten Beschreibungen unserer Lungentumoren geht hervor, daß wir vollkommen differenzierte Lungenkrebse in nur sehr geringer Anzahl beobachten konnten, unter 43 Carcinomen 1 Schleimkrebs und 7 echte verhornende Pflasterepithelkrebse. Die überwiegende Mehrzahl unserer Carcinome müssen wir den Basalzellkrebsen zuzählen, wobei wir 3 Gruppen unterscheiden:

1. vorwiegend aus Basalzellen bestehend (Nr. 9—14),
2. gemischtzellige Übergangskrebse mit Tendenz zu Zylinder- oder Stachelzellbildung (Nr. 15—29),
3. kleinzellige, an Sarkome erinnernde, aus überstürzt gebildeten Basalzellen bestehend (Nr. 30—43).

Zur ersten Gruppe gehören insbesondere Gewächse, in denen man, trotz ihres destruktiven Wachstums, doch noch öfters die eingangs erwähnte Architektonik *Krompechers* unterscheiden kann: die größeren faserigen Basalzellen stellen sich an der Peripherie der vordringenden Krebszapfen palissadenförmig auf; auch Rosettenformen werden beobachtet; oder es entstehen andererseits röhrenförmige Bildungen, oder schließlich ein adenoides Basalzellengeflecht. In den meisten Gesichtsfeldern ähneln sich die Zellen sehr und sind im Durchschnitt 8—10  $\mu$  groß und protoplasmaarm, dunkel gefärbt mit chromatinreichen, etwas eckigen Kernen, ohne sichtbare Kernkörperchen. Eine Bildung von Schichtungskugeln wird selten beobachtet. Das Stroma ist häufig sehr reichlich entwickelt, auch hyaline Entartung nicht selten. Falls die Gefäße stark entwickelt, so ist auch eine peritheliomartige Anordnung der Basalzellen häufig sichtbar.

Bei genauerer Durchmusterung der Neubildungen findet man auch tumorfreie Bronchien, in denen die Basalzellschicht sehr deutlich hervortritt, und eine gewisse Unruhe dieser Elemente sich bemerkbar macht, auch ist die Bronchialschleimhaut stellenweise mehrschichtig. Schließlich kann man in der Nähe der Tumoren auch nicht selten drüsenähnliche Wucherungen der kleinsten Bronchien und Alveolen beobachten.

Die Deutlichkeit der Architektonik dieser Basalzellencarcinome wird allerdings durch den komplizierten Bau der Lunge stark beeinträchtigt und verwischt: man kann sie noch am besten in den Bezirken wahrnehmen, wo der Krebs noch das Lungengerüst nicht angreift, oder andererseits an den Stellen, wo das Stroma der Geschwulst stark entwickelt ist und daher sich scharf gegen den epithelialen Geschwulstbestandteil abhebt. Da jedoch solches, durch das infiltrative Wachstum verdeckt,

nur verhältnismäßig selten zu beobachten ist, müssen wir durch Vergleiche der verschiedensten Stellen die Entwicklung des Krebses rekonstruieren. Da der Lungenkrebs, dank seiner verborgenen Lage im Innern des Körpers und seiner Unzugänglichkeit einem chirurgischen Eingriff gegenüber, Zeit hat sich auszutoben, und erst in seiner vollsten Entwicklungsreife zur histologischen Untersuchung kommt, so ist es begreiflich, daß wir hier nicht über eine Serie von verschiedensten Entwicklungsstadien verfügen, wie wir solche jederzeit mit Leichtigkeit bei den Haut- oder Drüsenkrebsen erhalten können. (Vor einiger Zeit konnten wir in einer exstirpierten Halsdrüse Metastasen eines typischen Basalzellencarcinoms feststellen und zögerten keinen Augenblick, dieselbe als von einem klinisch und röntgenologisch ziemlich sicher festgestellten primären Lungenkrebs abstammend zu bezeichnen.)

Den primären Entstehungsort verlegen wir bei ausgesprochenem Basalzellenkrebs in einen Bronchus größeren bis mittleren Kalibers, und nur bei den ganz kleinzelligen Formen müssen wir die Möglichkeit seiner Entstehung eventuell auch multizentrisch in den Bronchiolen oder Alveolen zugeben, obgleich uns Beweise dafür fehlen. Die weitere Entwicklung scheint in der Mehrzahl der Fälle zuerst endobronchial fortzuschreiten, wobei ein „infizierendes“ Wachstum des Krebses in der Wand allmählich zu einem Übergreifen auf die Wandung der kleineren Bronchiolen und Alveolen führt. Diese sind dann entweder mit einem mehrschichtigen Basalzellenepithel ausgestattet (Fall 9 und 25) oder tragen einen einreihigen Besatz von großen ein- oder mehrkernigen Zellen mit großen dunklen Kernen von abenteuerlicher Form (Fall 5). Fast ebenso häufig scheint jedoch auch das Weiterwuchern des Krebses im Bronchiallumen, in der Art einer Pneumonia carcinomatosa, auch durch die *Cohns*chen Stigmen, vor sich zu gehen, ohne daß das stark zusammengedrückte Epithel der feineren Atmungswege in Mitleidenchaft gezogen wird (man sieht es als feinen flachen Belag die Atmungswege auskleiden). Man kann häufig aus den Bronchialverzweigungen baumartige verästelte Pfröpfe herausziehen, die jedoch nicht aus Fibrin bestehen, sondern aus Tumorzellen zusammengesetzt sind.

Bald gesellt sich natürlich ein Durchwuchern des Tumors durch die Bronchialschleimhaut und ein Einbruch in die Lymphspalten hinzu, wodurch das histologische Bild an Übersichtlichkeit weiter verliert und das destruktive Wachstum mit Zellzerfall in den Vordergrund tritt. Dieses Verhalten haben wir bei allen unseren histologisch untersuchten Tumoren wahrnehmen können, weshalb wir es ablehnen müssen, über eine mehr oder weniger ausgeprägte Gut- bzw. Bösartigkeit der Basalzelltumoren der Lunge irgendwelche Folgerungen zu ziehen (auch die mir zur Verfügung stehenden klinischen Angaben lassen keine Schlußfolgerung auf diesem Gebiet zu), wie solches *Krompecher* für die

Basalzellenkrebs der Haut tut. Allerdings nimmt er hinsichtlich der Basalzellenkrebs drüsiger Organe eine abweichende Stellung ein. Jedenfalls müssen wir unseren Lungengewächsen eine unbedingte Bösartigkeit zusprechen und können nicht auf kleine Unterschiede im zeitlichen Verlauf der Erkrankung hin zwischen den einzelnen Formen irgendeine Unterschiede aufdecken. Ebenso lehnen wir es ab, eine Bösartigkeitsdiagnose auf Grund von abweichenden Kernteilungen in den Krebszellen nach amerikanischem Muster zu stellen, da nach den obigen Befunden *Borsts* sogar ein infiltratives canceroides Wachstum nicht immer für Malignität beweisend ist. Wenn man jedoch genauer diese Basalzellencarcinome durchmustert, kann man in jedem von ihnen Bezirke von „Übergangszellen“ finden. Es sind das meistens größere ovale, viel hellere Zellen mit hellem Kerne. Andere Krebsbezirke zeigen eine weitere Differenzierung zu großen Pflasterepithelien mit unförmigen bizarren Kernen und enthalten im Protoplasma Vakuolen; auch eine Quellung des Protoplasmas ist gar nicht so selten sichtbar. Viel seltener konnten wir eine Differenzierung zu Cylinderzellen sehen. Wir beobachteten Krebse, die an der Stelle des primären Wachstums mehr oder weniger reinen Basalzellenaufbau zeigten, in den Metastasen dagegen vorwiegend aus diesen unförmigen Pflasterepithelien bestanden. Es will fast scheinen, als ob die aus dem Verbande losgelösten und unter andere Entwicklungsbedingungen und Einflüsse gestellten Krebszellen dadurch auch eine weitere Differenzierungsmöglichkeit erlangen und somit in den Metastasen höher organisierte Gewächse ausbilden, wie auf dem Mutterboden.

Wir haben jedoch Krebse gesehen, die in den Metastasen Basalzellen hatten, in den Orten der primären Entwicklung dagegen sehr kleinzellig gebildet waren. Auch hier möchten wir die typischen Basalzellen als höhere Differenzierung derselben Zellart ansehen und die kleinen, runden, dunkelkernigen, lymphoiden Zellen als überstürzt gebildete Basalzellen auffassen. Es muß jedoch unumwunden zugegeben werden, daß der histologische Aufbau dieser kleinzelligen Tumoren uns am meisten Schwierigkeiten in der Beurteilung bereitet hat, insbesondere die Frage: haben wir es mit einem Sarkom oder Carcinom zu tun? Auch die Gitterfaserfärbung und ihre Deutung nach den Gesichtspunkten *Ranke's*<sup>1)</sup>, *Hulisch's*<sup>2)</sup> und *Cohn's*<sup>3)</sup> ließ uns hier völlig im Stich, und nur nach langem Hin- und Herschwanken kamen wir zur Überzeugung — mehr subjektiv als objektiv — daß wir es hier hauptsächlich (vielleicht macht Fall 43 eine Ausnahme) mit kleinzelligen Krebsen (früher wohl als „Alveolar“-Krebse bezeichnet) zu tun haben.

<sup>1)</sup> Sitzungsber. d. Heidelberg. Akad. d. Wiss., Abt. B, 3. Abhandl. 1913.

<sup>2)</sup> Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 60.

<sup>3)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 259.

Das Unbefriedigende dieser diagnostischen Ratlosigkeit zwingt uns zum Schluß, noch das *Bindegewebe-Epithel*-Problem einer kritischen Betrachtung zu unterziehen.

Dieser Antagonismus wird schon von *Boll*<sup>1)</sup> bei der normalen Lungenentwicklung stark hervorgehoben, wenn er schreibt: „Jedes Organ ist das Resultat eines Kampfes der es zusammensetzenden Gewebe: jedes einzelne von ihnen wird durch die Entwicklung des anderen Gewebes in seiner Entwicklung bestimmt. Die Entwicklung der Lungen und anderer drüsiger Organe ist nichts anderes, als ein fortgesetzter Grenzkrieg zwischen Bindegewebe und Epithel. Alles Wachstum beruht auf Erzeugung histologischer Gegensätze; dasselbe gilt auch für das Entstehen der Geschwülste“.

Besonders intensiv hat sich mit diesem Gegensatz und einer physikalisch-chemischen Erklärung desselben in letzter Zeit *Bierich*<sup>2)</sup> befaßt im Anschluß an experimentelle Krebserzeugung durch Teer, Röntgenstrahlen und As. Es konnte ein pathologisches Höhenwachstum der Epithelien erzielt werden; die den Epithelien benachbarten geformten Bindegewebszellen sind in diesem Stadium stark vermehrt. Sobald jedoch der Krebs ins Bindegewebe einbricht, schwinden allmählich die elastischen Fasern, die Mastzellen und die übrigen Bindegewebszellen werden spärlich. In diesen Vorgängen erblickt *Bierich* eine physikalisch-chemische Strukturänderung der Gewebsbestandteile. Er stellt sich diese folgendermaßen vor: die wuchernden Epithelzellen spalten die Kohlehydratreserven des Organismus zu Milchsäure auf; diese diffundiert ins angrenzende Bindegewebe und wird zu Alkaliacetat gepuffert, wobei sie die kollagenen Fasern, unter Adsorption an die Strukturflächen, abbaut. Dieses tritt in Erscheinung durch Quellung und Auflösung des fasrigen Baus und durch Auftreten von Ca, Mg und Si enthaltenden und durch Resorcinfuchsinlösung nachweisbaren Hydrolyseprodukten. Mit dem Vordringen der Krebszellen wird die Reaktion alkalisch, und die Hydrolyseprodukte, die nur bei saurer Reaktion beständig, verschwinden.

Auch in der amerikanischen Literatur [*Yorstad*<sup>3)</sup>] wird diesen physikalisch-chemischen Fragen rege Beachtung geschenkt: die Hauptwirkung des Teeres bestehe in der Eigenschaft die Oberflächenspannung des Gewebssaftes zu erniedrigen. Nach *Bauer*<sup>4)</sup> und *Solowiew*<sup>5)</sup> ist im Serum von Carcinomkranken die Oberflächenspannung erniedrigt. Sämtlichen carcinombegünstigenden Faktoren ist eine Er-

<sup>1)</sup> Über die Entwicklung der Lunge. 1878.

<sup>2)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**, Heft 1. 1922; Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 36; Zeitschr. f. Krebsforsch. **18**; Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 47.

<sup>3)</sup> Journ. of cancer research **9**, 171—286. 1925.

<sup>4)</sup> Zeitschr. f. Krebsforsch. **20**. 1923.

<sup>5)</sup> Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**.



niedrigung der Oberflächenspannung gemeinsam z. B. Tributyrin [*Kagan*<sup>1)</sup>].

Aus obigen Ausführungen ersieht man, ein wie verwickeltes physikalisch-chemisches Problem hier zu lösen ist, zu dessen Erforschung uns scheinbar noch alle notwendigen Gerätschaften fehlen, weshalb es aussichtsreicher erscheinen will, die morphologischen Veränderungen zur Klärung dieses Vorganges heranzuziehen. Aber auch hier will es scheinen, stecken wir noch ganz in den Kinderschuhen. Vor ca. 10 Jahren war man allerdings so weit, eine grundsätzliche Scheidung von Epithel und Bindegewebe als feststehendes Axiom anzunehmen und somit alle postembryonalen Übergänge des einen Gewebes (bzw. aus ihm entstandener Gewächse) ins andere zu leugnen. Heute ist die Sache nicht mehr so einfach, seitdem diese Lehre von verschiedenen Seiten durch Beibringung neuer Tatsachen stark erschüttert worden ist. Hier sind zuerst von anatomischer Seite Zweifel über die strenge Scheidung zwischen Epithel und Bindegewebe laut geworden, und die Lehre von einem auch postembryonal vorhandenen und weit verbreiteten Zellsyncytium aufgestellt worden, jedoch haben wir ein logisch durchdachtes und konsequent durchgeführtes System des mesenchymalen Aufbaues und seiner Verbindungen mit dem Epithel erst *Hueck*<sup>2)</sup> zu verdanken. [Vgl. auch *Bayer*<sup>3)</sup>, woselbst eine Literaturzusammenstellung über dieses Thema.]

Seine Anschauung über den Aufbau des Mesenchyms faßt er in folgende Sätze zusammen: „Die genetische Grundlage der Binde-substanzen ist ein schwamm- oder netzartiges Syncytium. Alle Grundsubstanzen und die fibrillären Differenzierungsprodukte sind lediglich Umwandlungen bestimmter protoplasmatischer Grenzschichten an der Oberfläche dieses Syncytiums. Die Umbildung des syncytialen Mesenchymnetzes oder Schwammes besteht im wesentlichen in einer Auffüllung seiner Poren mit lebendem Gewebe.

Dieses kann geliefert werden:

a) Vom mesenchymalen Protoplasma selbst in Form fibrillär differenzierter Substanz: Retikuläres Bindegewebe.

b) Von Zellen, die aus dem syncytialen Verbande in die Poren verlagert werden: Glatte Muskulatur, Knorpel, Knochen.

c) Von Zellen, die sich völlig aus diesem Verband lösen und in die Poren abwandern: Blut- und Wanderzellen.

d) Von außen einwachsendes, epitheliales Gewebe, um das später das Mesenchym in Form von Basalmembranen, Gitterfasern oder dgl. eine Umhüllung bildet.

e) Endlich kann durch Schwund von Zwischenwänden und Kalibergleichmachung der Poren im Inneren des Mesenchyms ein Netz von Röhren entstehen: Bildung der Blutgefäße.

Die Festigkeit der Binde-substanzen ist in ihrer netzartigen Durchflechtung begründet. Die Binde-substanzen haben außer der rein mechanischen Aufgabe

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**.

<sup>2)</sup> Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **66**; Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 37.

<sup>3)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **251**.

eine zum mindesten ebenso wichtige Rolle für den gesamten Stoffwechsel. Allen Teilen der Bindesubstanzen kommt ein selbständiges Leben zu, dessen morphologische Äußerungen in den Fibrillen verhältnismäßig gering, in der Grundsubstanz schon deutlicher und am deutlichsten bei Regenerationen im kernhaltigen protoplasmatischen Anteile in Erscheinung treten.“

Von spezielleren, für unsere Fragestellung wichtigen, histologischen Angaben *Huecks* sei die autochthone Entstehung von Blutcapillaren auch postembryonal im mesenchymalen Gewebe, sowie die Möglichkeit, von Bindegewebsbildung aus Endothelsyncytien besonders hervorgehoben. Ebenso betrachtet *Hueck* die Basalmembran aus gleichen Teilen epithelialen und mesenchymalen Ursprunges entstanden. Dieselbe Frage wird auch von *Friboes*<sup>1)</sup> behandelt, und der histologische Aufbau des Deckepithels näher geschildert. Das Vorhandensein einer subepithelialen Basalmembran wird geleugnet, und das Deckepithel als ein aus zwei Keimblättern aufgebautes Organ geschildert: dem mit dem subepithelialen Bindegewebe ununterbrochen zusammenhängendem „Epithelfasergerüst“ (Bindegewebskonzellium) und dem epithelialen Protoplasten mit seinen Kernen (epitheliales Konzellium), die vollkommen ineinander verwoben sind. Diese Ausführungen passen vollkommen in den Rahmen der Anschauungen *Huecks*; wenn hingegen *Friboes* weiter in seiner Arbeit zwei embryologisch grundverschiedene Basalzellformen unterscheidet, so scheint uns solches die klaren Ansichten *Huecks* unnütz zu komplizieren und den Ausführungen *Friboes* nur Abbruch zu tun. Es sei nicht unerwähnt gelassen, daß in letzter Zeit, besonders von dermatologischer Seite [*Busacca*<sup>2)</sup> u. a.] die Anschauungen *Friboes* scharf bekämpft worden sind.

Auch *Borst*<sup>3)</sup> nimmt neuerdings an, daß das Stroma der Teercarcinoide aus den gewucherten Epithelien entstände, da die Grenze zwischen den Plattenepithelien sehr unscharf und alle Übergänge von Epithel zu Mesothelzellen vorhanden sind. Es wird ebenfalls die Möglichkeit angedeutet, daß die neugebildeten Gefäße aus mesenchymalen Syncytien nach embryonalem Typus, ohne Zusammenhang mit vorgebildeten Gefäßen, entstanden seien.

*Van Geldern*<sup>4)</sup> spritzte Hunden subcutan Paraffin ein und untersuchte histologisch in verschiedenen Abständen die Einspritzungsstellen. Es bildet sich um die Paraffinstückchen aus dem Bindegewebe ein regelrechter ein- bis mehrschichtiger Epithelbelag. Daraus zieht er den Schluß, daß Endothel- und Bindegewebszellen nicht grundverschiedene Gebilde sind. Ganz ähnliche Verhältnisse fand *Manasse*<sup>5)</sup> in 2 Fällen von traumatischen Gesichtscysten.

<sup>1)</sup> Dermatol. Zeitschr. **31**, Heft 2. 1920; **32**, Heft 1. 1921.

<sup>2)</sup> Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **141**.

<sup>3)</sup> Über die Entstehung des bindegewebigen Stromas in Teercarcinoiden. Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**.

<sup>4)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **257**.

<sup>5)</sup> Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **74**.

Auch das Vorkommen der öfters beschriebenen *Carcino-Sarkome* spricht sehr für einen Übergang des einen Gewebes in das andere. Es gelingt sogar experimentell hin und wieder bei Transplantationen, statt eines Carcinoms ein Sarkom zu erzeugen und umgekehrt, [*Yamagiva*<sup>1)</sup>, *Deelmann*<sup>2)</sup>, *Stricker*<sup>3)</sup>]. Bei Teerexperimenten sind in seltenen Fällen an Stelle des erwarteten Carcinoms Sarkome entstanden [*Löwenthal*<sup>4)</sup>]: Erzeugung von Sarkomen durch intraperitoneale Teeröleinspritzungen bei der Maus].

In diesem Zusammenhang sei noch auf die Ausführungen *Rickers*<sup>5)</sup> in seiner „Relationspathologie“ S. 287 über die Epitheliome (Mischgeschwülste) der Speicheldrüsen hingewiesen: „Das mehr oder minder vollständige Aufhören der Sekretion und rasches Wachstum in Form von indifferent gebauten Zellen, Folgen eines besonderen lebhaften und sich besonders weit von dem des Mutterbodens entfernenden Stoffwechsels, machen aus einer epithelialen Geschwulst ein „Sarkom“, so daß auch hier der Stoffwechsel die Struktur bestimmt und nicht die Herkunft der Geschwulstzellen.“

Auf die anderen interessanten relationspathologischen Gedankengänge *Rickers* kann hier nicht näher eingegangen werden; es sei nur noch kurz erwähnt, daß nach seinen Untersuchungen das wachsende Carcinom bei weiterem Vorrücken sein Stroma, in Form von neu entwickelten Capillaren, schon vorfindet. Somit handelt es sich hier nach *Albrecht*<sup>6)</sup> nicht um ein „Abwehrwachstum“, sondern um ein geordnetes Mitwachsen des Bindegewebes.

Aus dem oben Ausgeführten können wir für die Geschwulstentstehung nur ein *koordiniertes Wachstum beider Gewebsanteile* annehmen und müssen die meistens immer noch hervorgehobene exceptionelle Stellung des epithelialen Geschwulstbestandteiles bestreiten. Nach Störung der normalen Korrelation der Gewebsbestandteile entsteht ein bösartiges Wachstum, wobei den im „Knotenpunkt“ gelegenen Basalzellen eine hervorragende Rolle eingeräumt werden muß.

Besonders befruchtend auf diesem Gebiete sind die in letzter Zeit erzielten Erfolge der Gewebszüchter gewesen; es sei hier nur an die Arbeiten *Carrels*<sup>7)</sup>, *Lewis*<sup>8)</sup>, *Drew*<sup>9)</sup>, *Fischer*<sup>10)</sup>, *Rhoda Erdman*<sup>11)</sup>, *Chlopin*<sup>12)</sup> und *Champy*<sup>13)</sup> erinnert.

<sup>1)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **233**.

<sup>2)</sup> Zeitschr. f. Krebsforsch. **18**. 1909.

<sup>3)</sup> Arch. f. klin. Chir. **90**. 1909.

<sup>4)</sup> Klin. Wochenschr. 1925, Nr. 30.

<sup>5)</sup> Pathologie als Naturwissenschaft. Relationspathologie. Julius Springer 1924.

<sup>6)</sup> Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **1**. 1907.

<sup>7)</sup> Zitiert nach *R. Erdman*.

<sup>8)</sup> Journ. of exp. med. 1923, Heft 38.

<sup>9)</sup> Zitiert nach *R. Erdman*.

<sup>10)</sup> Journ. of exp. med. 1922, Heft 24.

<sup>11)</sup> Dtsch. med. Wochenschr. 1924.

<sup>12)</sup> Zitiert nach *R. Erdman*.

<sup>13)</sup> Arch. de zool. exp. et gén. 1915, S. 55.

Nachdem es *Fischer* aus der Iris gelungen war, eine Reinzüchtung von Epithelgewebe zu erzielen und solches schon früher *Carrel* für das Bindegewebe geglückt war, konnte *Ebeling*<sup>1)</sup> durch Mischung beider Anteile feststellen, daß das bis dahin strukturlose Wachstum aufhört und kleinen drüsenförmig angeordneten Zellhaufen Platz macht (ordnende, strukturbildende Fähigkeit des Bindegewebes).

Dasselbe konnte auch *Drew* konstatieren: Verpflanzt man nur dünne Epithelschichten ohne Bindegewebe, so tritt nur ein strukturloses, membranartiges Wachstum ein; sobald man jedoch auch das Bindegewebe mitverpflanzt, so entsteht eine dem betreffenden Organ eigentümliche Gewebsanordnung. Andererseits können nach *Levi* auch embryonale Muskelzellen, also mesenchymale Bestandteile, ein membranartiges syncytiales Wachstum zeigen. Somit scheint auch hier die strenge Scheidung zwischen Epithel und Bindegewebe zu schwinden, insbesondere wenn man die verschiedenen beobachteten, oft ganz epithelförmigen, Entwicklungsmöglichkeiten der Bindegewebszelle in Betracht zieht.

*Mitsuda*<sup>2)</sup> hat auch Explantationen von Lungengewebe auf Blutplasma vorgenommen und bis zum 15. Tage ein stellenweises Wachstum beobachten können. Eine Regeneration tritt vom 8. Tage in Form von soliden, jedoch auch stellenweise drüsenförmigen Epithelsprossen (dunkle Zellen mit hellen Kernen und reichlichen Mitosen) auf, wobei das mitwuchernde Bindegewebe einen hemmenden Einfluß auszuüben scheint. Stellenweise wird es von kubischem Epithel umwachsen.

Alle diese Ausführungen lassen erkennen, daß hier an Stelle althergebrachter, scheinbar gefestigter Tatsachen, über Nacht ein neues Ackerfeld für wissenschaftliche Forschung aufgerissen ist. Auf diesem Gebiete wird die experimentelle Gewächserzeugung, insbesondere die Teerkrebsforschung, sicherlich noch viele Früchte ernten. Auch wir haben uns zur Aufgabe gestellt, der Teerkrebsforschung in Zukunft weiter nachzugehen. Vorliegende Arbeit sollte durch Zusammenfassung und kritische Beurteilung des bisher in dieser Richtung auf dem Gebiete der Lungenpathologie Geleisteten und Beobachteten die Wege für weitere Forschung ebnen; demselben Zwecke galten auch die wenigen, von uns bisher angestellten, Versuche.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem Chef, Herrn Prof. Dr. med. *R. Adelheim*, für seine jederzeit freundliche Anteilnahme an dieser Arbeit meinen Dank auszusprechen.

#### *Zusammenfassung.*

Nach den neuesten Daten der Embryologie und pathologisch-anatomischer Forschungen besitzt die alveoläre Endknospe (Pneumomere) zuerst zweischichtiges und später einschichtiges zylindrisches bzw. kubisches Epithel, während in den Bronchien auch normaliter kleine basale Schaltzellen zwischen den Epithelien nachweisbar sind.

Diese beiden Stellen (Pneumomere und Basalzellen) sind als Keimzonen des Lungengewebes aufzufassen, von wo aus bei chronischen Reizzuständen verschiedenster Art unter Umständen eine Regeneration

<sup>1)</sup> Journ. of exp. med. 1922, Heft 36.

<sup>2)</sup> Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 242.

des Lungenparenchyms einsetzt. Diese entwickelt sich in Form von drüsenähnlichen, mit kubischem Epithel ausgekleideten Wucherungen der Alveolarsäckchen oder auch der wandständigen Alveolen der Bronchien. Hin und wieder entstehen dabei auch syncytiale Bildungen und Riesenzellen. Die Wucherungen der Basalzellen hingegen führen zum Ersatz des normalen zylindrischen Flimmerepithels der Bronchien durch ein mehrschichtiges Pflasterepithel, das zuweilen auch verhornen und auf benachbarte Alveolen übergreifen kann (Epidermisierung).

Gleichzeitig mit der Wucherung der Epithelien findet auch eine Bindegewebswucherung statt, die vielleicht sogar als Wachstumsreiz für die Epithelien aufzufassen ist.

Durch Einatmung zerstäubter (Toluol, Xylol) und verdunstender (Chlorpikrin, Teerdestillate) Flüssigkeiten gelingt es in einem Teil der Versuche bei der weißen Maus Wucherungen der bronchialen Basalzellen zu erzeugen, die zu einer Fältelung der Bronchialschleimhaut, Mehrschichtigkeit derselben und Verwischung der Grenzen zwischen mesenchymalen und epithelialen Elementen führen. Salzsäure und Dimethylsulfat scheinen zu diesem Zweck ungeeignet zu sein. Am besten gelingt jedoch solches beim Kaninchen durch intratracheale Teerdestillatöleinspritzungen und zwar beobachtet man bei längerer Versuchsdauer *sämtliche* oben geschilderte Regenerationsformen. Die Beteiligung des Mesenchyms an diesen Wucherungsprozessen ist stellenweise so stark, daß jegliche Grenzen zwischen epithelialen und mesenchymalen Elementen schwinden und man den Eindruck eines ganz atypischen Wachstums erhält.

Die von Möller bei weißen Ratten durch langdauernde Teerpinse- lungen in den Lungen erzeugten multiplen Knoten verhornenden Epithels werden, in Ermangelung von Metastasen, entsprechend der eigenen Beobachtung bei der weißen Maus nach Toluolinhalationen, als Epidermisierungsbezirke aufgefaßt, jedoch wird der Überzeugung Ausdruck verliehen, daß es künftig auch gelingen dürfte, auf diese Weise einwandfreie primäre Lungenkrebsse zu erzeugen.

An der Hand 43 histologisch näher untersuchter primärer Lungengewächse wird der Beweis geführt, daß ausdifferenzierte Gewächse relativ selten sind, das Hauptkontigent hingegen nichtdifferenzierte Krebsse bilden, von denen 3 Gruppen unterschieden werden:

- 1) vorwiegend aus Basalzellen bestehende,
- 2) gemischtzellige „Übergangskrebsse“ mit Neigung zu Cylinder- oder Stachelzellbildung,
- 3) Kleinzellige, an Sarkome erinnernde, aus überstürzt gebildeten Basalzellen bestehende Krebsse.

Es muß daher für die Genese der primären Lungentumoren den im „Knotenpunkt“ stehenden Basalzellen eine hervorragende Rolle

eingräumt werden. Die Theorie von der beherrschenden Bedeutung des epithelialen Bestandteils bei der Entstehung von Carcinomen scheint durch verschiedene neuere Untersuchungen, nicht zuletzt auch durch die Gewebszüchtungen, stark erschüttert zu sein.

Alle in dieser Arbeit angeführten Mikrophotogramme sind von mir im pathologisch-anatomischen Institut der Lettländischen Universität aufgenommen worden — und zwar die größeren mit einem gewöhnlichen Zeiss-mikrophotographischen Apparat, die kleineren mit einem Zeiss-„Phoku“-Apparat, unter Benutzung von apochromatischen Objektiven.

#### Abkürzungen:

Cbl. f. Path. = Centralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. — Ztschr. = Zeitschrift. — Zgl. Beitr. = Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie, begründet von E. Ziegler. — V. A. = Virchows Archiv für Pathologie und pathologische Anatomie. — M. m. W. = Münchener medizinische Wochenschrift. — D. m. W. = Deutsche medizinische Wochenschrift. — W. kl. W. = Wiener klinische Wochenschrift. — Kl. W. = Klinische Wochenschrift.

#### Literaturverzeichnis.

Adelheim, V. A. **236**. — Albrecht, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **1**. 1907. — Alth, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **30**. 1924. — Arnheim, V. A. **154**. — Arnold, V. A. **39**, 80. — Askanazy, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte **49**. 1919. — Baltisberger, Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 1: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1921. — Barth und Fischer, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **6**. 1910. — Bauer, Zeitschr. f. Krebsforsch. **20**. 1923. — Bayer, V. A. **251**. — Bayreuther, V. A. **250**. — Beck, V. A. **196**. — Beitzke, Aschoffs Lehrbuch der pathologischen Anatomie. — Benda, Dtsch. mm. W. 1914, Nr. 38. — Bender, Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 1: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **75**. 1925. — Berblinger, Kl. W. 1925, Nr. 19. — Bierich, Zeitschr. f. Krebsforsch. **18**. 1921; Dermatol. Wochenschr. **75**. 1922; Kl. W. 1924, Nr. 47; M. m. W. 1923, Nr. 36. — Bittmann, Zeitschr. f. Krebsforsch. **22**, Heft 3. — Blumenthal, Zeitschr. f. Krebsforsch. **20**, 22. — Boecker, V. A. **202**. — Böhme, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **33**, Heft 1; Kl. W. 1924, Nr. 42. — Borst, Geschwülste. Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**; Aschoffs Lehrbuch der pathologischen Anatomie. V. Aufl. — Brack, V. A. **259**. — Brandt, Latv. ārstu žurnāls 1924, Heft 6/7; Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **39**. — Briese, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **23**. 1920. — Brock, Med. Klinik 1924, Nr. 42. — Broman, Verhandl. d. anat. Ges. Heidelberg April 1923. — Brose, Nowiny Lekarskie Nr. 34. — Buchmann, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **8**, Heft 2. 1911. — Burkhardt und Müller, Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **130**. — Burkhardt, M. m. W. 1922, Nr. 38; 1925, Nr. 30; Arch. f. klin. Chir. **108**, Heft 3. 1917. — Buschke und Langer, Ztschr. f. Krebsforsch. **21**. — Busacca, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **141**. 1922. — Carell, Journ. of the Americ. med. assoc. **84**, Heft 3 u. a. Orts. — Carleton, Journ. of hyg. **12**. 1924. — Champy, Arch. de zool. exp. et gén. 1915, S. 55. — Christeller, Cbl. f. Path. **30**, Heft 18. 1920. — Cohn, V. A. **259**. — Dawydowsky, Cbl. f. Path. **35**, Heft 11/12. — Deelmann, Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. 1920; Zeitschr. f. Krebsforsch. **18**. 1922. — Deist, Kl. W. **48**. 1924. — De la Croix, Arch. f. mikroskop. Anat. **22**. 1883. — Dreifuss und Bloch, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **140**. 1922. — Dürck, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **58**. 1897. — Duschel, Cbl. f. Path. **38**. — Ebeling, Journ. of exp. med. 1922, S. 36. — Eber, Klinge und Wacker, Zeitschr. f. Krebsforsch. **22**, Heft 4. — Edens, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **81**. — Eismayer, Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**. — Engel, Zeitschr. f. Krebsforsch. **19**. 1923. — Ernst, Zgl. Beitr. **20**. — Erdman, Rhoda, D. m. W. 1924, Heft 33. — Feller, V. A. **236**. —

- Feyrter*, V. A. **255**. — *Fischer*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **27**. 1922; Journ. of exp. med. **24**. 1922. — *Flemming*, V. A. **52**. — *Flury*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **13**. — *Fölger*, Lubarsch-Ostertag Ergebn. 1917. — *Fraenkel*, Wien. kl. W. 1913, Nr. 15; D. m. W. 1911, S. 531. — *Franke*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **52**. — *Frankenhäuser*, Inaug.-Diss. Dorpat 1879. Untersuchungen über den Bau der Tracheobronchialschleimhaut. — *Friboes*, Dermatol. Zeitschr. **31**, Heft 2; **32**, Heft 1. — *Friedländer*, V. A. **68**. — *Galdi*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **75**. 1903. — *van Geldern*, V. A. **257**. — *Gey*, V. A. **255**. — *Giegler*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **144**. — *Glinsky*, W. m. W. **6**, 25. 1915. — *Goldstein*, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **31**, Heft 5/6. — *Goldzieher*, Zgl. Beitr. 1918, Nr. 64. — Cbl. f. Path. 1918, Nr. 18. *Göppert*, Hertwigs Handbuch der Entwicklungsgeschichte. 1906. — *Gruber*, Zgl. Beitr. Nr. 59. — *Groll*, V. A. **231**. — *Grütz*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**. 1912. — *Gye and Bernard*, New Research into the Origin of Cancer. „Lancet“ July 1925. — *Haaland*, Ann. de l'inst. Pasteur **19**. 1903. — *Halberstädter*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **19**. — *von Hampeln*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **36**. 1922. — *Hart*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **79**. 1904; Zeitschr. f. Krebsforsch. **4**. 1906; V. A. **193**. 1908. — *Hartmann*, D. m. W. 1925, Nr. 22. — *Härtling*, Eulenberg's Vierteljahresschr. f. gerichtl. Med. **31**. — *Heilmann*, V. A. **255**. — *Heitmann*, Cbl. f. Path. **28**. 1917. — *Heller*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **36**. 1885. — *Henkel*, Cbl. f. Path. **34**, Nr. 20. — *Hecht*, Zgl. Beitr. 1910, Nr. 48, S. 263. — *Herxheimer*, Zgl. Beitr. Nr. 41. — *Hesse*, Arch. d. Heilkunde **19**. 1878. — *Heubner*, Dtsch. Zeitschr. f. d. ges. gerichtl. Med. **4**, Heft 1. 1924; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **10**, Heft 5/6, S. 104. — *Hoffmann*, *Schreus* und *Zurhelle*, D. m. W. 1923, Heft 20. — *Hondo*, Cbl. f. Path. 1904. — *Hübschmann*, Zgl. Beitr. 1917, Nr. 63. — *Hueck*, Zgl. Beitr. Nr. 66, M. m. W. **37**. 1922. — *Hulisch*, Zgl. Beitr. Nr. 60. — *Hüter*, Zgl. Beitr. Nr. 59. — *Ickert*, D. m. W. 1924, Heft 50. — *Joannowicz*, Zgl. Beitr. 1911, Nr. 52; Kl. W. 1923, Heft 51. — *Jaffe*, Cbl. f. Path. **31**, Heft 3. 1907. — *Jahrmärker* und *Toldt*, Keibel und Mall, Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Bd. II. — *Jarisch*, W. kl. W. **28**. 1918. — *Joest*, Spezielle Pathologie der Haustiere. 1924. — *Jordan*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **19**. 1922. — *Jores*, Cbl. f. Path. **33**. — *Kagan*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**. — *Kaufmann*, Lehrbuch der pathologischen Anatomie. VII. Aufl. — *Kawamura*, V. A. **203**. 1911. — *Kennaway*, Brit. med. journ. July 4. 1925. — *Kimura*, Les Néoplasmes 1923, Nr. 6. — *Kikuth*, V. A. **255**, Heft 1/2. — *Kirch*, Cbl. f. Path. 1917, Nr. 22. — *Kitain*, V. A. **238**. — *Kitamura*, V. A. **190**. 1907. — *Kölsch*, M. m. W. **22**. 1924. — *Konschegg*, V. A. **259**. 1926. — *Koopmann*, V. A. **253**. — *Koritzky*, Russ. pathol. Ges. Moskau, 3. II. 1922. — *Kretschmer*, Über das primäre Bronchial- und Lungencarcinom. Inaug.-Diss. Leipzig 1904. — *Kromeyer*, V. A. **117**, 452. 1889. — *Krompecher*, Der Basalzellenkrebs. Jena: Fischer 1903; Zgl. Beitr. Nr. 28, 44, 62, 64, 65, 70, 73; V. A. **250**, **257**; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **126**; Zeitschr. f. Krebsforsch. **12**, **19**, **22**. — *Krotkin*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**. — *Küttner*, V. A. **66**. — *Lasche*, Intrathorakische Geschwülste. Kristiania 1921. — *Lange*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **70**. — *Laqueur* und *Magnus*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **13**. — *Lewis*, Journ. of exp. med. **38**. 1923. — *Linart*, Cbl. f. Path. **34**, Nr. 8. — *Linser*, V. A. **157**. — *Lipschütz*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**; W. kl. W. **23**. 1923; **49**. 1924; Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **147**. 1924. — *Livingood*, Bull. of the Johns Hopkins hosp. **7**. — *Loeschke*, Zgl. Beitr. **49**. — *Loeb*, Cpt. des rend. des séances de la soc. biol. **89**. 1923. — *Loroy*, Kl. W. **39**. 1925. — *Löwenstein*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **4**. 1910. — *Löwenthal*, Kl. W. 1925, Nr. 30. — *Ludewig* und *Lorenser*, Strahlentherapie **17**. 1924. — *Lund*, Berlin. tierärztl. Wochenschr. 1924, Heft 18. — *Mac Coy*, Journ. of med. research **21**, 61909. — *Mac Kenzie*, V. A. **190**. — *Manasse*, Zgl. Beitr. **74**. — *Marchand*, Aus d. Pathol. Institut d. Universität Leipzig 1900—1906.

- *Marchesani*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 1924, Nr. 30. — *Margolin*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**. — *Maude und Stöhr*, W. kl. W. **50**. 1924. — *Meltzer*, Journ. of exp. med. **15**. 1922. — *Menetrier*, Bull. de l'assoc. franc. pour l'étude du cancer **13**, Heft 8. — *Mertens*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **20** und **21**. — *Meyenburg*, Cbl. f. Path. **30**. 1920. — *Meyer*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 1922, Nr. 27. — *Meyer, R.*, Arch. f. Gynäkol. **114**. 1921. — *Miller*, Zgl. Beitr. 1924, Nr. 72. — *Möller*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **19**. 1923. — *Mitsuda*, V. A. **242**. — *Murray*, Third scient. Rep. of the Imp. Cancer Fund. 1908. — *Muus*, V. A. **176**. — *Möller-Paul*, Acta pathol. e. microbiol. scandinav. **1**, Heft 4. 1924. — *Narath*, Der Bronchialbaum der Säugetiere und des Menschen. Stuttgart 1901. — *Nather*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **19**. 1922. — *Nieberle*, Joests spezielle pathologische Anatomie der Haustiere. 1924. — *Nissen*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **179**, Heft 3/4. — *Opitz*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **22**. — *Otten*, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **15**. — *Oudendahl*, V. A. **244**. — *Paessler*, V. A. **145**. 1896. — *Paukul*, Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk. **39**. 1913. — *Peiser*, Monatsschr. f. Kinderheilk. **8**. Nr. 10. 1910. — *Peller*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **22**, Heft 4. — *Perone*, Arbeiten a. d. pathol. Institut zu Berlin 1906. — *Podkomorsky*, Inaug.-Diss. Berlin 1918. Über maligne Lungenneubildung. — *Ponjick*, V. A. **50**. 1870. — *Ranke*, Sitzungsber. d. Heidelb. Akad. d. Wiss., Abt. B. **3**. Abhandl. 1913. — *Ricker*, Pathologie als Naturwissenschaft. (Relationspathologie, Julius Springer 1924.) — *Ribbert*, Handbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Kindesalters. 1913. — *Roesch*, V. A. **245**. 1925. — *Ronvillos et Delater*, Ann. d'anat. pathol. méd.-chir. 1924, Heft 5. — *Sandoz*, Zgl. Beitr. Nr. 41. — *Sauerbruch*, Kl. W. 1925, Nr. 39; Handbuch der Thoraxchirurgie. — *Saupe*, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **31**; XIV. Röntgenologenkongreß. — *Schamonie*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**. — *Schereschevsky*, Journ. of the Americ. med. assoc. **85**, Nr. 16. 1925. — *Schlagenhauser*, Cbl. f. Path. **29**, Nr. 17. 1918. — *Schmidtmann*, V. A. **228**. 1920. — *Schmorl*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges., 19. Tagung. — *Schridde*, Die ortsfremden Epithelgewebe des Menschen. G. Fischer 1909. — *Schultze*, Strickers Handbuch der Lehre von den Geweben des Menschen und der Tiere. 1871. — *Schwalbe*, V. A. **149**. — *Seyfarth*, D. m. W. 1924, Nr. 44. — *Siegmund*, V. A. **191**. 1908; **236**. 1922. — *Sihle*, Verhandl. des I. All-Lettischen Ärztekongresses, Septbr. 1925. — *Silberberg*, V. A. **232**. — *Sleye, Holms und Wells*, Journ. of med. research **30**. 1914. — *Sokolowsky*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **35**. 1917. — *Solowiew*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **21**. — *Stachelin*, Jahresk. f. ärztl. Fortbild. **2**, 33. 1919. — *Stahr*, Cbl. f. Path. 1915, Nr. 26; Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges., 19. Tagung; Zeitschr. f. Krebsforsch. **22**, Heft 5; Zgl. Beitr. **61**. 1916. — *Steinhaus*, Zgl. Beitr. Nr. 29. — *Sternberg*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **20**. 1923. — *Stricker*, Arch. f. klin. Chir. **90**. 1909. — *Stoeckenius*, Kl. W. 1925, Nr. 1. — *Stoerk*, W. kl. W. 1897, Nr. 2. — *v. Sussdorf*, Eilenberger, Handbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haustiere. 1911. — *Szöllösy*, V. A. **224**. 1917. — *Teutschländer*, D. m. W. 1924, Nr. 31; Cbl. f. Path. **18**. 1918; **30**. 1919; **16**. 1920; Zeitschr. f. Krebsforsch. **20**. 1923; Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges., 19. Tagung. — *Thorel*, Zgl. Beitr. Nr. 20. — *Tyzzar*, Journ. of med. research **17**. — *Uhlig*, V. A. **230**. 1921. — *Veiel*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **148**. — *Versé*, Mitt. a. d. Leipziger Pathol. Institut 1908, Heft 5. — *Waterman*, Kl. W. **8**. 1925. — *Weichselbaum*, V. A. **85**. — *Weil*, V. A. **24**; Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **19**. — *Weill*, V. A. **255**. — *Wolf*, V. A. **228**. — *Wolff*, Fortschr. d. Med. **13**. 1893. — *Wollmann*, Inaug.-Diss. Freiburg 1891. — *Wood*, Journ. of the Americ. med. Assoc. **89**. — *Wooley*, Journ. of med. research **21**. 1909. — *Yamagiva*, V. A. **233**. — *Yorstad*, Journ. of cancer research **9**, 171—286. 1925. — *Zahn*, V., V. A. **143**. — *Zeitlin*, Moskauer Röntg.-Verein, Sitzung vom 23. I. 1923. — *Ziegler*, Lehrbuch der pathologischen Anatomie.