

Eine seltene Geschwulst des Blinddarms bei einer Impfmaus. Ein weiterer Beitrag zur Morphogenese¹.

Von
L. Heidenhain, Worms.

Mit 14 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. Mai 1929.)

Die oben genannte Maus, Sa 509 beziffert, ist eine von 10 Mäusen, welcher mit dünner Frischbreiaufschwemmung eines kleinen Stückchens des sicher angeborenen myelogenen Riesenzellensarkomes eines Säuglings in die Oberschenkelmuskulatur geimpft wurden². Sechs von diesen 10 Tieren erkrankten an Krebsgeschwülsten. Versuch ist abgelaufen.

Tier Sa 509 wies bei der Sektion auf ein Carcinoma coli pelvini (Plattenepithel — fast sichere Metaplasie), Carcinoma uteri, Carcinoma pylori, Sarcoma gland. lymph. in regione pancreatis, Carcinoma ilei und Doppelcarcinom im Coecum. Nur die letzten drei sollen an dieser Stelle beschrieben werden.

Abb. 1 zeigt bei schwacher Vergrößerung Coecum mit einem Stück des Ileum. In dem Winkel zwischen beiden liegt ein nicht krebsiger Lymphknoten. Die eine Wand des *Ileum* ist stark verdickt und zeigt in der Submucosa Lücken. An dieser Stelle besteht ein Krebs. Das Coecum ist der Struktur nach in ungleiche Hälften geteilt. In der einen finden sich niedrige, plumpe polypöse Bildungen, wie man sie auch im Magen der gesunden Maus nicht selten sieht. Dieser Teil weist mikroskopisch normale schlauchförmige Drüsen auf. Die andere Hälfte ist erfüllt von gewaltigen Zottenpolypen, die sich baumartig verzweigen, und von dichten Massen geronnenen Schleimes, geronnen durch Wirkung der Fixierung. *Die Polypen tragen durchweg Plattenepithel*³.

Abb. 2 zeigt das *Carcinoma ilei*. Die Muscularis mucosae ist deutlich erkennbar. Sie ist durchbrochen. Der Krebs reicht bis auf die Muskulatur der Darmwand.

Vom Blinddarm ist zuvörderst zu bemerken, daß die Grenzen zwischen Zylinderepithel und Plattenepithel durchaus scharf sind. Es

¹ Ein Colocarcinom mit Bildung von Knorpel und Osteoid. Z. Krebsforschg 28, H. 1, 28 — Über 2 Uteruscarcinome bei weißen Mäusen. Ebenda 28, H. 2, 174.

² Über das Problem der bösartigen Geschwülste, S. 130.

³ Bei den nun folgenden Bildern bitte ich auf den Maßstab der Abbildung zu achten. Er beträgt 5, 10 und 16 μ in natura auf den Millimeter der Abbildung.

finden sich keine Zellformen, die man als Übergangsformen zwischen beiden Epithelarten auffassen könnte. Von Bedeutung sind zunächst die Plattenepithel tragenden zottigen Polypen und die von ihnen ausgehende Schleimbildung. Die Polypen führen hier und da ein derberes, meist ein dünnes oder dünnstes Gerüst von Bindegewebe. Vielfach



Abb. 1. Coecum mit Ileum. $\frac{11}{1}$.

wachsen die Enden der Epithelpapillen frei, ohne nennenswertes Stützgewebe, in die Lichtung des Darmrohres hinein.

Abb. 3 gibt das Bild zweier solcher Endpapillen, eine rechts, welche die Form eines T mit kurzem senkrechten Teil hat. Ihren Grundstock

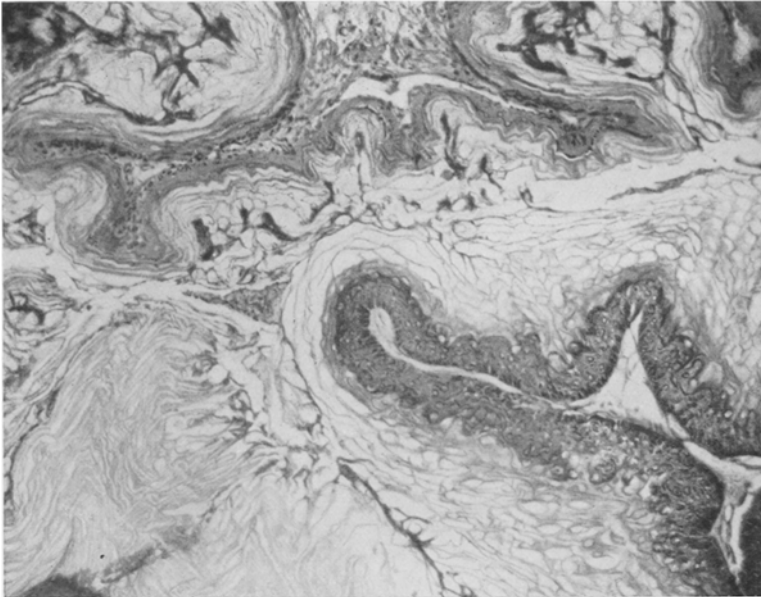


Abb. 3. Coecum. 10 μ .

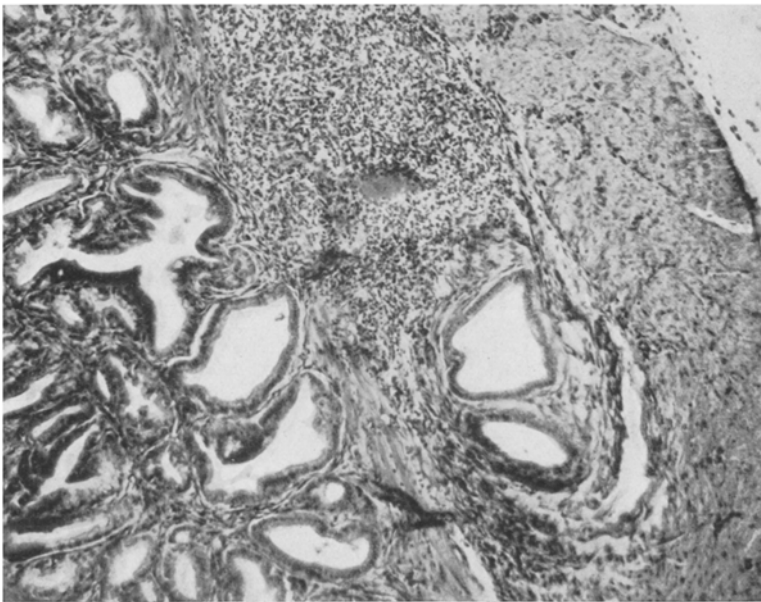


Abb. 2. Carcin. ilei. 10 μ .

bildet jüngstes mesenchymales Gewebe. Die Papille links enthält im Inneren nur vereinzelte Fasern. Der Zwischenraum zwischen beiden ist völlig mit Schleim ausgefüllt. Die unregelmäßig geformten schwarzen Stellen in ihm sind dichtere, geronnene Schleimmassen, die sich mit Hämatoxylin ganz dunkel färbten. Es fällt namentlich links auf, daß der Schleim in Nähe der Epitheloberfläche Netzform zeigt, während er in weiterer Entfernung dicht aneinanderliegende Fäden bildet.



Abb. 4. Coecum. 10 μ .

Abb. 4 ist die einer breiteren Endpapille, wie man solche in Menge findet. Hier ist nun sehr deutlich, was man allenthalben findet, daß nämlich stützendes Stroma kaum vorhanden und vor allem Blutgefäße fehlen. Die drei geschlossenen elliptischen Hohlräume im Innern der Papille sind mit Sicherheit keine Blutgefäße. Auf allen Bildern, die ich je zu diesem Fragenkomplex gab, sind Blutgefäße deutlich durch die Blutkörperchen in ihnen zu erkennen. Diese kleinsten geschlossenen

Räume, wie die großen, weiten, leeren Räume, in denen sie liegen, mögen ernährende Flüssigkeit — Lymphe — geführt haben.

Abb. 5 zeigt, was nach Bild 4 schon zu vermuten war, daß das Plattenepithel verschleimt. Die Grundlage des Epithels bilden stäbchenförmige Zellen. Auf sie folgt ein Symplasma mit runden Kernen. Weiter nach der Oberfläche hin sieht man Karyorrhesis und Karyolyse. Dann verschwinden die Kerne ganz und der Rest von Protoplasma löst sich in Schleim auf.

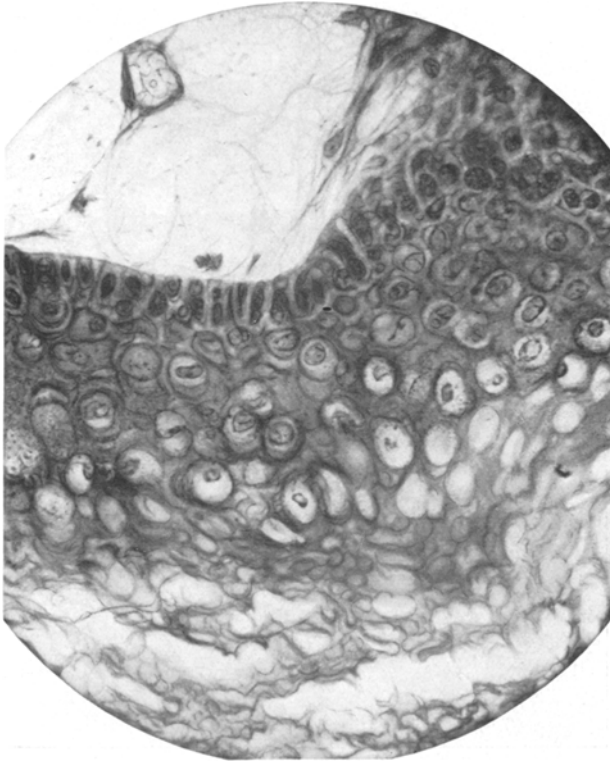


Abb. 5. Coecum. $2\frac{1}{2}\mu$.

Die Verschleimung des Plattenepithels gibt zu denken. Sollte sie nicht doch darauf hindeuten, daß dies Plattenepithel durch Metaplasie aus schleimbildenden Zylinderzellen des Darmes entstanden ist, trotzdem sich keine Übergangsformen finden! Verschleimung des Plattenepithels tritt hier ausnahmslos ein, wie die folgenden Bilder zeigen.

Bild 6 und die folgenden zeigen ferner, daß zwei Epithelarten und Bindegewebe in diesem Blinddarm regellos derart durcheinander wachsen, daß man sich schlechterdings keine Vorstellung von dem Geschehen im Raume machen kann.

In Abb. 6 umschließt eine Plattenepithelschicht mit dem sie begleitenden, stützenden und ernährenden, aber blutgefäßlosen Bindegewebe eine annähernd normale Drüsenschicht. In den feinen Lücken, welche das Bindegewebe aufweist, ist wohl der ernährende Strom geflossen.

Die Bedeutung des Bindegewebes als Leiter der Ernährungsflüssigkeit zeigt Abb. 7. Links oben liegt der Drüsenschicht etwas Bindegewebe auf und auf diesem das Plattenepithel. Hier zeigt es noch deutliche Kerne. In

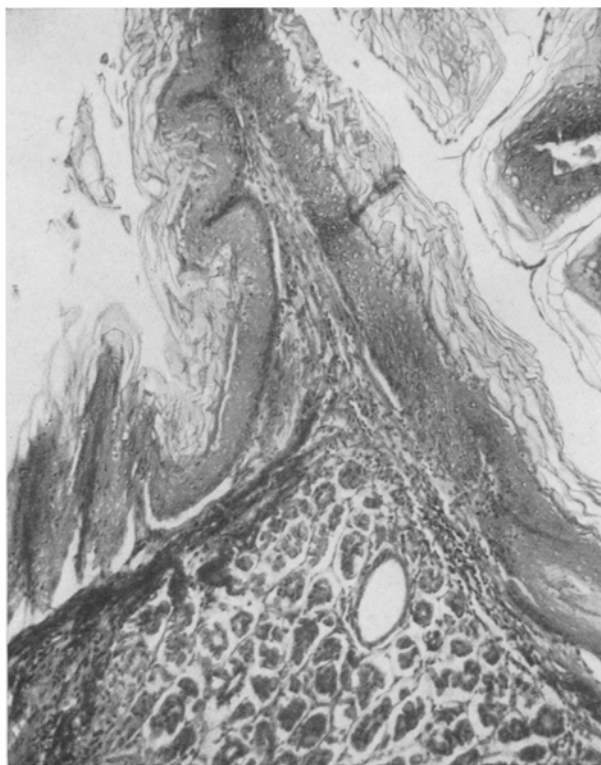


Abb. 6. Coecum. 10 μ .

der Mitte des Bildes ist das Bindegewebe verschwunden; das Plattenepithel legt sich unmittelbar der Drüsenschicht auf und es ist hier, wo die Ernährung fehlt, fast kernlos und im Zustand der völligen Verschleimung.

Abb. 8 läßt sehen, daß das Plattenepithel in breitem Zuge in die Darmwand bis unter die Submucosa eindringt. Als Carcinombildung kann man dies Geschehen nicht betrachten.

Abb. 9 zeigt aber an einer Stelle derben Stromas neuer Bildung unverkennbares *Carcinom*, das vom *Plattenepithel* ausgeht. Hier handelt es sich um die gewöhnliche Art des Plattenepithelkrebses.

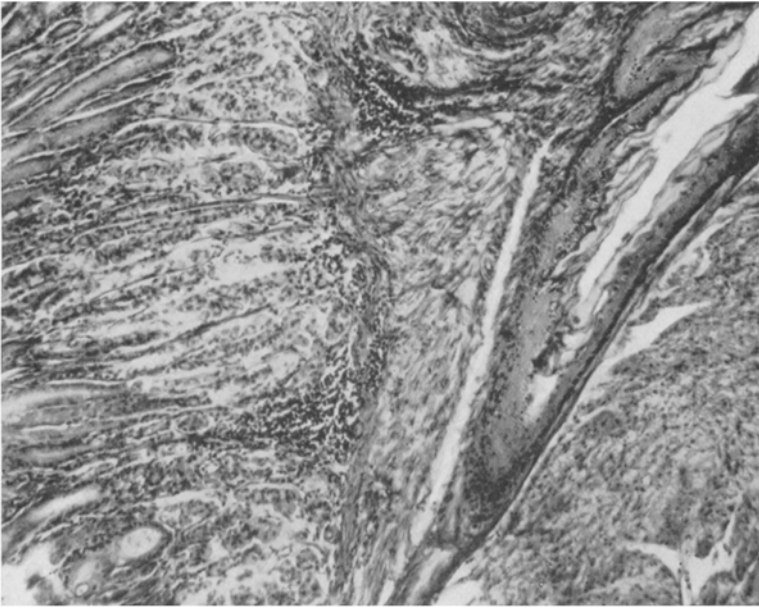


Abb. 8. Cecum. 10 μ .

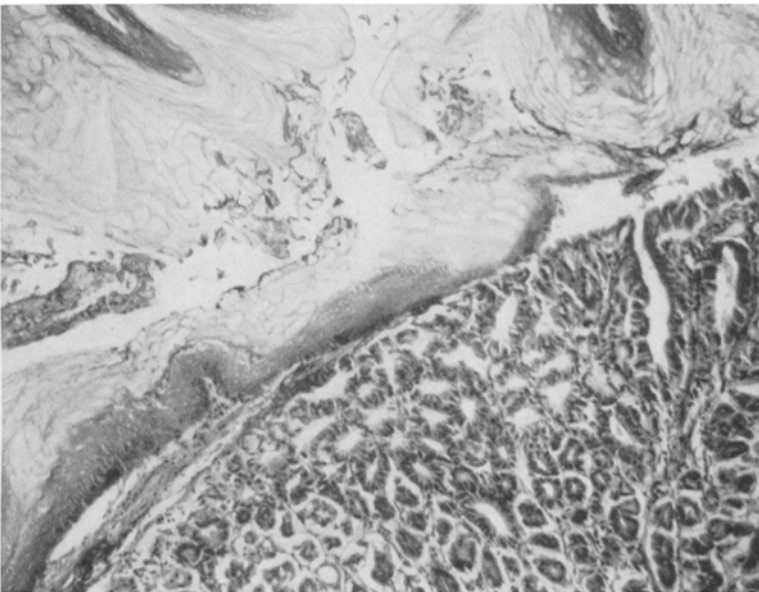


Abb. 7. Cecum. 10 μ .

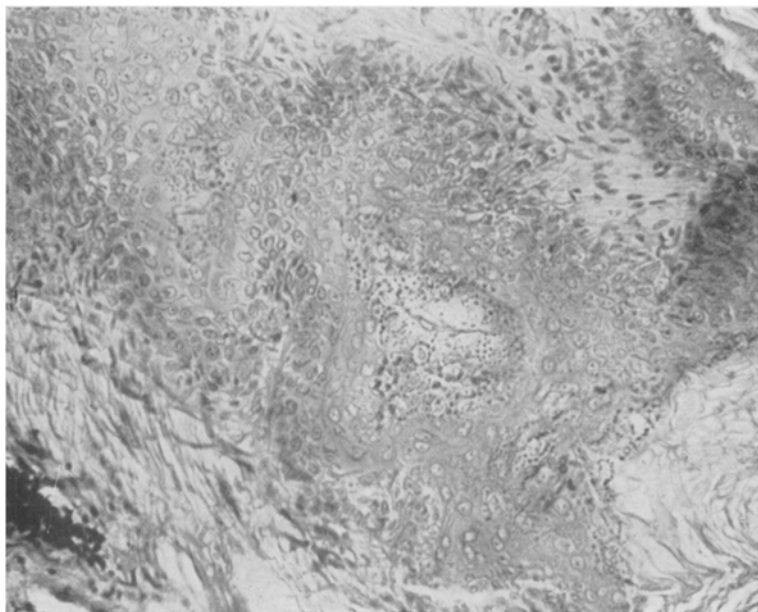


Abb. 10. Cecum. 5 μ .

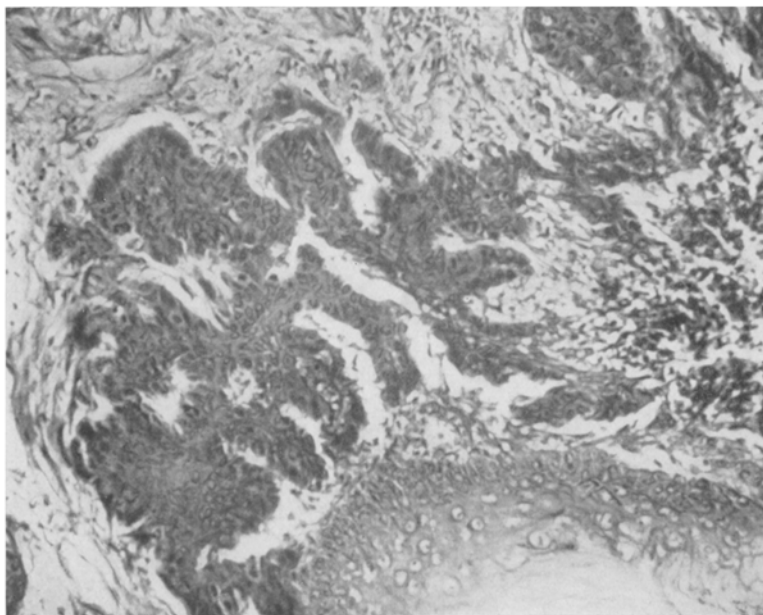


Abb. 9. Cecum. 5 μ .

Abb. 10 zeigt eine *zweite*, recht bemerkenswerte *Form des Plattenepithelkrebses*. Der Krebszapfen weist im Inneren nicht Verhornung auf, sondern *Erweichung unter Kernzerfall*, welcher an Bild 5 erinnert.

Die Bilder 11—14 zeigen, daß *hier auch das Drüsenepithel „aktiv geworden ist“*. Es wächst als Krebs in das Gerüst einer Plattenepithelpapille ein. Die Bilder entstammen einer einzigen kleinen Stelle. Trotz vielen Suchens konnte ich keine weitere solche finden. Die tieferen Ebenen weisen nur das gewöhnliche Bild der nicht krebsigen Papillen auf.

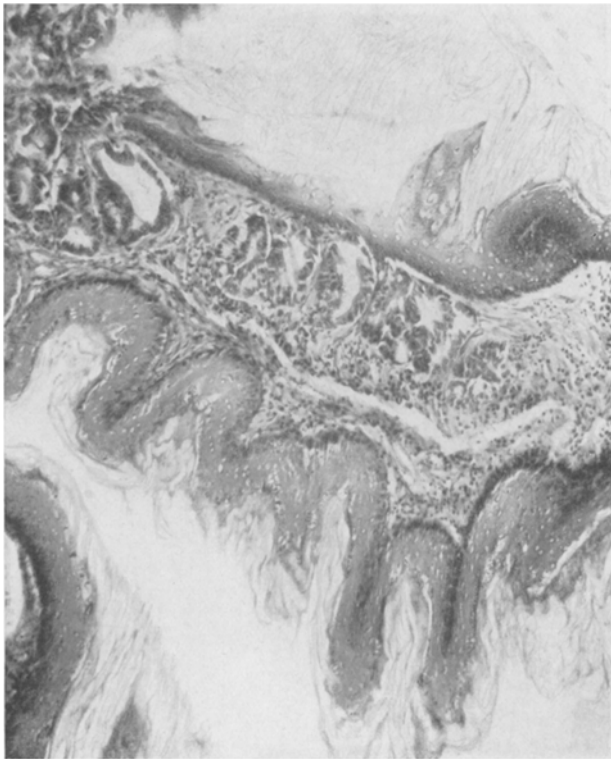
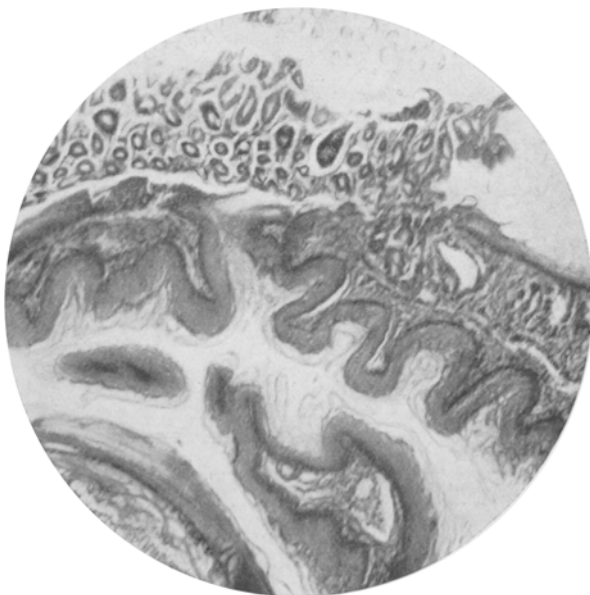


Abb. 11. Coecum. 10 μ .

Abb. 11 gebe ich in stärkerer Vergrößerung, trotzdem man damit nicht das Gesamtbild übersieht. Denn es liegt mir daran, daß der Leser das Gerüst der Papille genauer betrachte. Rechts, in der Mitte des Bildes, ist es klar zu erkennen. Ganz offenbar handelt es sich um Gewebe jüngster Bildung, größtenteils ohne Ausbildung von Fasern, ähnlich den Bildern, die ich zu dem Dickdarmkrebs mit Osteoidbildung gegeben habe, namentlich in Abb. 8 jenes Aufsatzes. Am Grunde der Papille

Abb. 12. Coecum. 16 μ .Abb. 13. Coecum. 16 μ .

— links —, da wo der Drüsenkrebs einwandert, hat dieser das bindegewebige Gerüst vernichtet: Drüsenkrebs und Plattenepithel liegen unmittelbar einander an. Folge ist, daß das Plattenepithel zugrunde gegangen ist, verschleimt, im Gegensatz zu der Gegenseite — unten im Bilde —, allwo noch Bindegewebe unter dem Epithel liegt und die Formen des Epithels klar erhalten sind.

Die Abb. 12—14 zeigen nun von rechts nach links — vom Coecum zum Ileum hin — aneinander schließend, was sich hier abgespielt hat.

Abb. 12 läßt die Papille aus Abb. 11 im ganzen sehen.

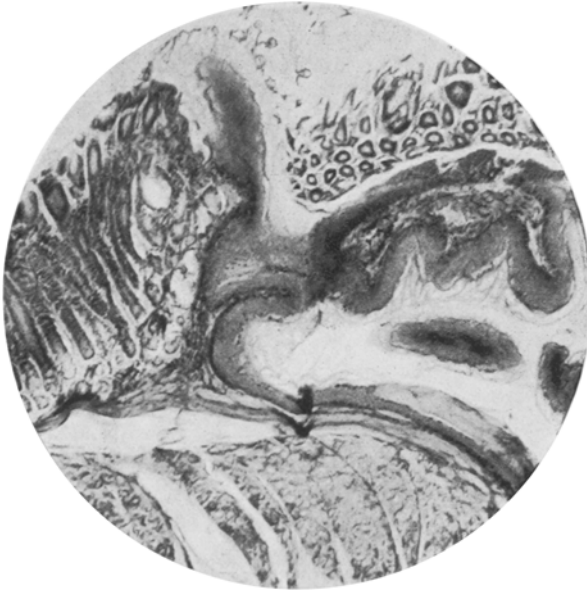


Abb. 14. Coecum. 16 μ .

Abb. 13 zeigt den weiteren Verlauf. Hier liegt nun zur Abwechslung eine Drüsenschicht dem Plattenepithel auf. Es ist die, von welcher der Drüsenkrebs ausgeht.

Wenn man denkt, daß Abb. 14 die Erklärung für das merkwürdige Verhalten dieser Drüsenschicht geben wird, so wird man sehr getäuscht.

Abb. 14 gibt die Grenze zwischen Coecum und Ileum. Die vorgenannte Drüsenschicht liegt noch immer dem Plattenepithel auf und ein Plattenepithelzapfen trennt die Drüsenschicht des Blinddarms (rechts) von der des Ileum (links). Unten ist Darmwand. Eine Vorstellung, wie solche Trennung zweier Drüsenschichten durch Plattenepithel zustande kommen kann, ist nur zu gewinnen, wenn man Bild 8 nochmals betrachtet, allwo das Plattenepithel in breitem Zuge in die Darmwand eindringt.

Aus dem Institut von *Lubarsch* sind in den letzten Jahren Arbeiten von *Schmidtman*¹ und von *Plenge*² erschienen, welche verhornende Adenokankroide an verschiedenen Stellen des Körpers mit Hinsicht auf die Metaplasiefrage beschrieben. Beide sahen einen verhornenden Plattenepithelkrebs des Blinddarmes. Nach ihrer Darstellung handelt es sich um die Frage, ob die verhornenden Epithelien aus der Entwicklung liegen gebliebenen, indifferenten Zellgruppen entstammen, welche noch der Entwicklung nach verschiedener Richtung fähig sind (Annahme von *Herzheimer*), oder um Metaplasie des ortsständigen Epithels in dem Sinne von *Lubarsch*, welcher darauf hinwies, daß unter den verschiedensten Umständen, namentlich auch infolge von chronischer Entzündung, sich das ortsständige Zylinderepithel in Plattenepithel umwandeln könne. Als Nichtpathologe kann ich mich auf die Frage der Metaplasie nicht mit Beziehung auf Schrifttum und Erörterung dieses einlassen, muß mich auf Schilderung des Tatsachenbefundes beschränken. Zu betonen ist aber nachdrücklich, daß in dem geschilderten Falle bei der Maus *nirgendwo eine Spur von Entzündung* vorhanden war. Diese Einwirkung fällt also aus. *Plenge* betont im Eingange seiner Arbeit, daß „nach *Lubarsch* nie die neue Struktur in der alten Zelle entsteht, sondern erst junge Zellen gebildet werden, die dann die neue Struktur annehmen, daß somit Umbildungsvorgänge (Metaplasien) immer mit Neubildungsvorgängen verbunden sind“. Daß in unserem Falle Neubildungsvorgänge in gewaltigstem Maße stattgefunden haben, außerordentliche Neubildung wuchernder Epithelmassen, ist offensichtlich. Somit unterstützt die vorliegende Beobachtung durchaus die Theorie von *Lubarsch*.

Bei jedem Krebs — Carcinom oder Sarkom — finden ausgedehnte Neubildungsvorgänge statt. Die Lösung der Metaplasiefrage ist zweifellos dadurch erschwert, daß man bei Untersuchungen menschlicher Geschwülste sehr häufig die Neubildungsvorgänge von entzündlichen Vorgängen überlagert findet. Bei den Impfgeschwülsten der Maus, welche durch Übertragung menschlicher oder tierischer Krebse entstehen, liegen die Verhältnisse durchschnittlich anders. Die Maus geht sehr oft in frühem Stadium der Geschwulstentwicklung zugrunde, meist an Pneumonie, Nephritis, auch Hepatitis. Die Anfälligkeit der Maus für Infektionen ist sehr groß. Ganz auffällig und für den Pathologen wertvoll ist, daß man hier in einer großen Zahl von Fällen, wohl der Mehrzahl, keine Entzündungsvorgänge in den Geschwülsten nachweisen kann. Weitere Beispiele hierzu sind die Bilder des Dickdarmkrebses mit Osteoidbildung und manche andere, die ich früher gab.

¹ *Schmidtman*, Virchows Arch. **226**, 110.

² *Plenge*, Virchows Arch. **264**, 370. Hier auch ausführliche Literatur.