

(Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses München-Schwabing.
Prof. Dr. Oberndorfer.)

Zellmutationen und multiple Geschwulstentstehungen in den Lungen.

Von
S. Oberndorfer.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. Juli 1929.)

Die Grenzen zwischen atypischen Epithelwucherungen, ausgesprochenen Zellmutationen und Tumorentwicklungen sind so verwaschene, daß es im bestimmten Fall unmöglich sein kann, eindeutige Stellung in der Diagnose zu nehmen. Eine Erfahrung derart ließ uns in letzter Zeit ein Lungencarcinom machen:

Es handelte sich um eine 64jährige Frau (P. 29/1929), die an starken Schmerzen im Kreuz, zwischen den Schulterblättern, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, zunehmender Kachexie erkrankte. Der Verdacht auf einen Tumor schien sich im Röntgenbilde zu rechtfertigen als man im rechten Lungenoberfeld eine scharf konturierte Verschattung, zum Hilus ausstrahlend, nachwies. Lungensymptome bestanden nicht, Bronchostenose fehlte, der Tumor veränderte seine Form und Größe in fast 1½-jähriger Beobachtung nicht; die Tumordiagnose erschien deshalb später als unsicher, man dachte, da der Mann an Paralyse zugrunde gegangen war, an Lungengummen; dagegen sprachen aber die negativen Serum- und Liquorreaktionen; man dachte als Ursache der Schattenbildungen an Enchondrome, an induzierte Alterstuberkulose, an chronische Pneumonie, an Lymphogranulom. Schließlich trat der Tod unter zunehmender Schwäche, zu der zuletzt noch die Erscheinungen des Korsakoffschen Symptomenkomplexes sich gesellten, die wieder den Verdacht auf Metastasen im Gehirn wachriefen, ein.

Die Autopsie ergab an Stelle des Röntgenschatteus der Lunge eine walnußgroße, anthrakotisch induzierte steinharte Knotenbildung, in die ein kleiner, etwas ulcerierter Bronchus mündete. Auch die makroskopische Beobachtung ließ induzierte Tuberkulose als wahrscheinlich erscheinen.

Die mikroskopische Untersuchung zeigte das Lungengewebe an diesen Stellen zum Teil carnifiziert, das Interstitium schwierig verändert; in diesem Indurationsgebiet waren zahlreiche spaltförmige vielgestaltige Hohlräume, von hohem Zylinder-epithel einreihig ausgekleidet; es ergaben sich also Bilder, die in jeder Beziehung kleinen Bronchiektasien, wie man sie in alten atelektatischen Herden nicht selten findet, glichen. Das Bild wich in jeder Beziehung von dem eines gewöhnlichen Lungencarcinoms ab, trotzdem war an der krebsigen Natur dieser Bilder nicht zu zweifeln, denn starke Knotenbildungen in den regionären Drüsen des Lungenhilus zeigten genau dasselbe Bild, ebenso genau dieselben Bilder ein kleiner Knochenzerstörungsherd im linken Parietalbein und eine faustgroße Knochen-

wucherung im rechten Hüftbein, nur daß sich bei letzterer noch starke Knochenbildung aus dem derben Tumorstroma anschloß.

Solche Fälle sind nicht allzu selten. Ohne Metastasenbildungen wäre ihre Abgrenzung von atypischen Epithelwucherungen der Bronchien und Alveolargänge im Sinne der Friedländerschen Wucherungen der Alveolarepithelien oder kleiner Bronchiektasien nicht möglich.

Noch größer werden die Schwierigkeiten, wenn sich die Veränderungen nicht lokalisiert an einer Stelle finden, sondern in zahlreichen Herden über ganze Lungenteile oder gar ganze Lungen erstrecken, so daß man vor der Frage steht, ob hier multiple atypische Wucherungen auf dem Boden von fetalen Atelektasen (*Heller*) oder multiple miliare Bronchiektasiebildungen oder multiple primäre Blastombildungen vorliegen. Auf derartige Metaplasien des Bronchusepithels als Ursache vielherdigen Beginnes eines Bronchuscarcinoms hat erst vor kurzem *Feyrter* aufmerksam gemacht; er konnte in einem Falle von Bronchialcarcinom an zahlreichen Stellen beginnende aggressive atypische Epithelwucherungen nachweisen.

Eigenartiger und nicht so eindeutig wie in den Beobachtungen *Feyrter*s, die wir an eigenen Fällen bestätigen können, zeigte sich der nun zu beschreibende Fall:

Es handelt sich um einen 21 Jahre alten Mann, der mit der klinischen Diagnose „Sepsis“ nach akutem Krankheitsverlauf zur Autopsie kam. Die Sektion (120/1928) ergab eine ausgedehnte ulceröse Zerstörung der rechten Tonsille mit schmierig-eitrigem Belag der Geschwürsfläche. Die linke Tonsille war wenig verändert. Weiter fand sich eine Vergrößerung der Milz (180 g), eine trübe Schwellung der Leber, Vergrößerung beider Nieren (Gewicht beider Nieren 400 g). Die Glomeruli waren als dunkelrote Pünktchen deutlich sichtbar; mikroskopisch ergaben sich die Bilder der akuten bis subakuten Glomerulonephritis.

Den Hauptbefund boten die beiden Lungen. Die rechte Lunge wog 1310 g, war von leberartiger Konsistenz, tiefdunkelroter Farbe, hatte fibrinöse Auflagerungen auf der Pleura. Auf der Schnittfläche erwiesen sich alle 3 Lappen überall in gleicher Weise infiltriert, mit seiner tiefdunkelroten Färbung erinnerte das Organ an hämorrhagische Totalinfarction. Bei genauer Betrachtung erkannte man zahlreiche kleine, dichtstehende, etwas heller gefärbte flache Einlagerungen, die mit bloßem Auge gerade noch feinste netzartige Zeichnung erkennen ließen. Die Größe dieser Knötchen schwankte von Stecknadelspitzen- bis zu Kleinhirsekorngröße. Die Herdchen überragten die Schnittfläche nicht und erinnerten, abgesehen von der netzartigen Zeichnung in ihrer Farbe an lipoid-infiltrierte, kleinste, desquamativ-pneumonische Herde. Der Luftgehalt der ganzen rechten Lunge war aufgehoben, die Gefäße waren frei. Die Schleimhaut der mit eitrigem Sekret gefüllten Bronchien war stark gerötet, die Lungeninfiltration war am dichtesten im Mittellappen und in den rückwärtigen Partien des Ober- und Unterlappens.

Die linke Lunge bot im großen und ganzen dasselbe Bild, ihr Gewicht betrug 1000 g, ihre Pleura war ebenfalls fibrinös belegt. Die kleinfleckige Granulierung war hier ebenso deutlich und ebenso ausgebreitet wie rechts; die entzündliche Infiltration war in der Spitze und den basalen Teilen des linken Unterlappens etwas geringer, hier war der Luftgehalt noch nicht vollständig aufgehoben.

Bei der *mikroskopischen* Betrachtung herrschte im großen und ganzen das Bild der hämorrhagischen Pneumonie vor. Die Entzündungsintensität war eine verschiedene. Streckenweise waren die Alveolen mit Blut prall ausgefüllt, in anderen Alveolen waren Leukocyten und desquamierte Epithelien in wechselnder Menge abgelagert, die Fibrinausscheidung war in den einzelnen Alveolen und Alveolengruppen ebenfalls in ihrer Dichte verschieden. An wieder anderen Stellen war die

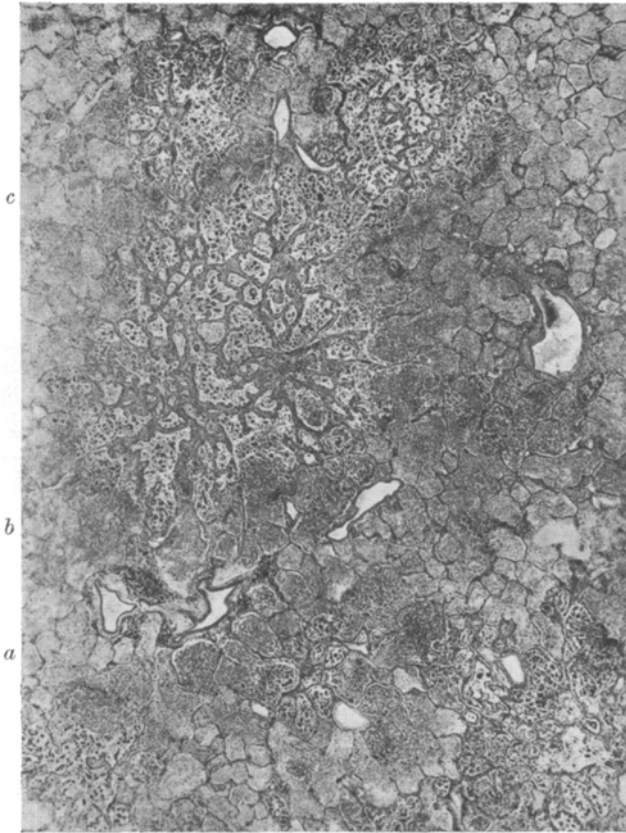


Abb. 1. Übersichtsbild der pneumonischen Lunge mit größeren und kleineren Geschwulstherdchen in verschiedenen Stadien. *a* und *b*. Kleinste Herde mit erhaltener Alveolarstruktur und pneumonischem Inhalt der veränderten Epithel tragenden Alveolen. *c* Größerer Herd mit Verdichtung der Alveolenwände und starker Papillenbildung; im zelligen Alveolarinhalt kohlepigmenttragende phagocytierende Zellen deutlich sichtbar.

Leukocytendurchsetzung des Fibringerüsts so stark, daß sie Bildern des Überganges grauer Hepatisation in vereiternde Pneumonie entsprachen. Wie die Alveolen wiesen auch die Bronchiolen stark entzündliche Veränderungen auf, ihr Epithel fehlte fast überall, ihre Lichtung war von Fibrinpfropfen mit beigemengten Zellen ausgefüllt.

An wenigen Stellen war eine noch nicht sehr weit vorgeschrittene Organisation einzelner alveolärer Fibrinpfropfe zu sehen. Hier ergaben sich dann kleine zwerch-

sack- und kleeblattähnliche, den Alveolenwandungen anhängende, also benachbarte Alveolen ausfüllende Pfropfbildungen, von jugendlichen Bindegewebszellen durchsetzt. Im Innern dieser Pfropfe waren teilweise noch Fibrinnetze nachzuweisen.

Die gelblichen, makroskopisch sichtbaren kleinsten herdförmigen Einlagerungen ergaben nun ein ganz eigenartiges Bild:

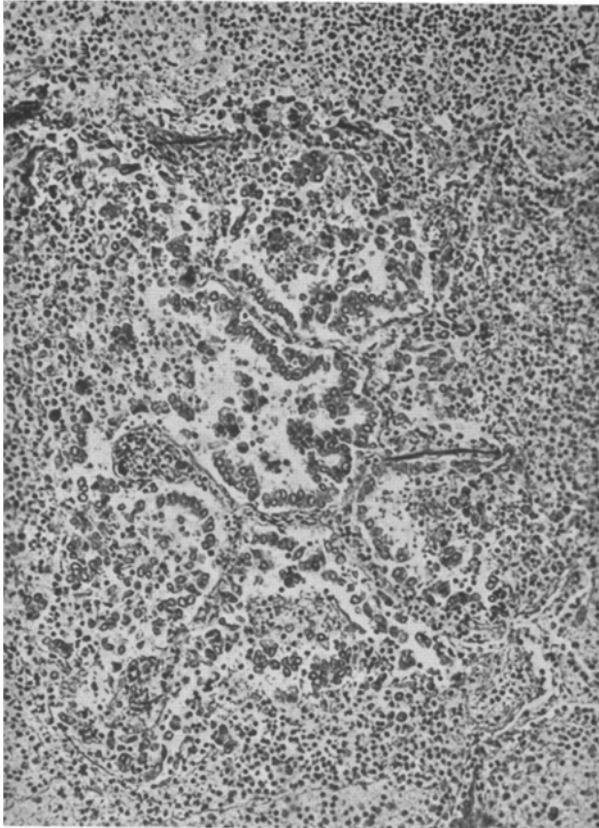


Abb. 2. Stärkere Vergrößerung, elastische Faserfärbung: Epithelmutationen in einzelnen Alveolen; beginnende Papillenbildung. Pneumonischer Inhalt in den Alveolen (Fibrin, Leukocyten, Erythrocyten, Rußzellen, abgeschuppte Geschwulstzellen). Die beginnende Verdichtung der Alveolenwand ist deutlich.

Die größeren Herde boten im großen und ganzen nach Größe und Form Alveolarstruktur (Abb. 1). Nur waren hier die Alveolenwände etwas dicker als normal, diese Dickenzunahme war durch leichte Vermehrung des die auch hier gefüllten Capillaren umgebenden Bindegewebes hervorgerufen. Die elastischen Fasern der Septen entsprachen in Dicke und Anordnung fast ganz denen der Alveolenwände (Abb. 2). Die den Alveolen entsprechenden Hohlräume waren etwas rundlicher konturiert als die unveränderten Alveolen der Umgebung, ihre Innenfläche wölbte sich vielfach, aber in den einzelnen Alveolarräumen doch in geringerer

Ausdehnung kleinpapillär vor (Abb. 3). Die Auskleidung der Innenfläche dieser veränderten Räume wurden nun von einem hohen kubischen oder keulenförmigen Epithel gebildet, das große helle Zellkerne mit zartem Chromatingerüst aufwies. Vereinzelt waren in die Reihe dieser gleichmäßigen einzelligen Zellen Rieseneithelien mit 3—4 Kernen eingeschaltet (Abb. 4). Die Kerngröße übertraf die der Alveolarepithelien um das Mehrfache, aber auch wesentlich die der Bronchien- und Bronchiolenepithelien. Die Lichtungen der veränderten Räume waren ent-

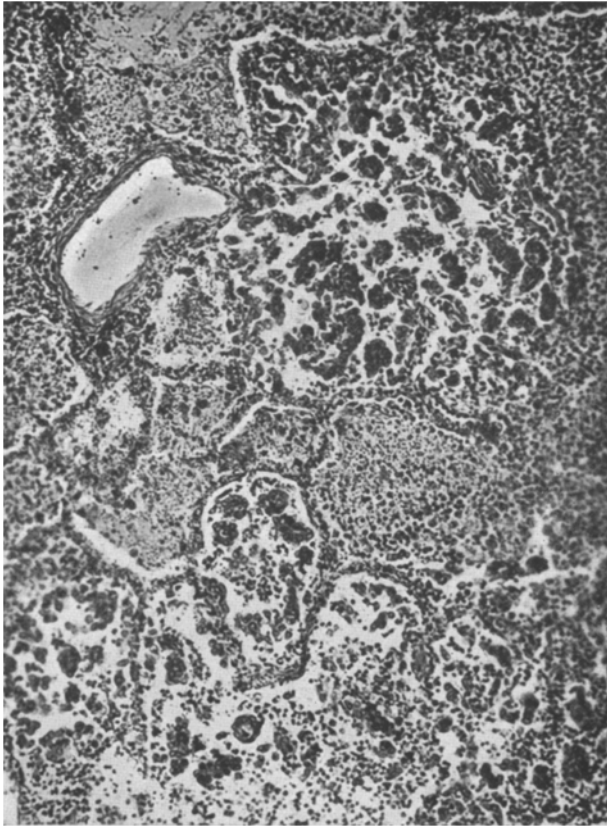


Abb. 3. Stärkere Vergrößerung. Ausgesprochene Papillenbildung der dickeren Alveolenwände. Pneumonischer Inhalt in den Alveolen; oben starke Abschuppung der neuen Zellen.

weder mit Leukocyten oder mit roten Blutkörperchen gefüllt, manchmal mit zellfreiem, homogenem, geronnenem Inhalt (Ödem) (s. Abb. 1, 2, 3); einzelne wenige ließen feinfaserige, schleimähnliche Massen als Ausfüllung erkennen. Andere hatten wie die umgebenden Alveolen bald mehr bald minder dichtes Fibrinnetz. Auch abgeschuppte, den gewöhnlichen abgeschuppten Alveolarepithelien entsprechende Zellen, manchmal mit anthrakotischer Pigmenteinlagerung waren neben abgestoßenen „Geschwulstzellen“ im zelligen Inhalte dieser Herde vertreten.

Neben diesen größeren Herden fanden sich nun kleinere und kleinste mit ähnlichen Veränderungen, die kleinsten entsprachen 1—4 Alveolen (Abb. 2). Je

kleiner die Herde waren, desto mehr traten die papillären Erhebungen der Innenwand zurück. Die eigenartige Epithelauskleidung war aber überall dieselbe, Neben Alveolen, die vollkommen diese Epithelumwandlung zeigten, waren aber auch solche vertreten, in denen nur einzelne oder kleine Reihen veränderter Epithelien an der Alveolarauskleidung, die sonst normal war, teilnahmen. Je kleiner die Herde waren, desto dünner wurde auch die Alveolenwand, desto mehr entsprach sie der

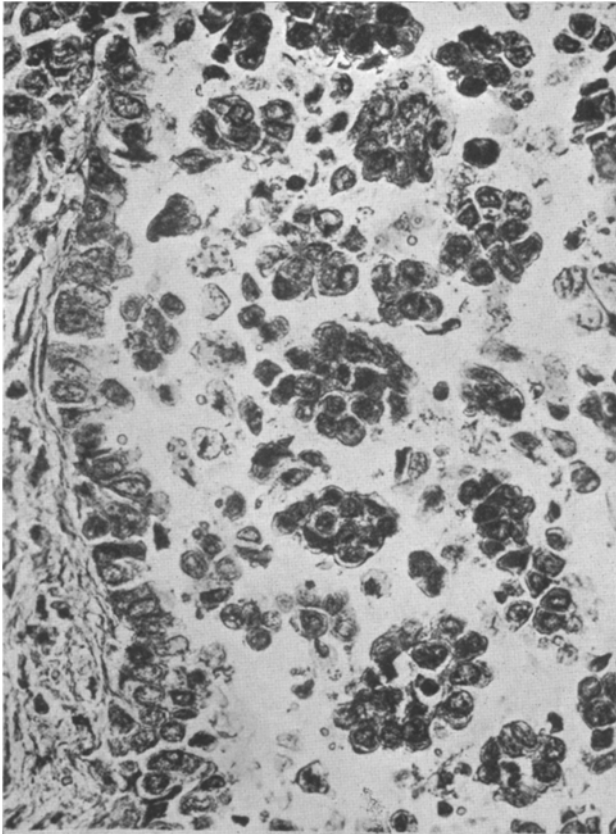


Abb. 4. Starke Vergrößerung einer der am weitesten differenzierten Partien: deutlich das kubischkolbige Epithel und die verdickte Alveolenwand; starke Desquamation (Rosettenform) der neuen Zellen.

normaler Alveolen. Die neue Zellart setzte sich unvermittelt gegen die Alveolenwandzellen der Umgebung ab, Übergangsformen waren nirgends zu sehen. Gegen das Bronchialepithel fehlten ebenfalls Übergangsformen, das Bronchiolusepithel war fast überall durch die eitrige Bronchiolenentzündung zerstört.

Es finden sich also hier in beiden Lungen in größter Multiplizität gleichartige und gleichmäßige Änderungen des Epithelcharakters, bald in einzelnen Alveolen, bald in kleinen Alveolenbezirken. Es geht ein-

wandfrei aus der Beobachtung hervor, daß der Epitheländerung, die unvermittelt neben normalem Alveolarepithel einsetzt, die Wandveränderung der Alveole folgt. Zuerst verdichtet sich leicht das Bindegewebe, erst später folgt die Papillenbildung.

Man hat durchaus den Eindruck, daß die Wucherungen, die nirgends abgegrenzt sind, die überall in stark entzündetem Gewebe liegen, in deren Bereiche die Exsudation denselben Charakter wie in den umgebenden unveränderten Alveolen aufweist, frische und rasch entstandene sind und wird kaum in der Annahme irren, daß diese Veränderungen älter sind als die miliaren Carnifikationen, die man neben ihnen beobachten kann. Nach Vergleichspräparaten wird man das Alter der Veränderungen vielleicht auf 1—2 Wochen schätzen dürfen.

Stimmt diese Annahme, und alle Wahrscheinlichkeit spricht dafür, dann hätten wir eine an verschiedensten Stellen beider Lungen gleichzeitig und akut auftretende Mutation des Alveolarepithels mit blastomatoöser Tendenz.

Die Beobachtung schien uns ursprünglich im Schrifttum keine Parallele zu haben, bis wir auf eigenartige Lungengeschwulstbeschreibungen von *Helly* und *Löhlein* stießen.

Helly fand bei einer 43jährigen Frau die Lungenoberflächen durch rundliche höckerige Unebenheiten von dichter Beschaffenheit durchsetzt. Diese Knoten waren bis nußgroß und entsprachen in ihrer Konsistenz etwa der krebsig infiltrierte Lungengewebe. Die Verdichtungen konfluieren vielfach miteinander, waren von hellerer Farbe als die Umgebung, entbehrten des Pigmentgehaltes nicht vollständig; sie sprangen auf der Schnittfläche etwas vor und entleerten auf Druck einen weißlich getrübbten Saft vom Aussehen stark eitrigen Bronchialsekretes. Die Hiluslymphdrüsen waren ohne Geschwulsteinlagerungen. Die zahlreichen knotigen Einlagerungen, die klinisch für Tuberkulose sprechende Erscheinungen boten, waren zweifellos die zum Tode führende Hauptkrankung.

Die mikroskopische Beschreibung der Knoten hat große Ähnlichkeit mit unserer obigen Darstellung, weist aber doch Abweichungen auf; ähnlich ist die vielfache Ausbreitung über alle Lungenteile bei allerdings beträchtlicherer Größe der einzelnen Knoten. Gleich ist der plötzliche Anschluß des pathologischen Epithels an das Bronchial- bzw. Alveolarepithel. Bei *Helly* ist Schleimbildung in die Hohlräume sehr stark, bei uns eben angedeutet, minimal; bei *Helly* ist das Epithel mehr hochzylindrisch und ist reich an Becherzellen, bei uns mehr kubisch oder kolbig, Becherzellen fehlen. Die Abb. 1 von *Helly* (schwache Vergrößerung) könnte gerade so gut ein Bild aus unseren Schnitten sein. *Helly* benennt seine Wucherungen „adenomähnlichen Lungentumor“ und sieht dessen epithelialen Ausgangspunkt in dem Übergangsepithel zwischen Bronchiolenepithel und respiratorischem Epithel.

Ähnlich mit unserem Falle sind auch die Beschreibungen, die *Löhlein* 1908 von einer apfelgroßen halbkugeligen Geschwulst gibt, die bei einer

69 Jahre alten Frau im rechten Unterlappen der Lungen gefunden wurde. Die Frau starb an tbc. Lymphadenitis und tbc. Perikarditis, der Lungentumor war Nebenbefund; er war von fester Konsistenz, hatte auf der Schnittfläche großenteils scharfe Umgrenzung, war offenbar länglich-oval. Seine Schnittfläche bot glasige Beschaffenheit in den zentralen Partien, in den Randpartien mehr graugelbliche, schwammartige Struktur, die aus bald dichter, bald locker gestalteten Balken und Netzen zu bestehen schien. Die Hiluslymphdrüsen waren auch hier frei von Geschwulsteinlagerungen. Mikroskopisch fanden sich die Alveolen auf großen Strecken hin von einem hohen, zylindrischen Epithel ausgekleidet, in ihm traten manchmal auffallend große Zellen mit großem Kern oder mit zahlreicheren Kernen auf. *Löhlein* beschreibt im Innern dieser Hohlräume zahlreiche mit Epithel ausgekleidete Papillenbildungen, das Geschwulstepithel grenzte unvermittelt an das normale Bronchiolusepithel. Ähnlich unserem Falle waren auch die elastischen Fasern im Bereiche der noch nicht sehr ausgedehnten Geschwulstteile unverändert erhalten geblieben. *Löhlein* hält die Möglichkeit für gegeben, daß in dem umschriebenen Tumor das Endprodukt umschriebener fetaler Atelektase (*Heller*) mit ihrer Epitheländerung vorliege.

Ähnlichkeit mit diesen Fällen hat auch Fall 6 der Lungencarcinom-zusammenstellung von *Kretschmer*, der wie *Löhleins* Fall aus dem *Marchandschen* Institut stammt und auf dessen Ähnlichkeit mit seinem Falle *Löhlein* hinweist. In *Kretschmers* Falle handelt es sich um eine 44 Jahre alte Frau, die mit der klinischen Diagnose: Chronische Pneumonie, Hydrothorax, Tumor der linken Lunge zur Obduktion kam und bei der die Autopsie in beiden Lungen zahlreiche lobuläre, konfluierende Infiltrationen von grauweißer Farbe und weicher, eigentümlich schleimiger Konsistenz aufwies. Daneben waren zahlreiche kleine Höhlen sichtbar, welche mit gelblich-schmierigen Massen gefüllt waren und sich als kleine dilatierte Bronchien erwiesen. Bemerkenswert ist auch, daß ähnliche Knötchen sich auf dem Perikard nachweisen ließen.

Auch in diesem *Kretschmerschen* Falle war die Alveolenstruktur größtenteils noch erhalten, die Alveolen aber ausgekleidet mit hochzylindrischen, teilweise auch geschichtetem Epithel, das Papillen vortrieb, auch hier waren die bindegewebigen Alveolarsepten etwas verdickt; offenbar der Epithelwucherung und Umwandlung folgend. Endprodukt der Wucherungen war ein kompliziertes, dendritisch verzweigtes System von hohem Zylinderepithel ausgekleideter vielfach Papillen tragender kleiner Cystenräume. Die größeren Hohlraumbildungen hatten dasselbe Aussehen, an den Randpartien fanden sich neben normalen Alveolen solche mit wandständiger Schicht großer kubischer Zellen, die in das hochzylindrische und mehrschichtige Epithel anderer Alveolen übergingen.

Für den malignen Charakter der Wucherung sprach der Einbruch in das Interstitium, Einbruch in kleine Venen. Auch *Kretschmer* nimmt die multiple Entstehung des geänderten Epithels aus Alveolar- bzw. Bronchiolus respiratorius-Epithel an.

Vielleicht gehören in dieselbe Reihe von Geschwülsten noch die von *Kretschmer* zitierten Fälle 2 und 3 von *Dömeny*, 1 Fall von *Chiari*, 1 Fall von *Ribbert*.

Betrachten wir die Gesamtheit dieser Fälle, so erscheint als jüngster der ganzen Reihe unser Fall, bei dem fast überall die ursprüngliche Alveolarstruktur noch erhalten ist, nur Papillenbildung das Bild bunter gestaltet. Man hat durchaus den Eindruck, daß der ersten Umwandlung des Alveolarepithels an allen Stellen eine außerordentlich rasche Epithelproliferation folgte. Einen Beweis sehen wir vor allem auch im Inhalt dieser veränderten Alveolen, der vollständig dem der benachbarten hämorrhagisch-pneumonisch infiltrierten gleicht, der selbst kohlepigmententhaltende, abgeschuppte Alveolarepithelien aufweist, also im ganzen eine Füllungsmasse darstellt, die sich genetisch nur aus normalem Zellbelag und aus der Zellwand entzündeter, aber sonst nicht wesentlich veränderter Alveolen ableiten läßt, sicher kein Produkt der neu entstandenen Epithelauskleidungen sein kann. Die enorme Multiplizität der Herde in unserem Falle, die zahlreichen Knoten im Falle *Hellys*, die multiplen Herde im *Kretschmerschen* Falle zeigen ebenfalls weitgehende Verwandtschaft. In allen 3 Fällen ist es ausgeschlossen, daß kleinherdige Metastasierung von einem älteren Tumor vorliegt. Der Tumorcharakter selbst ist wohl in keinem der Fälle zu bestreiten. In unserem Falle könnte man von multiplen beginnenden Adenombildungen im Lungenalveolengebiet sprechen.

Wie das weitere Schicksal derartiger Herde sein wird, ist nicht unbedingt klar. Vielleicht würden sich auch in unserem Falle allmählich wie bei *Kretschmer* Bilder ergeben haben, die für ein aus den Alveolarepithelien entstandenes diffuses Carcinom der Lungen sprechen würden. Derartige diffuse, beide Lungen ergreifende Alveolarepithelcarcinome, die von den gewöhnlichen Bronchialcarcinomen scharf abzugrenzen sind, sind im Schrifttum nicht zu finden. Wahrscheinlicher erscheint es uns, daß die in ihren Endprodukten cystisch-papilläre, adenomähnliche Wucherung sich weiter ausgebreitet hätte, ohne destruirenden Charakter anzunehmen und so durch Verdrängung der respiratorischen Fläche zum Tode geführt hätte.

Die Fälle von *Helly*, von *Löhlein* und unser Fall zeigen also, daß in der Lunge, ähnlich wie beim Parenchymzellcarcinom der Leber plötzliche Mutationen des Epithels an zahlreichen Stellen auftreten können und zu Blastomen führen können, daß die geänderten Zellen keine Übergänge zu den normalen Epithelien der Lunge zeigen.

Was die kausale Genese dieser Wucherungen anlangt, so ist in einer Zeit, in der wir ganz zweifellos überall eine beträchtliche Zunahme der Lungencarcinome feststellen können, die Beobachtung in unserem Falle einigermaßen bemerkenswert, bei der anscheinend unter dem Einfluß einer septisch-hämorrhagischen Pneumonie die Zellmutationen plötzlich auftraten.

Schrifttum.

¹ *Chiari*, Zur Kenntnis der Bronchialgeschwülste. Prag. med. Wschr. Nr 51, 883. — ² *Dömeny, P.*, Zur Kenntnis des Lungencarcinoms. Z. f. Heilkunde **1902**, 407. — ³ *Feyrter, Friedrich*, Zur Histogenese des Bronchuscarcinoms. Wien. klin. Wschr. **1927**, Nr 20. — ⁴ *Helly, Konrad*, Ein seltener primärer Lungentumor. Z. f. Heilkunde **1907**, H. 4. — ⁵ *Kretschmer, Walter*, Über das primäre Bronchial- und Lungencarcinom. Inaug.-Diss. Leipzig 1904. — ⁶ *Löhlein, M.*, Cystisch-papillärer Lungentumor. Verh. dtsh. path. Ges. **1908**, 111. — ⁷ *Ribbert*, Bemerkungen zu einem Fall von primärem Lungencarcinom. Dtsch. med. Wschr. **1896**, Nr 11.
