

(Arbeiten aus dem Sasaki-Laboratorium im Kyoundo-Hospital zu Tokio.)

## Experimenteller Beitrag zur Frage der Epithelmetaplasie\*.

Von

Dr. Tomizo Yoshida.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 7. Juli 1931.)

Das schon im Jahre 1877 zuerst von *Nietzki* dargestellte o-Amido-azotoluol (o-Toluol-azo-o-Toluidin), bekanntlich Hauptkomponent des Biebricher Scharlachs, ist seit lange als ein epithelisierendes Mittel in arzneilicher Verwendung. Es ist wegen seiner epithelisierenden Wirkung von gewissem Interesse, experimentell pathologisch herauszubekommen, wie innere Organe bei der langsamen Aufsaugung bzw. dauernden Einwirkung des Mittels verändert würden. Die Aufgabe übergab mir unser Chef *Takaoki Sasaki*. In der Tat fand ich dabei eine bemerkenswerte Veränderung in der Schilddrüse der Meerschweinchen, die darin besteht, daß die Bläschen degenerieren und darauf regenerativ Plattenepithelien wuchern und schließlich eine wahre Verhornung auftreten. Ich halte diese Veränderung für echte Metaplasie im Sinne *O. Lubarschs*. *O. Lubarsch*<sup>9</sup> hat in 1901 in seiner Festschrift für *R. Virchow* eine scharfe Begriffsbestimmung darüber gegeben. Er versteht nämlich darunter „die Umwandlung oder den Ersatz spezifischer Zell- oder Gewebsstruktur durch andersartige, ebenfalls bestimmt differenzierte, vom gleichartigen Gewebe gebildete Struktur“. Dabei leugnete er auch eine direkte Entstehung der neuen Struktur in den alten Zellen, indem er aussagte: Die metaplastischen Vorgänge sind stets mit neoplastischen verbunden. Es handelt sich somit um eine Art atypischer Regeneration oder „Wucherung mit Umdifferenzierung“. Das heißt: Wenn Zellen durch langdauernde entzündliche oder nekrotisierende Vorgänge zu Grunde gegangen sind und darauf diese abnormen Lebensbedingungen andauern würden, so sollen die sich neubildenden, in einem Stadium physiologischer Entdifferenzierung befindlichen Zellen unter den veränderten Bedingungen eine neue Struktur annehmen, die ihnen normalerweise nie zukommt.

---

\* Vorläufig mitgeteilt vom Verfasser in der 21. Tagung 1931 der japanischen pathologischen Gesellschaft.

Nach seiner Meinung besitzen also alle regenerationsfähige Zellen die Umwandlungsfähigkeit gewissermaßen latent, die aber nur unter bestimmten Umständen zur Auswirkung kommt.

Freilich mußte diese Meinung von allen Seiten weiteren genauen Prüfungen unterworfen werden.

Es wurde darüber vor allem von der Seite der Geschwulstforschung lebhaft gestritten. Viele lehrreiche Arbeiten in diesem Gebiete wurden zum Erscheinen angeregt. Besonders spielten Studien über die Adenocarcinome der verschiedenen Organen dabei eine große Rolle, bei denen von einigen Forschern entweder metaplastische Umwandlung des Drüsenepithels in Plattenepithel in dem Geschwulstgewebe oder eine den heterotopen Kancroiden vorausgehende Metaplasie des Drüsenepithels behauptet wurden. Auch in Schilddrüsenadenomen wurden ausnahmsweise metaplastische Umwandlung der Adenomzellen in Plattenepithelien und Verhornung unter chronisch entzündlichen Vorgängen beobachtet (*Wegelin*<sup>14</sup>). Es scheint bei den natürlichen Krebsfällen auch nicht ganz ausgeschlossen, ob die indifferenten, nicht genügend entwickelten Keimzellen in dem Geschwulstboden versprengt sein mag, um gelegentlich in Wucherung geraten und in zwei verschiedenen Richtungen sich weiter zu entwickeln, d. h. einerseits Drüsenepithel und anderseits Plattenepithel zu bilden. Unter Umständen, z. B. chronische Entzündung oder Parasiteneinnistung, wird man nicht die Annahme der metaplastischen Epidermisierung in den verschiedenen Organen entbehren können, so z. B. im Luftwege, uropoetischen Apparaten, Gebärmutter, Scheide, Gallengang, Mastdarm, Mittelohr und Pankreasausführungsgang usw.

*E. Krompecher*<sup>7</sup> leugnet eine wahre Metaplasie im Sinne der Umdifferenzierung oder Entdifferenzierung der bereits differenzierten Zellen. Bei der wahren Metaplasie des Epithels handelt es sich, um eine ortsfremde Differenzierung von postembryonal nicht differenzierten pluripotenten Zellen, das ist Basalzellen. Sie sind die Ersatzzellen oder die Zellen der Keimschichte. Die Metaplasie ist somit nach ihm eine regeneratoische Dysplasie. Es sind auch nicht embryonale Zellen, die den Ausgangspunkt bilden. Die Basalzellen sollen auch an mit einschichtigem Epithel bekleideten Schleimhäuten, wie Magen, Wurmfortsatz, Dickdarm, Endometrium oder Ausführungsgang der Brustdrüse vorkommen, und geraten unter gewissen Umständen in Wucherung, differenzieren sich entweder sofort zu Plattenepithel, oder bilden mächtige Lage und Wülste. Im Anschluß an diese Basalzellenhyperplasie erfolgt sodann die Differenzierung zu Plattenepithel. In 1924 faßte *K.* seine diesbezüglichen Beobachtungen unter Berücksichtigung der Schriftumangaben zusammen und schlug vor, den Namen Metaplasie für die wahre Metaplasie fallen zu lassen und einfach von einer Dysplasie oder regeneratoischen Dysplasie zu sprechen. Das Problem der Metaplasie ist nach ihm ein Basalzellen-

problem (*Teutschländer* <sup>11</sup>, <sup>12</sup> neuerdings *Koschegg* <sup>6</sup>, *Walz* <sup>13</sup> und andere Forscher stimmen dem zu).

Bei der experimentellen Prüfung der Metaplasiefrage wurden positive Ergebnisse erzielt, d. h. einige Forscher konnten eine metaplastische Epidermisierung von normaler Weise kein verhornendes Pflasterepithel führenden Organen im Tierversuch erzeugen. *O. Lubarsch* <sup>8</sup> erzeugte inselartige metaplastische Epidermisierungsherde in der Harnblase von Kaninchen, indem er sie geschädigt und um die Heilung zu verzögern Gallensteine oder Kirschsteine eingeführt hatte. *B. Fischer* <sup>2</sup> spritzte Ätherlösung von Scharlachrot in der Brustdrüse der Kaninchen. Die Zylinderepithelien des Milchgangs gingen zugrunde; Plattenepithelien wucherten an ihrer Stelle. *G. Fütterer* <sup>3</sup> schnitt Kaninchen Magenschleimhautstücke heraus, brachte Pyrogallussäure in die Blutbahn ein, um die Heilung zu verzögern. Er konnte 4 positive Fälle unter 94 erlangen. *R. Kawamura* <sup>5</sup> schnitt Schleimhautlappen aus der Luftröhre von Kaninchen und Hunden und konnte 2 positive Fälle unter 12 Versuchstieren erzielen (8 Kaninchen und 4 Hunden, positiv einmal bei einem Kaninchen, andersmal bei einem Hunde). *K. Yamagiwa* u. *Murayama* <sup>16</sup> erzeugte bei Kaninchen ein Adenocarcinom aus Milchgangsepithelien durch Teerreiz. Dabei wucherten die Milchgangsepithelien einerseits regenerativ adenomatös, andererseits aber wandelten sie sich metaplastisch in Plattenepithelien um. Bei Vitamin-A-Mangel (weiße Ratte), ist beschrieben von mehreren Untersuchern (*Wolbach, S. B.* u. *Howe, P. R.* <sup>15</sup>; *Goldblatt, H.* u. *Benischek, M.* <sup>4</sup>) eine metaplastische Epidermisierung der zylindrischen, kubischen oder Übergangsepithelien der verschiedenen Organe, nämlich: Der Luftröhre, Bronchien, Bronchiolen, der hinteren Nasenlöcher, der azessorischen Speicheldrüse des Zungengrundes, des Ausführungsgangs der Speicheldrüse, der Paraokulardrüse, des Nierenbeckens und Harnleiters, der Harnblase und Prostata.

### Versuche mit o-Amidoazotoluol.

Ich spritzte zunächst Mäusen, Ratten und Meerschweinchen Olivenöllösung dieser Substanz unter die Haut, um die Aufsaugungswirkungen histopathologisch zu untersuchen.

Ich erlaube mir in dieser Mitteilung nur über die Veränderung der Schilddrüse der Meerschweinchen, die wie erwähnt recht augenfällig ist und ein Beitrag zur Metaplasie sein dürfte, zu berichten. Auch die Schilddrüsen von Ratten und Mäusen zeigen mehr oder weniger deutliche Veränderungen, sie sind aber bei ihnen noch nicht so in die Augen springend wie bei Meerschweinchen.

Versuchsordnung: 1 : 10—20 Olivenöllösung des o-Amidoazotoluols wird unter die Haut gespritzt, einmalig 1,0—2,0 ccm in der Menge von 0,05—0,1 g. Das Intervall schwankt von 1 bis 3 Wochen oder mehr, unter Prüfung der Schwankung des Körpergewichts. Gewicht der

Versuchstiere zu Beginn 115—570 g. Nahrung: Okara (japanisch) und Gemüse.

Tier-Nr.	Versuchsdauer im Tage	Körpergewicht in g		Totale injizierte Dosis in g	Injektionszahl	Kolloidrest (      zeigt den normalen Kolloidgehalt im mikroskopischen Übersichtsbilde der Vergleichstiere)	Verhornung
		z. Beginn	am Ende				
21 ♂	2 †	115 \ 100		0,03	1		—
22 ♀	2 †	140 \ 130		0,03	1		—
12 ♂	3 (getötet)	200 \ 155		0,1	1		—
13 ♀	4 †	200 \ 135		0,1	1		—
20 ♂	4 (getötet)	305 \ 230		0,1	1		—
23 ♀	4 †	115 —		0,03	1		—
24 ♂	4 †	125 —		0,03	1		—
25 ♂	4 (getötet)	255 \ 170		0,1	1		—
30 ♂	4 †	395 \ 305		0,1	1		—
26 ♂	5 †	245 \ 180		0,05	1		—
28 ♀	11 †	440 \ 305		0,1	1		—
15 ♀	18 †	330 \ 245		0,2	2		—
10 ♀	18 (getötet)	425 \ 265		0,15	1		—
6 ♂	20 †	370 \ 195		0,15	3		—
27 ♂	20 (getötet)*	410 \ 375		0,1	1	+	—
29 ♂	20 (getötet)*	410 \ 400		0,1	1	+	—
18 ♂	30 †	355 \ 305		0,1	1	—	—
14 ♂	31 (getötet)*	310 \ 340		0,2	2	—	—
16 ♂	31 (getötet)*	380 \ 360		0,15	2	—	—
17 ♂	31 (getötet)*	350 \ 385		0,2	3	—	—
19 ♂	31 (getötet)*	380 \ 345		0,3	3	—	+
1 ♂	36 †	570 \ 395		0,3	3	+	+
2 ♂	45 (getötet)	395 \ 235		0,2	2	+	—
4 ♀	52 (getötet)	355 \ 265		0,4	4	+	
5 ♂	54 (getötet)	370 \ 285		0,35	7	+	—
11 ♀	63 †	270 \ 330		0,55	7	—	—
7 ♂	67 (getötet)	350 \ 280		0,40	8	—	+
9 ♂	115 †	425 \ 340		0,60	7	—	—
8 ♂	134 (getötet)	350 \ 315		0,85	14	—	+
3 ♂	154 (getötet)	370 \ 420		1,35	16	—	

Anzahl der Fälle . . . . . 30

Gestorbene Fälle . . . 14 (mit † gezeichnet)

Getötete Fälle . . . . . 16

(\* Getötet im munteren Zustande, sonstige im sehr schwächlichen Zustande).

Metaplasie . . . . . 6.

Abgekürzte Zeichnung der Körpergewichtskurve:

\ : Eine immer absteigende Kurve.

∨ : Einmal absteigende, dann aufsteigende Kurve.

∧ : Einmal aufsteigende, dann absteigende Kurve.

Die bisherigen Untersuchungen beziehen sich auf 30 Meerschweinchen. Der längste Fall über 5 Monaten und 16malige Einspritzungen (vgl. Tabelle). Die Schilddrüse zeigt in allen Fällen deutliche Veränderungen. Die meisten von ihnen zeigen Größen- und Gewichtsabnahme. Das Gewicht nimmt mitunter um ein Drittel bis zur Hälfte ab.

Im mikroskopischen Bilde stehen zunächst die auffallende Degeneration der Zellen und die Degeneration und Abnahme bzw. vollständiger Schwund des Kolloides im Vordergrund. Offenbar folgt

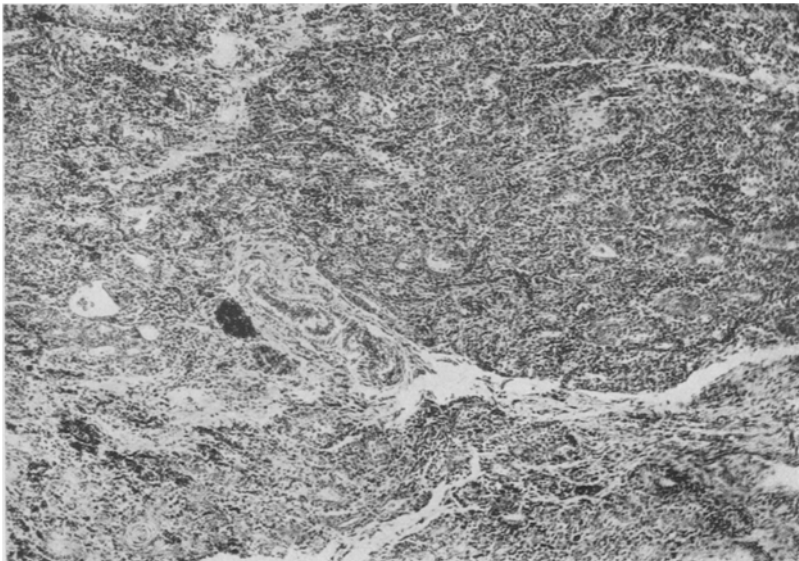


Abb. 1. Meerschweinchen Nr. 19. (31 Tage, dreimalige Einspritzungen.) Längsschnitt der Schilddrüse: Übersichtsbild. Vollkommener Kolloidschwund und Atrophie der Follikel. Bindegewebswucherung nicht deutlich (verhältnismäßig kurzer Versuchsdauer). Kernpyknose der Epithelien reichlich, aber auch Anhäufung der Plattenepithelien hier und da deutlich.

darauf die starke Verkleinerung bzw. der Zerfall des Follikels. Das Kolloid zeigt anfangs ein sehr buntes Bild. Es färbt sich mit Eosin stellenweise entweder blaß oder stark rot, aber bei einigen Fällen von Anfang an sehr blaß und matt. Jedenfalls ist es in fortgeschrittenen Fällen stark vermindert und bildet sich in wolkigen oder kaum sichtbaren schattigen Gebilde zurück. Mitunter tritt der Kolloidschwund auffallend schnell auf. Bei dem Versuchstier Nr. 19 verschwand das Kolloid in 31 Tagen vollständig (Abb. 1). Zusammen mit dieser Veränderung ballen sich die Bläschen zusammen, so daß das Bild eine lumenlose Epithelzellkugelnbildung darbietet. In den Präparaten ist der normale eigenartige Bau der Schilddrüse ganz verloren gegangen; aber die Felderung der Follikeln, d. h. die Begrenzung der einzelnen Bläschen

läßt sich doch bei genauerer Mikroskopierung mehr oder weniger deutlich erkennen, trotzdem sie stark geschrumpft und dicht aneinander gedrängt sind.

Derartige Veränderungen entstehen in 3—5 Wochen und sie beginnen in der Regel von der Mitte des Lappens. Die Randteile enthalten in diesem Stadium noch mehrere Follikeln, wenn sie auch sehr verkleinert und voneinander getrennt sind und auch das interfollikuläre Gewebe sehr locker ist.

Die Follikel epithelien im Stadium des vollständigen Kolloidschwundes schwellen in der Regel zylindrisch an. Der Zelleib ist getrübt, matt und

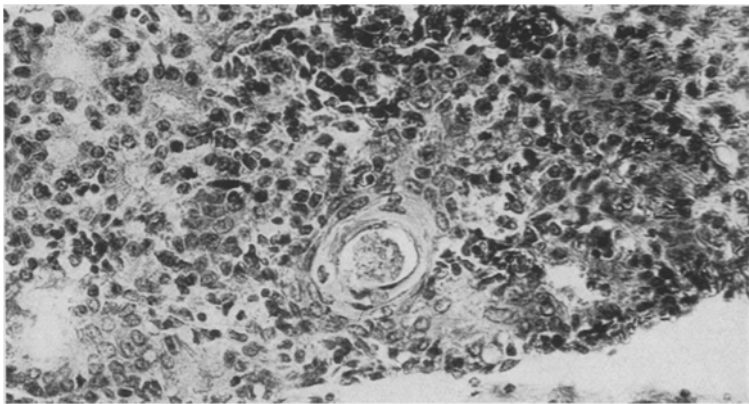


Abb. 2. Stärkere Vergrößerung der Randzone der Abb. 1. Ein kleiner Verhornungsherd und Anhäufung von Plattenepithelien (rechts oben). Die Follikeln zerfallen und ihre Grenze undeutlich.

zerfällt hier und da in eine wolkige Masse. Die Kerne schwellen auch kuglich an, färben sich sehr blaß. Mehrere Kernschatten, verunstaltete Kerne und auch Kernpyknosen kommen auch häufig zum Vorschein. Die Zellenverbände und der Ansatz des Epithels auf der Basis werden aufgelockert, so daß die degenerierten Epithelien abgeschuppt und sehr ungeordnet werden. Fetttröpfchen sind in den Epithelien niemals nachweisbar. Diese regressiven Veränderungen schreiten mit der Versuchsdauer fort. Das Parenchym nimmt mit der Zeit allmählich ab und wird von ausgleichender Wucherung des Zwischenbindegewebes begleitet. Der Vorgang führt in einigen Fällen endlich zu dem Bilde, in dem die ganz atrophisch gewordenen Follikel sich in Form von Kanälchen oder Epithelsträngen in dem gewucherten Bindegewebe verstreuen, ganz wie es bei der Myxödemschilddrüse der Fall ist (Abb. 3). (Dieser Vorgang ist auffallend deutlich beim Verfütterungsversuch, der nun im Gange ist).

Diese Veränderungen scheinen sehr gut der Tatsache zu entsprechen, daß einige Tiere während des Versuchs allmähliche Abnahme des Körper-

gewichts und Haarausfall (oft augenfällig an der Gegend des Rostrums) zeigen, um schließlich im marastischen Zustande zugrunde zu gehen.

Allerdings bleiben die Veränderungen nicht nur auf der oben erwähnten regressiven Art stehen, sondern es entsteht eine Art von Neubildung des Follikelepithels, und zwar: 1. Im Gesichtsfelde der oben genannten zusammengeballten Follikeln finden sich stellenweise Kernvermehrungsherde (Abb. 2). 2. In den erhalten gebliebenen Follikeln\* erkennt man beträchtliche hügelige Mehrschichtigkeit der Epithelien, die auch an demselben Follikel einmal sehr hoch und andersmal niedrig sein kann. Überdies bilden die Epithelien hier und da mehrere Sprossen, die sich manchmal frei in die Lichtung abgelöst werden (Abb. 6). 3. Wenn man

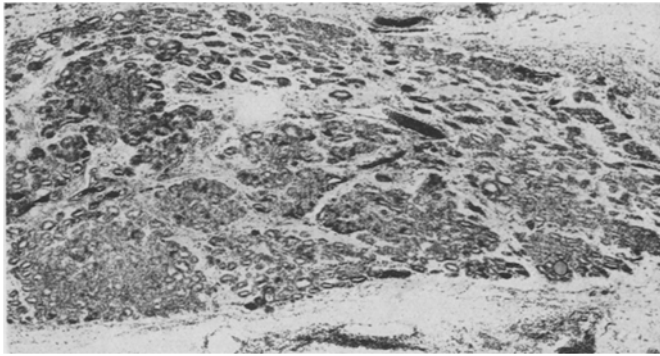


Abb. 3. Meerschweinchen Nr. 8. (134 Tage, 14malige Einspritzungen.) Längsschnitt der Schilddrüse: Hochgradige degenerative Atrophie des Parenchyms mit ausgleichender Wucherung des Bindegewebes. Auftreten von einigen Herden von Plattenepithelien und Verhornung an der Randzone.

einzelne Follikel serienweise untersucht, so kann man die Tatsache erkennen, daß derselbe Follikel, bei dem die Epithelien in einer bestimmten Gruppe der Reihe endothelartig abgeplattet und spärlich bzw. so gut wie unerkennbar sind, in der anderen Gruppe derselben Reihe stellenweise Anhäufung von großen Epithelien in Form von Sprossen oder kleinen Hügeln zeigen.

Von den genannten verschiedenen Befunden muß man eine Art regenerativer Wucherung des Follikelepithels annehmen. Aber es ist zunächst zu bemerken, daß hier befindliche neugewucherte Zellen nicht mehr das Epithel des Schilddrüsenfollikels sind. Sie besitzen zweifellos die Eigenschaften des Plattenepithels und zeigen endlich die Erscheinung der Verhornung. Es handelt sich dabei sozusagen um eine atypische oder fehlerhafte Regeneration.

\* Wenige Follikeln können auch erhalten bleiben und zwar mehr oder weniger stärker erweitert wie normal, ihre Kolloidinhalt sind jedoch ganz degeneriert in scholligen oder wolkigen Massen und bisweilen so gut wie verschwunden (Abb. 4, 5, 6).

Die neuen Epithelien sind groß, hell und vieleckig; im Leibe kann ein Fasergebilde durch die Wasserblau-Orceineosinmethode nach *Unna* oder die Abänderung der Fibrinfärbung nach *Benecke* nachgewiesen werden, wenn auch Intercellulärbrücken oder Stachelbildung nicht deutlich ist. So darf man das erwähnte Fasergebilde als Epithelfaser bezeichnen. Die zentral gelegenen Epithelien bekommen eine mehr und mehr platte langgezogene spindlige Form. Die Kerne zerlegen sich

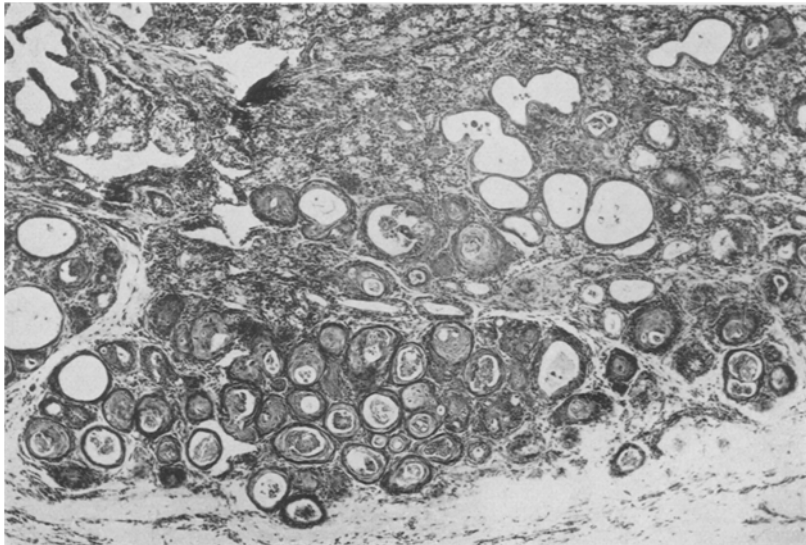


Abb. 4. Meerschweinchen Nr. 3. (154 Tage, 16malige Einspritzungen.) Längsschnitt der Schilddrüse: Übersichtsbild der Epidermisierung und Verhornung der Schilddrüsenfollikel. Plattenepithelien geschichtet, zentrale Verhornung. Die einzelnen Follikel durch das gewucherte Zwischengewebe scharf eingengt. Keine entzündliche Zeichen. Hier und da erweiterte und unregelmäßig gestaltete Follikel. Epithelien endothelartig abgeplattet, Kolloid verschwunden.

entweder in Körnchen oder werden schattenhaft, um schließlich zu verschwinden. Der Zelleib wandelt sich in mit Eosin gleichmäßig stark färbbare Schüppchen um.

Die augenscheinlichen Hornschuppen reagieren positiv gegen alle gewöhnlichen färbenden Hornreaktionen, nämlich *Gram*, *Mallory*, *van Gieson* und *Heidenhainschen* Eisenhämatoxylin. Es ist mithin echte Verhornung (Abb. 6).

Keratohyalin, das glänzend und stark lichtbrechend sein soll, tritt auch manchmal deutlich hervor. Die Keratohyalinführenden, dicht an den Hornschuppen liegenden zusammengedrückten Epithelien tragen meistens pyknotische halbmondförmige oder sichelförmige Kerne.



Es ist noch zu bemerken, daß die Verhornungserscheinung sich immer an den Rändern des Lappens befindet. Die Mitte bleibt meist verschont, trotz des frühzeitigen Auftretens der hochgradigen degenerativen Veränderungen.

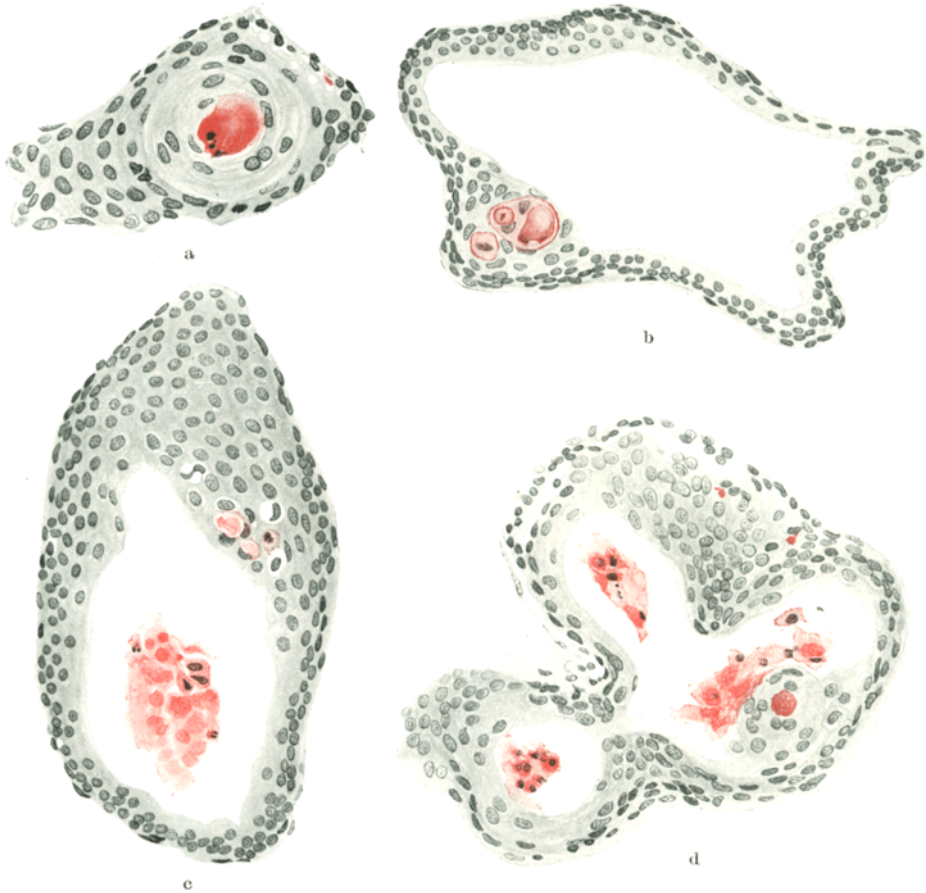


Abb. 5. Meerschweinchen Nr. 3. (154 Tage, 16malige Einspritzungen.) 4 Follikel aus dem Hämatoxylin-Eosin-Präparate gezeichnet. a Ein typisches Hornperlenbild. b, c, d die geschichteten Plattenepithellen mit Verhornung.

Im Zwischengewebe findet sich von Anfang an keine Entzündung, weder Zellansammlung noch Blutüberfüllung; auch lymphocytäre Reaktion kommt nicht vor. Bei einem Fall (Nr. 19) wurde eine deutliche Intimaverfettung der Gefäße beobachtet, sonst keine andere Gefäßveränderung bei allen Fällen. Das Bindegewebe wuchert aber wie erwähnt ausgleichend und zwar je mehr der Parenchym zerfällt, um so deutlicher die Wucherung (Abb. 3). Die Verhornungsherde, d. h. die die Verhornung

zeigende Follikel werden in der Regel von gewucherten und verdickten Gitterfasern scharf umgeschlossen, die in fortgeschrittenen Fällen kollagenhaltig sind. Dementsprechend sind die in der Norm gut entwickelten interfolliculären Capillaren stark verkleinert (Abb. 4). Derartige Binde-substanzwucherung kann als eine reaktive betrachtet werden.

In dem Fall der längsten Versuchsdauer (Nr. 3, 154 Tage) treten zahlreiche Verhornungsherde verschiedener Größe dicht nebeneinander liegend hervor (Abb. 4). Die Epithelien sind immer mehrschichtig und

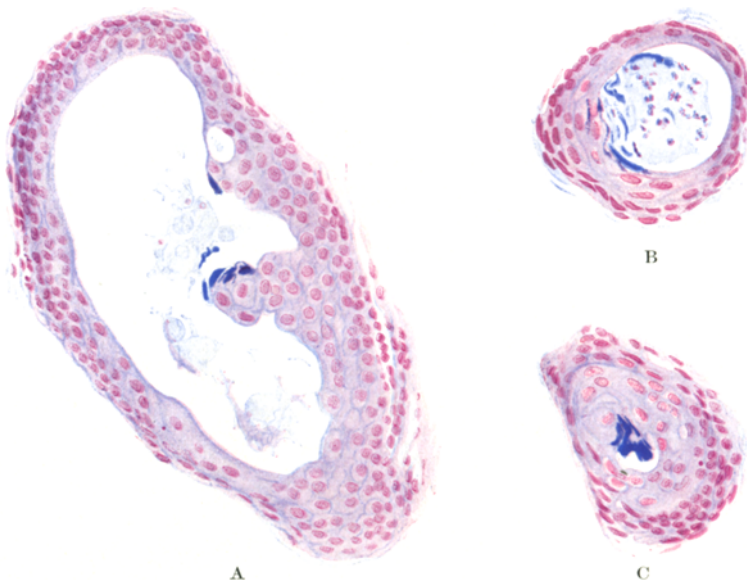


Abb. 6. Meerschweinchen Nr. 3. (154 Tage, 16malige Einspritzungen.) 3 Follikel aus dem Gram-Präparate gezeichnet. Hornreaktion positiv. Hornschuppen mit Gentianaviolett tiefblau gefärbt. A die geschichteten Plattenepithelien mit einem Sprossengebilde und Verhornung an der Spitze. B das stark degenerierte Kolloid und abgestoßene Epithelien. C ein schichtungskugelförmiges Gebilde mit zentraler Verhornung.

zentral verhornend; an mehreren Stellen finden sich auch Schichtungskugeln und Hornperlen. Und an mehreren Follikeln ähnelt die Reihenfolge der Epithellagerung derjenigen der Epidermis; an der Grundfläche liegt eine Schicht von kleinen spindelförmigen Zellen, dann folgen nacheinander die Schichten der großen vieleckigen Zellen und die Verhornung (Abb. 5 u. 6). Der Prozentsatz des Auftretens der oben erwähnten Veränderungen ist hoch in der Tiergruppe, welche eine Einspritzung von über 0,3 g vertragen und über 1 Monat überlebt hatten. Es gibt 6 positive unter 9 Fällen (Tabelle).

Nun lassen sich die oben erwähnten mikroskopischen Befunde wie folgt zusammenfassen:

Durch o-Amidoazotoluol erfährt die Schilddrüse eine hochgradige degenerative Atrophie. Dann entsteht eine Epithelregeneration, die nicht aber normal, sondern atypisch ist, d. h. die neugewucherten Epithelien besitzen nicht mehr die Eigenschaften des Follikelepithels. Sie bilden nicht mehr Kolloid, zeigen die Charakter des geschichteten Plattenepithels und verhornen.

Bei diesem Vorgang besteht zwischen dem Verhalten der mittleren und der Randteile der Schilddrüse ein Unterschied. Die Verhornungserscheinung beginnt immer an der Peripherie (Randzone des Lappens) und der degenerative Vorgang zuerst deutlich am zentralen Teile. Anfangs kommen hier und da einige Herde des Kolloidschwundes vor, die augenscheinlich einigen Läppchen entsprechen. Die Verhornungserscheinung ist also eine Erscheinung, die an den peripheren Follikeln leichter vorkommt.

Beim Verstehen der ortsfremden Entstehung des verhornenden Plattenepithels in der Schilddrüse bei diesem Experimente ist die Theorie des versprengten, nicht differenzierten embryonalen Keimes zu unterlassen, wenn auch ein gewisser individueller Unterschied anzunehmen ist (vgl. Tabelle). Die Basalzellentheorie kommt überhaupt nicht in Frage, solange noch kein Beweis vorliegt, daß die Regeneration der Follikelepithelien der Schilddrüse durch Basalzellen durchgeführt wird.

Es ist daher berechtigt, bei dieser Wucherung mit Umdifferenzierung, d. i. der atypischen oder fehlerhaften Regeneration eine echte Metaplasie der Follikelepithelien im Sinne *Lubarschs*, anzunehmen, d. h. die Entstehungsweise, daß sich neubildende, in einem Stadium physiologischer Entdifferenzierung befindlichen Zellen unter andauernden abnormen Lebensbedingungen einen neuen Bau angenommen haben.

Noch eine Reihe von Versuchen unter gleichzeitiger Verfütterung des Thyreoidins sind im unseren Laboratorium im Gange, um das Schicksal des metaplastisch umgewandelten Epithels bei längerer Versuchsdauer zu verfolgen.

Zum Schluß spreche ich für die andauernde Anregung, Leitung und Unterstützung von Herrn *Takaoki Sasaki*, Vorstand des Laboratoriums, und für die Durchsicht der Präparate und freundliche Ratschläge von Herrn *Tomosaburo Ogata*, Professor der Pathologie an der Kaiserlichen Universität Tokio, meinen aufrichtigsten Dank aus.

#### Schrifttum.

- <sup>1</sup> *Brack, E.*: Über echte und falsche Metaplasie des Respirationsepithels. *Virchows Arch.* **259**, 79 (1926). — <sup>2</sup> *Fischer, B.*: Die experimentelle Erzeugung atypischer Epithelwucherungen und die Entstehung bösartiger Geschwülste. *Münch. med. Wschr.* **53**, Nr 42, 2041 (1906). — <sup>3</sup> *Fütterer, G.*: Über Epithelmetaplasie. *Erg. Path.* **9 II**, 706 (1903). — <sup>4</sup> *Goldblatt, H. and Benischek, M.*: Vitamin-A-deficiency and

metaplasia. J. exper. Med. **46**, No 5, 699 (1927). — <sup>5</sup> *Kawamura, R.*: Beiträge zur Frage der Epithelmetaplasie. Virchows Arch. **203**, 420 (1911). — <sup>6</sup> *Konschegg, Th.*: Zur Epithelmetaplasie. Virchows Arch. **259**, 89 (1926). — <sup>7</sup> *Krompecher, E.*: Basalzellen, Metaplasie und Regeneration. Beitr. path. Anat. **72**, 163 (1924). — <sup>8</sup> *Lubarsch, O.*: Die Metaplasiefrage und ihre Bedeutung für die Geschwulstlehre. Arb. path. Inst. Posen **1901**. — <sup>9</sup> *Lubarsch, O.*: Einiges zur Metaplasiefrage. Verh. dtsh. path. Ges. **1906**, 198. — <sup>10</sup> *Plenge, C.*: Beitrag zur Frage der Krebse mit ortsfremdem Epithel. Virchows Arch. **264**, 370 (1927). — <sup>11</sup> *Teutschländer, O.*: Über Epithelmetaplasie mit besonderer Berücksichtigung der Epidermisierung der Lunge. Zbl. Path. **30**, 433 (1919—1920). — <sup>12</sup> *Teutschländer, O.*: Über Metaplasie und Krebsbildung. Verh. dtsh. path. Ges. **1923**, 184. — <sup>13</sup> *Walz, K.*: Zur Frage der Entstehung der heterotopen Wucherungen vom Bau der Uterusschleimhaut. Zbl. Path. **37**, 290 (1926). — <sup>14</sup> *Wegelein, C.*: Schilddrüse (Metaplasie in Adenomen). Handbuch der speziellen Pathologie und pathologischen Anatomie und Histologie **8**, 227. — <sup>15</sup> *Wolbach, S. B.* and *Howe, P. R.*: Tissue changes following deprivation of fatsoluble A-vitamin. J. exper. Med. **42**, 753 (1925). — <sup>16</sup> *Yamagiwa, K.*: Zusammenfassende Berichte der Ergebnisse von Versuchen über die Entstehung der epithelialen Geschwülste. Virchows Arch. **245**, 20 (1923).

---