

(Aus dem Institut für vergleichende Anatomie und Physiologie der k. Universität
Pavia [Vorstand: Prof. E. Zavattari].)

Die enterochromaffinen Zellen der Gallenwege in normalen und pathologischen Zuständen. (Nach Untersuchungen beim Menschen und bei Säugetieren.)

Von

Dr. Vittorio Erspamer.

Mit 11 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 27. Dezember 1935.)

1. Vorwort.

Der Besitz von enterochromaffinen Zellen (E.Z.) kann als ein charakteristisches Merkmal des entodermalen einschichtigen (im Oesophagus auch mehrschichtigen) Epithels und seiner Abkömmlinge betrachtet werden (*Clara*).

Und namentlich haben die zahlreichen Arbeiten der letzten Jahrzehnte die Anwesenheit der E.Z. in den verschiedensten Verdauungsorganen (Oesophagus, Magen, Darm, Pankreasausführungsgänge, Bursa Fabricii und lymphoider Dottersackblinddarm bei den Vögeln) festgestellt.

Nach den übereinstimmenden Angaben von *Kull*, *Clara*, *Citterio*, *De Filippi*, *Viali* und *Erspamer* kommen die E.Z. in der ganzen Wirbeltierreihe vor mit Ausnahme der Cyclostomen und der Teleostier. *Lison* beschrieb außerdem argentaffine basalgekörnte Zellen auch im Verdauungskanal bei einer Ascidienart. *Cordier*, *Lison*, *Clara*, *Viali* und *Erspamer* konnten unsere Kenntnisse über die chemische Zusammensetzung der Körnchensubstanz der E.Z. weit fördern. Es wurde bewiesen, daß das reduzierende Agens der E.Z. als ein Orthodiphenol angesehen werden kann, welches in Parastellung eine unbekannte und vielleicht nicht sehr komplexe Seitenkette trägt und eine freie Orthostellung hat. In den Körnchen der E.Z. ist in der ganzen Wirbeltierreihe immer eine gleiche Substanz vorhanden (*Viali* und *Erspamer*).

Masson, *Sprafke*, *Hamperl*, *Hasegawa*, *Schack*, *Pessin* und viele andere Forscher haben wichtige Beiträge zur Kenntnis der E.Z. im pathologischen Zustande hinzugefügt. *Masson* z. B. konnte feststellen, daß von den argentaffinen Zellen auch Neubildungen ausgehen können: *Massonsche Theorie* über die Genese der Carcinoide.

Was unsere Kenntnisse über die physiologische Bedeutung der E.Z. betrifft, so müssen wir mit *Clara* gestehen, daß wir so gut wie nichts darüber wissen. Ich bin der Meinung, daß die E.Z. unmittelbar mit den

chemischen Verdauungsprozessen nichts zu tun haben. Zugunsten dieser Auffassung spricht:

1. Die ganz unregelmäßige Verbreitung der E.Z. in Abschnitten des Magen-Darmkanals, die eine ganz verschiedene physiologische Bedeutung haben.

2. Der negative Ausfall meiner Versuche mit Pilocarpin-, Histamin- und Acetylcholininjektionen beim Meerschweinchen und beim Kaninchen. In Übereinstimmung mit *Tehver* konnte ich mich davon überzeugen, daß unter der Wirkung solcher Substanzen keine Ausstoßung der Körnchen der E.Z. in das Darmlumen stattfindet. Ebensowenig konnte ich irgendwelche Abänderung der Zahl, der Struktur, der Verteilung der E.Z. und der Diphenolkonzentration in den Körnchen feststellen.

3. Die ganz voneinander abweichenden Ergebnisse der Fütterungsversuche. Die Sekretion der E.Z. steht in keiner regelmäßigen Beziehung zur Art und Zusammensetzung der Nahrung. In Abhängigkeit von den verschiedenen Stadien der Darmresorption kann man keine deutlichen Abänderungen der E.Z. feststellen.

Auch gegen die Anhänger der endokrinen Sekretion unserer Zellen (*Kull*, *Tehver*, *Masson*, *Parat*, *Erös*) muß man mehrere wichtige Einwände erheben. Weder die rein morphologischen Angaben, noch die experimentellen Versuche können, in befriedigender Weise, die Annahme einer innersekretorischen Funktion der E.Z. stützen.

Viel verlockender und besser begründet ist die neue Theorie von *Patzelt*, der den genannten Zellen eine gewisse Bedeutung im Körperhaushalt zuschreibt, im Sinne, daß diese Elemente, deren Körnelung Vorstufen von Pigmenten nahestehen sollte, manche Stoffe des intermediären Stoffwechsels fixieren und umwandeln sollen. Auf Grund einiger eigener, noch nicht veröffentlichter Versuche bin ich geneigt, den E.Z. eine Rolle im intermediären Stoffwechsel der phenolartigen Substanzen zuzuschreiben, und bin, trotz mancher negativen experimentellen Ergebnisse, der Meinung, daß die E.Z. in engem Zusammenhang mit den Melaninen und vielmehr noch mit der chromaffinen Substanz stehen. Die sichere chemische Verwandtschaft zwischen dem Adrenalin und dem Orthodiphenole der E.Z., die gleichzeitige Erscheinung der *Henleschen* Reaktion, während der embryonalen Entwicklung des Menschen, in den E.Z. und in den chromaffinen Elementen der Nebennierenmarksubstanz, sind alles Umstände, die zugunsten meiner obenerwähnten Meinung sprechen.

2. Übersicht über das Schrifttum.

Cordier hat spärliche E.Z. im Mündungsabschnitte des Ductus choledochus beim Meerschweinchen und beim Schweine, *Clara* in der Ampulla Vateri beim Huhn und vielleicht auch im Ductus hepaticus bei demselben Tiere, *Tehver* endlich in den Drüsen der Gallenblase bei einem Rinde, gesehen.

Für den Menschen haben wir die positiven Befunde von *Kull* und *Patzelt* ausschließlich auf die Ampulla Vateri des Erwachsenen und des Embryos beschränkt. *Uggeri* und *Bertoni* gelang es niemals, E.Z. in den Gallenwegen von Amphibien und Selachieren festzustellen.

Peyron (1924) bemerkte, daß die Zellen einer operativ gewonnenen Geschwulst der Leber durch ihren Gehalt an feinen, im basalen Zellabschnitte mehr verdichteten, aus ammoniakalischer Silbernitratlösung Silber reduzierenden und daher tiefschwarz gefärbt erscheinenden Körnchen ausgezeichnet waren. Einen ähnlichen Befund teilten, ein Jahr später, wieder *Peyron* und *Corsy* mit. Nach Anwendung der *Massonschen* Methode an 9—15 Wochen alten menschlichen Keimlingen, bei der Untersuchung über die Ausbildung der intrahepatischen Gallengänge, sahen die Verfasser in den die Gallenwege auskleidenden Zellen eine große Menge von schwarzen Körnchen, die im lumenwärts gelegenen Anteil des Zelleibes mehr verdichtet waren. *Peyron* und *Corsy* sind der Meinung, es handle sich um ein vorläufiges Stadium der Gallenausscheidung, die sich dann später in den ständigen Leberbalken lokalisieren wird.

Noch eine letzte Bemerkung möchte ich hier besonders in Erinnerung bringen, da sie von meinen Befunden aufgeklärt werden soll.

Joël untersuchte (1929) eine kleine Geschwulst der Gallenblase, zufälliger Sektionsbefund, und konnte mikroskopisch beweisen, daß es sich um ein typisches Carcinoid handelte. Nach Anwendung der *Massonschen* Silbermethode gelang es aber *Joël* nicht, weder in der Geschwulst noch in der übrigen Gallenblasenwand, irgendwelche silberreduzierende Körnerzellen darzustellen. Im wohlgrundeten Verdachte, daß der negative Erfolg der argentaffinen Reaktion den Leichenveränderungen, gegen welchen die Körnchen der E.Z. eine außerordentliche Empfindlichkeit aufweisen (*Pavone*, *Clara*, *Hamperl*, *Sprafke*), zuzuschreiben sei, fragte sich der Verfasser, ob solche Zellen in der menschlichen Gallenblase schon untersucht und beschrieben worden seien.

Der Frage antworteten die nicht veröffentlichten Beobachtungen von *Masson*, „der, wie er mir mitteilte, etwa 100 Gallenblasen auf ihren Gehalt an argentaffinen Zellen geprüft hat, aber stets mit negativem Erfolg“ (*Joël*). Der Mangel von argentaffinen Zellen in der Schleimhaut der Gallenblase und in der geschwulstigen Masse in seinem Falle und die negativen Angaben von *Masson* konnten jedoch für *Joël* nicht als entscheidender Beweis gegen die *Massonsche* Theorie über die Genese der Carcinoide gelten. Doch ist *Joël*, ebenso wie *Walz*, der Meinung, daß die Carcinoide auch von anderen Zellen endodermalen Ursprungs abstammen können.

Wie man sich leicht überzeugen kann, sind die Angaben der Literatur über das vorliegende Problem ganz ungenügend. Deswegen, trotz der nicht ermutigenden Ergebnisse der ausführlichen Untersuchungen von

Masson, schien es mir aus mehreren Gründen interessant zu sein, die Frage über die Anwesenheit der E.Z. in den Gallenwegen wieder in Erwägung zu ziehen. Und namentlich:

1. Die Darstellung der E.Z. in der Gallenblase bringt einen Beitrag zur Kenntnis solcher Elemente in bisher nicht untersuchten Organen.

2. Das Kriterium der Verteilung der E.Z. kann ganz wahrscheinlich nützliche Hinweise auf die Erklärung des schwierigen Problems der physiologischen Bedeutung der genannten Zellen bieten.

3. Die Darstellung von E.Z. in der menschlichen Gallenblase kann die Anwesenheit von Carcinoiden in diesem Organe mit der *Massonschen* Theorie in Übereinstimmung bringen.

All dies, abgesehen vom möglichen Beitrag, den ein Versuch über das Verhalten der E.Z. in verschiedenen pathologischen Zuständen der Gallenblase und der intrahepatischen Gallenwege zur Aufklärung der vielfachen Fragen bringen kann, die von *Masson* und *Schack* nach der Untersuchung solcher Zellen in den chronisch entzündeten Wurmfortsätzen aufgeworfen wurden.

Ich habe meine Versuche nicht nur beim Menschen, sondern auch bei verschiedenen anderen Säugetieren durchgeführt, um einige Beiträge von größerem vergleichendem Wert bringen zu können.

3. Technik.

Die lebensfrisch gewonnenen Stücke (extra- und intrahepatische Gallenwege vom Menschen und von anderen Säugetieren) wurden in 10%igem Formalin oder in Kaliumbichromat-Formol nach *Regaud* fixiert. Ausschließliche Paraffineinbettung. Schnittdicke 5—10 μ .

Die nach *Regaud* fixierten Stücke wurden mit einer stark verdünnten Lösung von *Carazzi-Hämatoxylin* gefärbt. Als Versilberungsmethode benutzte ich immer das *Massonsche* Verfahren, in der von *Hamperl* angegebenen Vorschrift. Die Diazoreaktion wurde mit dem Nitrazol C. F. (*Hollborn*) und mit den von mir selbst hergestellten Diazovertbindungen (ich diazotierte besonders Benzidin und Dianisidin) ausgeführt.

Auch mit den neuerdings von *Viali* und mir in die histologische Technik eingeführten Reaktionen (*Zanfognini*-Reaktion, *Millon*-Reaktion und *Covidalli*-Reaktion) gelang es mir, gute Resultate zu erzielen.

4. Die enterochromaffinen Zellen der Gallenblase bei verschiedenen Säugetieren.

A. Im normalen Zustande.

Bei den von mir untersuchten Tieren ist es das erwachsene *Rind*, das die größte Zahl von E.Z. aufweist. Die E.Z. sind in verhältnismäßig reichlicher Menge in den Drüsen der Gallenblase, besonders im Gebiete des Fundus und des Korpus vorhanden; die Zellen zeigen, ihres verschiedenen funktionellen Zustandes wegen, eine ganz ungleiche

Reduktionsfähigkeit des Silbers aus ammoniakalischer Silbernitratlösung: so können wir neben tiefschwarz gefärbten Zellen auch solche finden, die nur einen blassen gelblichbraunen Farbton aufweisen. Auch in der Gallenblase ist die Zahl der E.Z. großen individuellen Schwankungen unterworfen, besonders in bezug auf die stärkere oder schwächere Entwicklung der Drüsen (fast ausschließliche Lokalisierung der Zellen), die ihrerseits wieder vom Alter abhängig ist: beim Kalbe, wo die Drüsen noch nicht gut entwickelt sind, sowie beim alten Tiere, wo sie zum Teil atrophisch sind, ist die Menge unserer Zellen stark vermindert.

In den intrahepatischen Gallengängen habe ich niemals E.Z. nachweisen können; zugegeben auch, daß sie dort vorhanden sind, müssen sie jedenfalls sehr spärlich sein.

Beim *Schweine* sind die E.Z. in kleiner Menge in der Gallenblase vorhanden; sie sind fast immer auf das Drüseneipithel beschränkt.

Beim *Hunde* sind die Zellen in der Gallenblase außerordentlich spärlich, und oft muß man mehrere Schnitte durchmustern ohne eine einzige Zelle zu finden. Wenn man aber das Glück hat, die gute Stelle zu treffen, dann kann man auch 3—4 derselben auf einer Schleimhautfalte finden. Noch seltener im Ductus cysticus und im Choledochus, nehmen die E.Z. nur in dem intraduodenalen Abschnitte des Choledochus zu, ohne aber jemals die Zahl der im nebenliegenden Epithel des Duodenum vorhandenen Elemente zu erreichen.

Auch die Gallenblase des *Meerschweinchens* weist nur sehr spärliche E.Z. auf. Die Zahl nimmt im Ductus choledochus zu und vermehrt sich ziemlich im intraduodenalen Abschnitt dieses Ganges.

In zahlreichen Schnitten der Gallenblase von mehreren *Kaninchen* habe ich fortwährend einen negativen Ausfall der Diazo- und der Silberreaktion erhalten. Die E.Z. erscheinen nur $1\frac{1}{2}$ cm vor der Mündung des Choledochus und vermehren sich nach und nach, um im intraduodenalen Abschnitte eine Zahl zu erreichen, die gewiß jener des angrenzenden Darmepithels zum mindesten gleicht (Abb. 1). Bei der *Katze* und beim *Maulwurf* habe ich niemals E.Z. in der Gallenblase nachweisen können.

Bei der *Haselmaus* fehlen die E.Z. durchaus in der Gallenblase, sind aber in geringer Zahl im intraduodenalen Abschnitte des Choledochus vorhanden.

Ich hatte auch die Möglichkeit, die Gallenwege eines *Cynocephalus* zu untersuchen. In der Gallenblase sind keine E.Z. vorhanden. Sie erscheinen erst im Mündungsabschnitte des Choledochus, sei es im oberflächlichen Epithel, sei es in den mucoiden Anhangsdrüsen. Hier muß ich jedoch zugeben, daß meine negativen Befunde in der Gallenblase solcher Affen nur eine bedingte Beweiskraft haben, da der Bewahrungszustand des untersuchten Materials nicht ganz befriedigend war. Zusammenfassend: Nur bei 4 von den 9 untersuchten Tierarten habe ich

E.Z. in der Gallenblase nachweisen können. In allen Arten, bei welchen mir der Versuch möglich war, fand ich immer unsere Elemente im intra-duodenalen Abschnitte des Choledochus.

Man muß darauf achtgeben, daß man oft histiocytaire oder endotheliale Körnerzellen antreffen kann, die stark das Silber aus der *Fontana*-schen Silberlösung reduzieren. Manchmal sind solche Pigmentzellen der Basis der Epithelzellen angeklebt, und so können sie, bei oberflächlicher

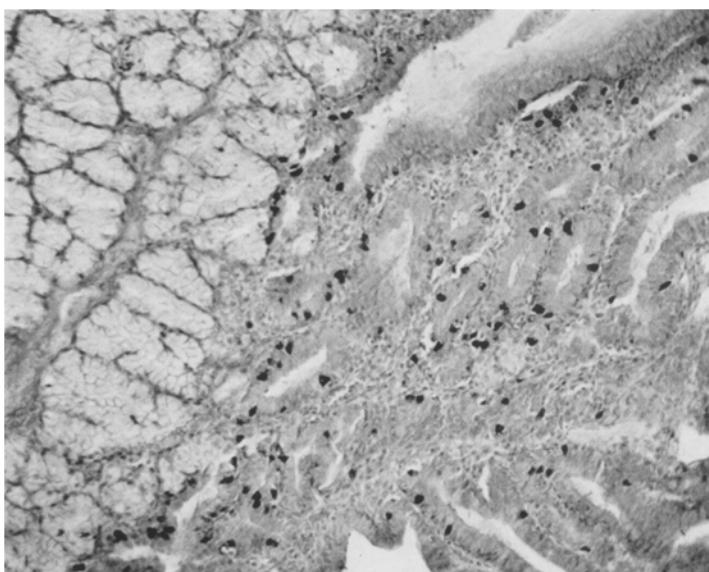


Abb. 1. Kaninchen. Mündungsabschnitt des Ductus choledochus mit sehr reichlichen E.Z. Alle folgenden Abbildungen stammen von gleich behandelten Präparaten. Formalin 10 %; Paraffineinbettung; Versilberungsmethode nach *Masson-Hampel*.

Betrachtung, Verwirrungen hervorrufen: die Grobheit und die braun-gelbliche Eigenfarbe der Körnchen, der negative Ausfall der Diazo-reaktion, können alle Zweifel leicht beheben.

B. Im pathologischen Zustande.

Es ist wohlbekannt, daß die Infektion mit *Fasciola hepatica* alltäglich bei Rindern und Schafen eine Cholangitis und eine Pericholangitis hyperplastica hervorruft.

Bei der Sektion zeichnen sich die Gallengänge an der Oberfläche der Leber als erweiterte Kanäle ab. Außerdem erfahren sie eine erhebliche Verdickung, indem sie als derbe, weiße oder an der Innenfläche durch hämatogenes Pigment bisweilen braunschwarzlich gefärbte Gänge erscheinen, die später auch kalkig inkrustiert sein können. Mikroskopisch fällt hauptsächlich eine starke drüsige Wucherung des Epithels an der

Gallengangswand auf (*Aschoff*). Auch die Neubildung von Gallengängen ist manchmal eine sehr bemerkenswerte. Es schien mir, die Untersuchung über das Verhalten der E.Z. in den obenerwähnten pathologischen Bedingungen könnte wohl ein großes Interesse bieten. Sie könnte ja als eine Ergänzung meiner Beobachtungen über solche Zellen bei der Cholezystitis und bei der Cholelithiasis des Menschen gelten. Ich habe die intrahepatischen Gallenwege bei drei Rindern untersucht. In allen 3 Fällen lag ein ganz deutliches Bild von stark entwickelter Angiocholitis hyperplastica vor; und in allen 3 Fällen konnte ich die Anwesenheit von E.Z. feststellen. Ich muß gestehen, daß ich eine größere Menge von solchen Zellen zu finden geglaubt hatte: denn manchmal trifft man 2—3 Zellen in einem Querschnitt einer tubulösen Drüse, aber manchmal kann man auch mehrere Schnitte unter dem Mikroskop durchmustern, ohne eine einzige Zelle zu finden.

In dem Bindegewebsstroma konnte ich nie E.Z. feststellen und ebenso wenig konnte ich mich von dem Vorhandensein jener Auswanderungsbilder überzeugen, die ich später in der menschlichen Gallenblase beschreiben werde. In den normalen intrahepatischen Gallengängen des Rindes konnte ich keine E.Z. wahrnehmen; ihr Erscheinen ist also mit der durch die chronische Entzündung hervorgerufenen drüsigen Wucherung des Epithels in engen Zusammenhang zu bringen.

5. Die enterochromaffinen Zellen der Gallenblase beim Menschen.

A. Im normalen Zustande.

Ich konnte einen 18 Wochen alten menschlichen Keimling und einen während der Geburt gestorbenen reifen Fetus zu Verfügung haben. Die verschiedenen Stücke wurden lebensfrisch fixiert.

Trotz der sorgfältigen Untersuchung von Serienschnitten der Gallenblase, des Cysticus und des Choledochus, gelang es mir nicht, eine einzige E.Z. in dem 18 Wochen alten Keimling zu finden. Im Epithel des Duodenums sind diese Zellen sehr zahlreich, verhältnismäßig viel zahlreicher als beim Erwachsenen, hören aber plötzlich auf, wo die die Papilla major von außen überkleidende Schleinhaut sich nach innen einstülpt, um die Ampulla Vateri zu beschränken. Ein solcher negativer Befund widerspricht den Beobachtungen von *Patzelt*, der, wie ich schon bemerkt habe, spärliche E.Z. in dem intraduodenalen Abschnitt des Choledochus bei einem 15 Wochen alten Keimling beschreiben konnte: es ist wahrscheinlich, daß gleich wie die Menge so auch die Zeit der ersten Erscheinung starken individuellen Schwankungen unterworfen sei. Hier muß hinzugesetzt werden, daß ich niemals auf den zahlreichen, bei diesem Embryo ausgeführten Schnitten der Leber in den die intrahepatischen Gallengänge bedeckenden Zellen argentaffine Körnchen beobachten konnte. Positive Ergebnisse erhielt ich hingegen bei der Untersuchung der Gallenblase des reifen Fetus.

Auf ungefähr 300 Querschnitten von verschiedenen Teilen des Organes habe ich 35 E.Z. gesehen. Die Zellen, äußerst selten auf den Schleimhautfalten, werden, wenn man es so sagen kann, in den im Halse der Gallenblase und im Anfangsabschnitte des Ductus cysticus vorhandenen mucoiden Drüsen zahlreicher (Abb. 2).

Meine Befunde zeigen also, daß die E.Z. auch in der normalen menschlichen Gallenblase ohne Zweifel vorhanden sind; ihre Erscheinung in diesem Organe muß allerdings verhältnismäßig verspätet sein; zugunsten



Abb. 2. Eine E.Z. der Gallenblase bei einem neugeborenen Kinde.

dieser Meinung spricht ihr vollständiges Ausbleiben bei dem 18 Wochen alten Keimlinge. Die argentaffinen Körnchen, die im normalen Zustande und in einer Geschwulst von *Peyron* und *Corsy* in den intrahepatischen Gallenwegen und in der Leber beobachtet wurden, müssen als aus Gallenpigment oder Gallenprepigment zusammengesetzt angesehen werden.

Die E.Z., deren mögliches Vorkommen in den intrahepatischen Gallenwegen theoretisch nicht abgestritten werden kann (s. meine Befunde bei der von der *Fasciola* erzeugten *Angiocholitis hyperplastica*), sind ganz anders als die schon beim 9wöchigen Keimlinge von *Peyron* und *Corsy* beschriebenen argentaffinen Zellen. Bemerkenswert ist, daß die E.Z. bei Keimlingen solchen Alters vollständig im ganzen Magen-Darmkanal fehlen (*Patzelt, Clara*).

Auch die Carcinoide, welche sich theoretisch ebensogut auch in der Leber entwickeln könnten, haben nichts mit der argentaffinen Geschwulst von *Peyron* zu tun. Bilder, die den von diesen Verfassern beschriebenen

sehr ähnlich sind, konnte ich bei verschiedenen Kaninchen sehen; solchen Tieren war der Ductus pancreaticus unterbunden worden. In diesen Fällen waren die Leberzellen ganz mit mehr oder weniger dichten, im ganzen Cytoplasma unregelmäßig verbreiteten, feinen argentaffinen Körnchen durchsetzt. Die Körnelung, die eine gelbliche Eigenfarbe besaß, wurde nach Behandlung der Schnitte mit der *Fontanaschen* Silberlösung tiefschwarz. Die Diazoreaktion fiel stets negativ aus.

B. Im pathologischen Zustande.

Ich konnte im ganzen 53 durch Operation gewonnene und lebensfrisch fixierte Gallenblasen untersuchen; 8 von diesen waren für meine Zwecke ganz unbrauchbar, da ihr Epithel einer vollständigen oder fast vollständigen Zerstörung anheimgefallen war.

Es ist nicht meine Aufgabe, umständlich das Aussehen der Schleimhaut der Gallenblase im normalen und pathologischen Zustande zu beschreiben. Trotzdem glaube ich, hier doch einiges hervorheben zu müssen, und zwar, daß in der normalen Gallenblase die zylindrischen Epithelialzellen über den 0,2—0,3 mm hohen Schleimhautfalten und über den von denselben umfaßten Areolen in einer einzigen Schicht angeordnet sind; daß hier (wenigstens im Korpus und im Fundus) die mucoiden Drüsen vollständig fehlen und die sog. *Luschkaschen* Gänge ebenso fehlen oder zumindest ganz spärlich sind; daß auch die Schleimzellen nur sehr selten sind (*Aschoff, Testut*).

Im pathologischen Zustande kann das Epithel in verschiedenem Maße zugrunde gehen, es kann atrophisch werden, ein fast normales Aussehen bewahren und endlich auch einer Hyperplasie verschiedenen Grades entgegengehen. In diesem mich besonders interessierenden Falle bemerkte man hie und da hohe (2—3 mm) und dünne Schleimhautfalten, mucoïdartige Drüsen, zahlreiche, tiefe und oft cystisch erweiterte *Luschkasche* Gänge, und das ganze Epithel erscheint oft sehr reich an Schleimzellen (*Aschoff, Nicholson*).

Die Veränderungen des Epithels sind jedenfalls von solchen der anderen Schichten begleitet, doch sind letztere in bezug auf meine Untersuchungen weniger wichtig, und deshalb werde ich mich über dieselben nicht aufzuhalten. Eine Auszählung der Fälle mit positivem Befund ergibt folgendes:

1. In wohl 23 Fällen auf 45 ist mir der Beweis von E.Z. nicht gelungen. Doch hatte das Epithel in 21 solcher Fälle ein normales oder nur mäßig hyperplastisches Aussehen.

Auf die sichere Anwesenheit der E.Z. in der Gallenblase des 9monatigen Fetus habe ich schon hingewiesen; ich bin der Meinung, daß die Vermehrung unserer Zellen nicht im gleichen Schritt mit der Größenzunahme der Gallenblase vor sich geht. So sind die seltenen Elemente nur in glücklichen Umständen und durch geduldiges Suchen aufzufinden. Dies

ist die Erklärung, die für meine und wahrscheinlich auch für die *Masson*-schen negativen Befunde gilt. Aber in zwei von den obenerwähnten 23 Fällen glaube ich, daß der ausbleibende Nachweis der E.Z. wirklich ihrem Fehlen zuzuschreiben sei; es handelte sich um zwei große hydropische Gallenblasen, die eine starke Ausdehnung der Wand und eine hochgradige Epithelhypotrophie aufwiesen.

Es ist wahrscheinlich, daß die vielleicht vorhanden gewesenen E.Z. zugrunde gegangen sind. Etwas Ähnliches habe ich ja auch in den Pankreasausführungsgängen des Kaninchens nach der durch Unterbindung erzeugten Sekretsstauung beschrieben.

2. In 13 Fällen konnte ich die Anwesenheit einer geringen Menge von E.Z. feststellen: durchschnittlich weniger als eine Zelle auf jeder Sektion. Und manchmal waren die auf 130—150 untersuchten Schnitten gefundenen Zellen nicht mehr als 2—3.

In solchen Gallenblasen (mit einem normalen oder mäßig hyperplastischen Epithel) sind übrigens Zahl, Form und Anordnung der E.Z. vollkommen normal.

3. In den übrigen 9 Fällen erschien die Zahl der E.Z. gegenüber der Norm sehr bedeutend erhöht.

In 5 Fällen war die Zunahme mäßig: 1—5 Zellen auf einem Schnitt.

In 2 Fällen war die Zunahme stark: 5—20 Zellen auf einem Schnitt.

In 2 Fällen war die Zunahme sehr stark: mehr als 20 Zellen auf einem Schnitt.

Hier ziehe ich nicht andere Besonderheiten der Morphologie und der Anordnung der E.Z. in Betracht; darauf werde ich später ausführlich zurückkommen.

Alles zusammenfassend: In 52% der Fälle habe ich keine E.Z. gesehen; in 28% habe ich eine normale Menge und in 20% eine erhöhte Menge von E.Z. gefunden. Die Steigerung der Zahl unserer Elemente mit der Zunahme der Epithelhyperplasie ist eine sehr deutliche.

Unter 22 Fällen mit normalem Epithel liegt nur 1 Fall mit mäßiger Zunahme der E.Z. vor.

Unter 11 Fällen mit mäßig hyperplastischem Epithel finden wir 4 Fälle mit mäßiger oder starker Zunahme der E.Z.

Unter 4 Fällen mit stark hyperplastischem Epithel kann man 4 Fälle mit starker Zunahme der E.Z. sehen.

Um eine angemessene Vorstellung des in einigen Gallenblasen vorhandenen Reichtums an E.Z. zu bieten, werde ich sagen, daß man auf einer einzigen Schleimhautfalte 50—60, bisweilen direkt zu Haufen angesammelte Zellen treffen kann (Abb. 3). Solche Befunde von zweifellos pathologischer Natur sind, wie ich schon früher erwähnt habe, in enger Beziehung mit der mehr oder weniger ausgeprägten Epithelhyperplasie zu bringen.

Augenscheinlich muß auch hier (gleich wie bei der von *Fasciola hepatica* erzeugten *Angiocholitis hyperplastica*) das Erscheinen zahlreicher E.Z. dadurch erklärt werden, daß „die Potenzen der Epithelzellen auch beim erwachsenen Menschen (Tiere) noch fast alle Gewebe des ganzen Magen-Darmtraktes umfassen“ (*Hamperl*). So wie es im ganzen Magen-Darmkanal möglich ist, daß sich, unter gewissen Umständen,

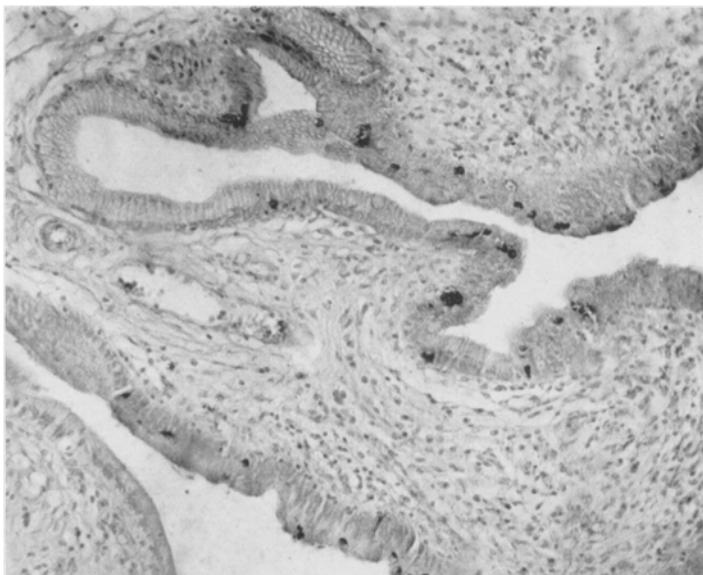


Abb. 3. Menschliche Gallenblase mit Lithiasis (11. Fall). Die E.Z. sind sehr zahlreich und manchmal auch in Haufen vorhanden.

das normale Zylinderepithel entweder in Plattenepithel oder in Flimmerepithel, oder in irgendwelche andere heterotope Formation umwandelt, so wie es in der Gallenblase selbst möglich und auch häufig ist, daß in ihr mucoide oder pseudo-pylorische Drüsen vorkommen (*Nicholson, Schridde*), ebenso ist es durchaus verständlich, daß in der Gallenblase und in den intrahepatischen Gallenwegen eine Differenzierung der gewöhnlichen Epithelzellen in diphenolhaltige gekörnte Elemente, das ist in E.Z., stattfindet. Die Ursache des verschiedenen Grades dieses Differenzierungsprozesses ist uns ganz unbekannt.

Hinsichtlich der Verteilung der E.Z. in der Gallenblase habe ich bei der Durchmusterung mehrerer solcher Organe bemerkt, daß sie im Fundus und im Korpus zahlreicher sind als im Halse; alles dies noch im engen Zusammenhang mit den stärker hyperplastischen Abschnitten des Organes.

Und zwar ist es besonders im Fundusgebiete, wo die Menge, die Ausbreitung, das Eindringen der *Luschkaschen* Gänge in die Tunica fibrosa

so hochgradig werden können, daß die ganze Gallenblase wabig durchlöchert erscheint; auch die Entwicklung der mucoiden Drüsen ist besonders im Fundus eine sehr große (*Aschoff*). Wenn man dann eine beschränkte Zone der Gallenblase in Betracht zieht, ist es interessant zu sehen, wie die E.Z. gar nicht regelmäßig zerstreut sind: inmitten von Schleimhautfalten und von Drüsen, wo die E.Z. vollkommen fehlen, gibt es auch Schleimhautbezirke, deren Epithel an jenes des Duodenums erinnert.

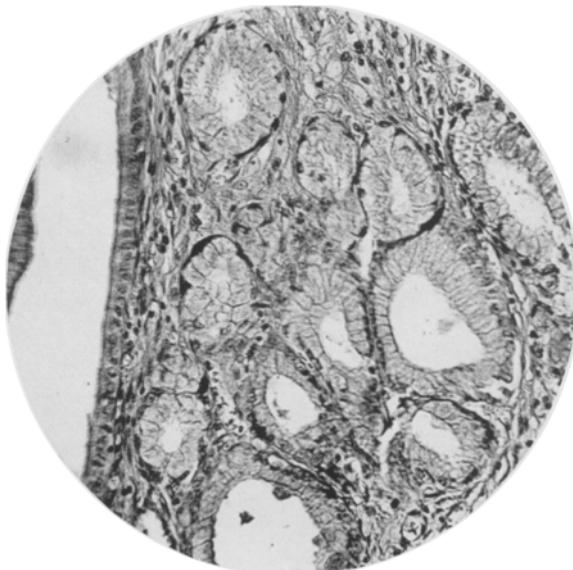


Abb. 4. E.Z. mit sehr breiter Basis in den mucoiden Drüsen einer Gallenblase (1 Fall Cholelithiasis).

Die Form unserer Zellen ist eine sehr verschiedene: von den typischen flaschenförmigen Elementen gibt es alle Übergänge bis zu Zellen mit sehr breiter Basis, die ganz den E.Z. der Brunnerschen Drüsen gleichen; sie sitzen auf der Membrana propria, indem sich ihre Basis gewissermaßen unter die benachbarten Elemente schiebt. Manchmal haben die E.Z. ein Aussehen, das, wie schon *Hamperl* im menschlichen Magen beobachtet hat, ganz an jenes von Korbzellen bzw. Belegzellen erinnert. Und namentlich auch in der Gallenblase kann man Zellen beobachten, „die lange ausgezogen und abgeflacht, sich zwischen Membrana propria und den anderen Epithelzellen ausbreiten, die letzten umspinnen und so ganz das Bild von Korbzellen darbieten“ (*Hamperl*) (Abb. 4).

Andere Zellen sind mit verzweigten Fortsätzen versehen, und nehmen so eine noch unregelmäßige, fast sternförmige Gestalt an. Die mehr oder weniger dichten, manchmal äußerst spärlichen, mehr oder weniger

an diphenoligen Stoffen reichen Körnchen sammeln sich meistens im basalen Zellabschnitte an: nur in seltenen Fällen zeigt sich eine gleichmäßige Verteilung der Körnchen im ganzen Cytoplasma. Sehr oft findet man stark vakuolisierte Zellen, doch konnte ich, wegen meiner unpassenden technischen Verfahren, nicht darüber ins klare kommen, ob solche Vakuolen, die nach den Literaturangaben auch in den E.Z. des Wurmfortsatzes und der Carcinoide vorhanden sind, nicht etwa Lipoid- oder

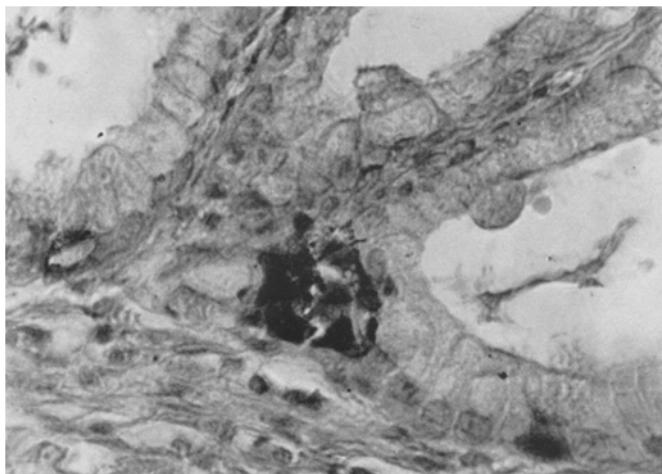


Abb. 5. Unmittelbar unter dem Epithel einer mucoïden Drüse bemerkt man einen E.Z.-Verband (Cholelithiasis 1. Fall).

Fetttröpfchen enthielten (*Maresch, Masson, Schack, Hasegawa usw.*). Im allgemeinen sind die E.Z. vereinzelt; doch kann man leicht 2—3 bei einander liegende, aber stets gut individualisierte Zellen finden. Und bisher nichts Neues: es handelt sich um Bilder, die, wenn auch nicht in der normalen Gallenblase, doch immer im Darmkanal vorliegen.

Der Befund von unregelmäßigen E.Z.-Verbänden syncytiärer Struktur, mit dem Aussehen von chromaffinen oder argentaffinen Körnchenanhäufungen mit 3—5—10 zerstreuten Kernen, ist dagegen unzweifelhaft pathologischer Natur (Abb. 5). *Hamperl, Masson* und *Schack* haben ganz ähnliche Beobachtungen an chronisch entzündeten Wurmfortsätzen und Mägen gemacht.

Die solitären E.Z. und die nun beschriebenen syncytialen Anhäufungen sind besonders zwischen den gewöhnlichen Epithelzellen oder zwischen den Schleimzellen eingeschaltet; manchmal aber ergeben sich aus der Anordnung der E.Z. solche Bilder, die, unter dem nötigen Vorbehalt, ganz an das *Massonsche „bourgognement“*, an den Ausknospungsprozeß von *Feyrter* und *Schack* erinnern. Bevor ich auf meine Befunde

ausführlich eingehen, will ich hier kurz diese Auswanderungsprozesse nach *Masson* und *Schack* erwähnen.

In den *Lieberkühnschen* Drüsen des chronisch entzündeten Wurmfortsatzes bilden die Epithelzellen der Kryptenspitzen ein eng mit dem periglandulären Nervenplexus verbundenes Syncytium.

Aus diesem Syncytium demarkieren sich eine oder mehrere Zellen (die von den anderen Elementen keineswegs zu unterscheiden sind) und

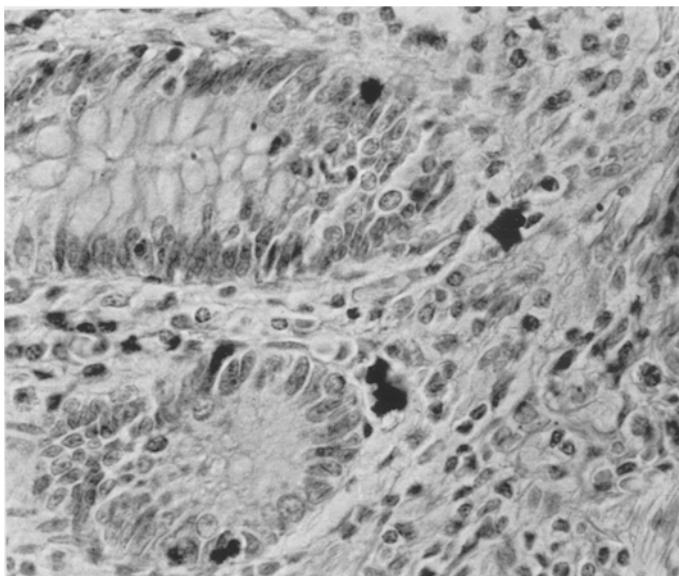


Abb. 6. Chronische Appendicitis (8. Fall). Einige E.Z. sind schon ins Bindegewebe gewandert, andere sind im Begriffe, sich vom Epithel abzulösen.

dringen mit dem einen der Zellpole zwischen die periglandulären Nervenfibrillen ein. Mit dem allmählichen Fortschreiten dieses Auswanderungsprozesses treten im Zelleibe die spezifischen argentaffinen Körnchen hervor; der Zusammenhang mit der Spitze der *Lieberkühnschen* Krypten wird immer lockerer, und endlich lösen sich die argentaffinen Zellen ganz vom übrigen Epithel ab.

Sobald solche Ablösung ganz vollendet ist, können die E.Z. einzeln oder in Haufenform inmitten der Nerven, in der Nähe der Kryptenspitze liegen bleiben, oder es kann sich die Wanderung bis in die Submucosa fortsetzen (Abb. 6).

Der Gestalt nach unterscheidet *Masson* 4 Grundtypen von E.Z.; ich erinnere sie ohne Beschreibung: neurogliaähnliche Form, ganglionzellähnliche Form, drüsenzellähnliche Form und letztens darmzellähnliche Form. *Schack* dagegen, je nach den Eigenschaften des Kernes und des

Protoplasmas, unterscheidet die solitären E.Z. nur in zwei Haupttypen: der erste Typ zeigt einen großen, hellen, bläschenförmigen Kern; der Zelleib ist großblasig und das Protoplasma enthält sehr häufig Vakuolen von verschiedener Größe; der zweite Typ (seltener) weist einen kleinen, runden oder langgestreckten, stark färbaren Kern auf. Der Zelleib ist schmal und häufig steht er durch Fortsätze mit der Nevroglia in Verbindung. Beide Typen können sich auch zu, unter Umständen einen zentralen Hohlräum einschließenden, Haufen (E.Z.-Verbände) angeordnet finden. *Schack* konnte nie die von *Masson* beschriebene Umwandlung der E.Z. in Neurogliazellen oder Ganglienzellen beobachten, doch konnte er innige anatomische Verbindungen zwischen E.Z. und Neurofibrillen nachweisen.

Im Laufe meiner Untersuchungen an der Gallenblase gelang es mir in 3 Fällen (und in ganz besonderer Weise in einem davon) solche Bilder zu sehen, die ganz den ersten Stadien des von *Masson* und *Schack* abgebildeten „bougeonnement“ entsprachen.

An der Spitze der zwischen den Schleimhautfalten vorhandenen Krypten und in den mucoiden Drüsen habe ich solitäre Zellen oder syncytiale E.Z.-Verbände getroffen, die ganz ähnlich aussahen wie eine Knospe, wie eine gegen das Bindegewebe der Tunica propria hervorragende Sprosse.

Die Ausknospung ist in den verschiedenen Fällen mehr oder weniger ausgeprägt: man kann auch bis zum sog. 3. Stadium (*Schack*) der Emigration kommen (Abb. 7—8). Ich kann nicht mit Sicherheit entscheiden, ob die Emigration auch in der Gallenblase in der Weise anfängt, daß sich gegen das Bindegewebe kleine Sprossen von noch nicht gekörnten Zellen bilden. Die Sache ist möglich, aber das mir zur Verfügung stehende Material war durchaus ungenügend, um das Problem zu klären. Ich muß aber bestätigen, daß neben den vollständig aus E.Z. zusammengesetzten Sprossen auch andere Sprossen zu treffen sind, in denen man nur eine oder zwei E.Z. hervorhebt; nun gut, in solchen Fällen war die Zelle immer in dem gegen das Bindegewebe gewandten Pole der Knospe gelegen.

Die Gestalt der auswandernden Zellen entspricht meistens jener des 1. Typus von *Schack*. Der Kern ist groß, hell, bläschenförmig; der Zelleib ist großblasig oder plump länglich, das Protoplasma ist mehr oder weniger an manchmal sehr großen Vakuolen reich; ob letztere Lipoidtröpfchen enthalten, kann ich nicht entscheiden. Hier und da sind auch seltene Zellen des 2. *Schackschen* Typus mit kleinem, stark färbarem Kern zu finden.

Ob die E.Z. mit den Nervenfibrillen in irgendwelcher Beziehung stehen, konnte ich nicht feststellen. Die gewöhnliche Spärlichkeit der Zellen macht in der Gallenblase eine solche Untersuchung äußerst schwierig und unsicher. Bis daher stimmen also meine Befunde mit den

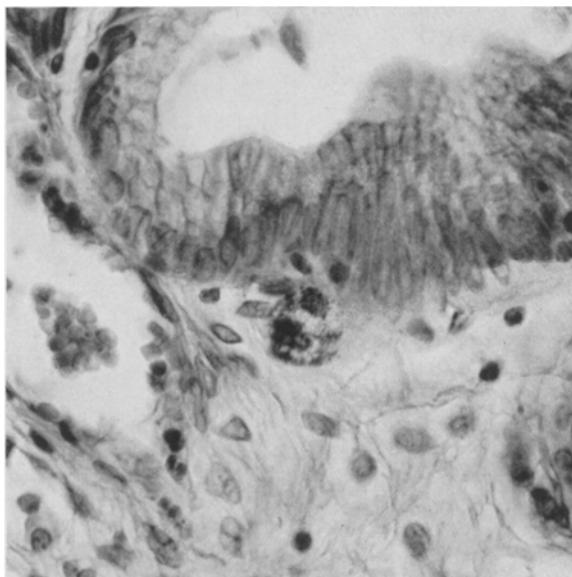


Abb. 7. Die zweikernige E.Z. ist im gleichen Stadium der Ausknospung wie die Zellen der Abb. 6 (Cholelithiasis 11. Fall).

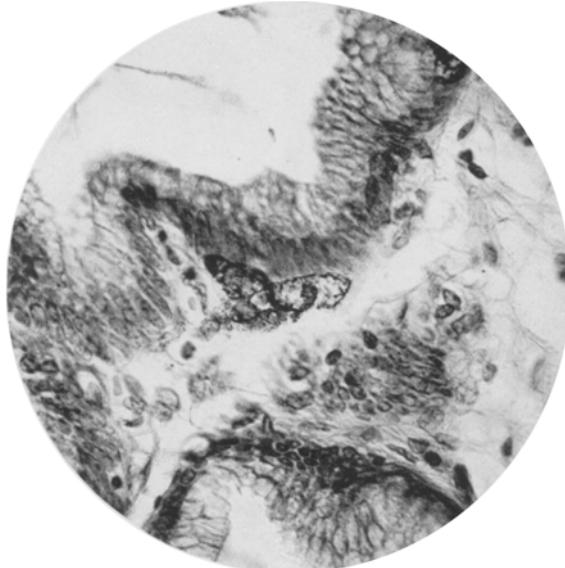


Abb. 8. E.Z.-Verband syncytialer Struktur unmittelbar unter einer mucoïden Drüse. Die Zellen sind stark vakuolisiert (Gallenblase 11. Fall).

Angaben von *Masson* und *Schack* überein. Weiter jedoch beginnen die Verschiedenheiten.

In der Gallenblase hört die Emigration immer im 3. oder 4. Stadium auf; d. h., daß die Ablösung der Zellen vom Epithel nie eine vollendete ist. Solitäre Zellen und Zellverbände bewahren stets weite Verknüpfungen mit dem Ursprungsepithel, und nie gelang es mir, eine einzige ganz vom Epithel abgelöste und in das Bindegewebe emigrierte Zelle zu finden. Die Serienschnitte können leicht zweifelhafte Bilder, die durch Tangentialschnitte erzeugt sind, aufklären (Abb. 9).

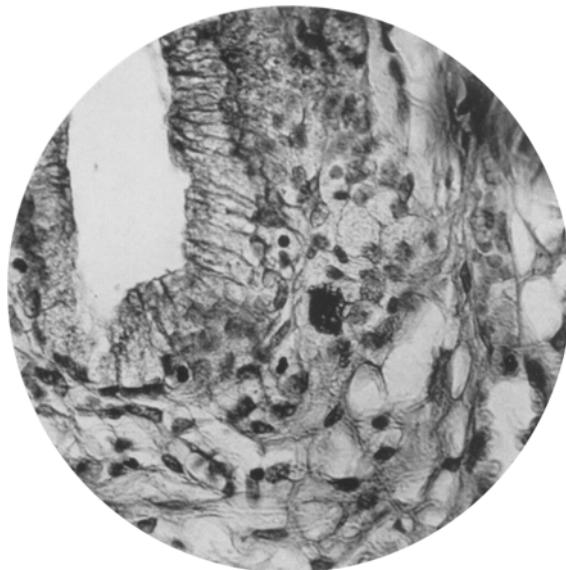


Abb. 9. Das täuschende Bild einer extraepithelialen E.Z. ist durch den Tangentialschnitt eines Kryptenfundus verursacht (Cholelithiasis 11. Fall).

Welch eine Bedeutung soll man meinen Befunden zuschreiben? Sind in meinen Fällen nur die ersten Stadien der Auswanderung getroffen worden? Das ist auch möglich; *Masson* aber betont die Schwierigkeit und die Seltenheit, die Auswanderung der E.Z. auf der Tat zu ertappen, während es im Gegenteile ganz leicht sei, schon emigrierte Zellen, die, sozusagen, ihre Ruhelage innerhalb der Nervenfibrillen des Plexus mucosus erreicht haben, zu finden.

Ich muß die Aufmerksamkeit auf die, in meinen 3 Fällen vorhandene, starke Epithelhyperplasia lenken; eine solche Tatsache gibt mir die Gelegenheit, eine Annahme zu äußern, die mir besser begründet scheint, als die einer hypothetischen aktiven Emigration innerhalb der Nerven.

Die lebhafte Epithelwucherung bedingt einerseits eine Neubildung von Schleimzellen und von gewöhnlichen indifferenten Epithelzellen, andererseits aber auch die Neubildung einer gewissen Zahl von E.Z. Solche Elemente bilden sich auch hier, wie im übrigen Darmkanale, besonders an der Basis der Schleimhautfalten und in den mucoiden

Drüsen. Weiter muß man noch darauf achtgeben, daß nach den übereinstimmenden Angaben von *Clara* und *Tehver* den E.Z. eine passive Beweglichkeit zukommt. Stellen wir uns nun eine Kryptenspitze vor Augen mit hypertrophischem und lebhaft wucherndem Epithel: die an solcher Stelle sich neubildenden E.Z. werden von den Nachbarelementen der Basalmembrana stark angepreßt und gegen das Bindegewebe der Tunica propria hin verschoben. So kommt es zu den „bourgeonnement“- oder Ausknospungsbildern, die, ich betone es noch einmal, nur der passiven Beweglichkeit der E.Z. zuzuschreiben sind. Dies für die Gallenblase.

Aber wie kann man die, auch von mir selbst mittels der Diazoreaktion zweifellos bewiesene Anwesenheit von E.Z. im Stroma des Wurmfortsatzes erklären? Gibt es hier wirklich eine aktive Emigration innerhalb der Nerven? Ich glaube es nicht. Wenn es so wäre, warum sollten denn die E.Z. nicht auch in der menschlichen Gallenblase, in den intrahepatischen Gallengängen des von *Fasciola* infizierten Rindes, in den von *Hamperl* untersuchten Mägen migrieren?

Wenn wir mit *Masson* annehmen, daß die E.Z., die Carcinoide und die Nevromen Bestandteile sind »d'un seul et même système nerveux particulier, jusqu'à présent confondu avec le grand sympathique et propre à la muqueuse intestinale«, so ist es sehr schwierig, die Ursache dieses ganz ungewöhnlichen Verhaltens solches Nervensystems im Wurmfortsatz zu erfassen, und fällt andererseits nicht leicht zu verstehen, warum ein entzündlicher Reiz nur im Wurmfortsatz eine aktive Auswanderung der E.Z. hervorrufen soll.

Hamperl glaubt, daß das Vorhandensein der E.Z. im Stroma der Appendix mit mehreren Hypothesen erklärt werden kann. Und namentlich:

1. Die extraepithelialen E.Z. mögen durch eine einseitige Ausdifferenzierung embryonal verlagerter Keime entstehen (*Thyng* und *Lewis, Engel*).

2. Auch eine spätere Aussprossung des Kryptenepithels ist gut möglich. Die Knospen lösen sich nachher vom Ursprungsepithel ab, und in denselben differenzieren sich E.Z.

3. Man muß endlich auch die Möglichkeit ins Auge fassen, daß bestimmte epitheliale Schleimhautanteile zugrunde gehen und daß im Stroma, außerhalb des epithelialen Verbandes, nur einzelne Zellen zur Deutung einzelner E.Z. stehen bleiben.

Daß in embryonal verlagerten Keimen sich E.Z. ausdifferenzieren können, ist schon bewiesen worden: *Feyrter* hat E.Z. im Nebenpankreas und im rudimentären Nebenpankreas gefunden.

Ich glaube es ist die erste *Hamperlsche* Hypothese, die die verschiedenen normalen Befunde von extraepithelialen E.Z. (normale Wurmfortsätze bei menschlichen Keimlingen und Erwachsenen, distaler Abschnitt des Dünndarms bei den Rindfeten und beim Seekalbe) am besten erklären kann. Die dritte Hypothese kann für irgendwelche Art von Epithelzellen gelten; doch sind im Stroma, ihrer histochemischen Merkmale wegen, nur die E.Z. mit Sicherheit nachzuweisen. Die zweite

Hampel'sche Hypothese entspricht im allgemeinen der von *Masson* und *Schack* vorgestellten Theorie der Auswanderung der E.Z. Meinerseits bin ich der Meinung, daß das Vorhandensein von extraepithelialen E.Z. in der Tat meistens mit einem Emigrationsprozesse in Zusammenhang zu bringen sei. Die Emigration ist aber, meiner Anschauung nach, nur eine passive; sie ist vom Wechselspiele der sich auf unsere Zellen ausübenden Drücke und Gegendrücke verursacht, und die Richtung der Auswanderung fällt mit den Richtungen minoris resistantiae zusammen.

Warum aber kommt es aus einem im Magen, in der Gallenblase und im Wurmfortsatz vorhandenen Aussprossungsprozesse nur im Wurmfortsatz zur Ablösung und zur Wanderung der Zellknospen? Ich bin geneigt, die Erklärung dafür im verschiedenen anatomischen Aufbau der Tunica propria und der Submucosa zu suchen; und namentlich glaube ich, daß die in der Appendix eine passive Emigration erlaubende Bedingung wesentlich in der lymphoiden Struktur der Tunica propria und der Submucosa zu suchen sei.

Die allgemein in den chronisch entzündeten Wurmfortsätzen vor kommende Hyperplasie und Hypertrophie der Kryptenspitzen bedingt im Epithel eine starke Zunahme der Spannung; die schon früher vorhandenen und die neugebildeten E.Z. werden von den anderen Zellen abgedrängt und gegen die Membrana propria und das Bindegewebe hin verschoben. Nun, wenn der Widerstand des Bindegewebes gegen den von den E.Z. ausgeübten Druck ungenügend ist, so ist es ganz verständlich, daß das Hervorragen, die Aussprossung unserer Zellen, sehr erleichtert wird. Die nun beschriebenen hervorragenden Knospen sind aber ihrerseits wieder dem Drucke verschiedener Elemente ausgesetzt, z. B. dem Drucke von Leukocyten, Lymphocyten, Histiocyten, die schon im normalen Zustande in der Tunica propria vorhanden sind, sich aber unter gewissen Umständen noch weiter vermehren können und eine lebhafte Beweglichkeit aufweisen.

Nun, sowohl der auf die Knospe ausgeübte Druck, als auch die von den wandernden Elementen verursachte Unterbrechung des immer schmäler werdenden Verbindungsstiels, können schließlich die Ablösung der Zelle oder der Zellen vom Ursprungsepithel vollenden. Und ist die Ablösung auch einmal fertig, dann muß man noch die in verschiedenen Richtungen spielenden Kräften (Infiltrationsprozesse, Neubildung von Bindegewebe mit nachfolgender Sklerose, Hypertrophie und irreguläre Wucherung des neuromuskulären Apparates usw.), als die die ungebräuchlichen Formabänderungen der E.Z. und das Aufhalten oder das Fortschreiten der Auswanderung bewirkenden Momente betrachten.

Die von *Masson* und *Schack* betonte Emigration der E.Z. innerhalb der Nervenfibrillen oder dicht an den Nerven (einen solchen Befund konnten übrigens *Hampel* und *Sprafke* nicht bestätigen) möchte ich gerne durch die schwächeren Widerstände, denen eine Bewegung längs solcher Nervenbahnen begegnet, erklären.

Dies für den Wurmfortsatz; in der Gallenblase dagegen ist der anatomische Aufbau der Schleimhaut und der unmittelbar darunter liegenden Schichten ein ganz anderer: die Bindegewebsbündel sind kompakter, die elastischen Fasern und die glatten Muskelzellen zahlreicher, die Infiltrationsprozesse weniger ausgeprägt. In diesen Verhältnissen übt sich gegen die E.Z.-Knospen, die wegen der im Epithel vorkommenden Spannungszunahme imstande waren, sich von ihrem epithelialen Verbande loszulösen, ein sehr starker Gegendruck aus. Die Ablösung ist nicht mehr möglich, und der Emigrationsprozeß klingt, mangels der erlaubenden Bedingungen, schon von Anfang an ab.

Meine Erläuterung des „bourgognement“- und des Auswanderungsprozesses der E.Z. ist noch keine vollkommen befriedigende; das bisher untersuchte Material (15 Wurmfortsätze) erlaubt noch nicht, ein sicheres Urteil zu fällen, obwohl ich schon fast alle die von *Masson* und *Schack* beschriebenen Bilder habe beobachten können. Diese meine Vorstellung des Ausknospungsprozesses und der Emigration der E.Z. hat übrigens die wichtige Stütze der Beobachtungen von *Clara*, *Tehver* und *Hamperl*.

Clara drückt sich nämlich so aus: „Ich habe erst kürzlich auf den Zusammenhang zwischen Mitosenreichtum und der damit verbundenen Drucksteigerung im Kryptenepithel einerseits und der Menge der „auswandernden“ basalgekörnten Zellen andererseits neuerdings hingewiesen; in Krypten, in den die Mitosen spärlich vorhanden sind, sind auch die Bilder von „auswandernden“ basalgekörnten Zellen selten, während umgekehrt in Krypten mit zahlreichen Mitosen „auswandernde“ basalgekörnte Zellen häufig angetroffen werden können. Diese Beobachtungen zeigen sehr eindringlich, daß die Bilder der „auswandernden“ Zellen dadurch zustande kommen, daß die basalgekörnten Zellen, bei zunehmender Spannung im Epithel von den übrigen Zellen abgedrängt werden; ich bin geneigt, mit *Hamperl* den basalgekörnten Zellen eine gewisse leichte Veränderlichkeit der Form zuzusprechen, welche ihrerseits, wie auch *Tehver* meint, auf einer besonderen Verfassung des Cytoplasmas beruhen dürfte.“

Bevor ich die Schlußfolgerungen aus den bisher erwähnten Beobachtungen ziehe, muß ich die Aufmerksamkeit auf zwei andere, argentaffine Körnchen enthaltende Zellarten lenken, die in der Gallenblase anzutreffen sind.

Im Bindegewebe (Tunica propria, Tunica fibromuscularis und Tunica subserosa) findet man nicht selten einzelne oder mehrere grobgekörnte Elemente, die einen mehr oder weniger schwarzen Farbton nach der Behandlung mit der *Fontanaschen* Lösung annehmen.

Es handelt sich um die gewöhnlichen histiocytären Elemente mit hämatischem oder galligem Pigment (Abb. 11); auf die solche Pigmentzellen

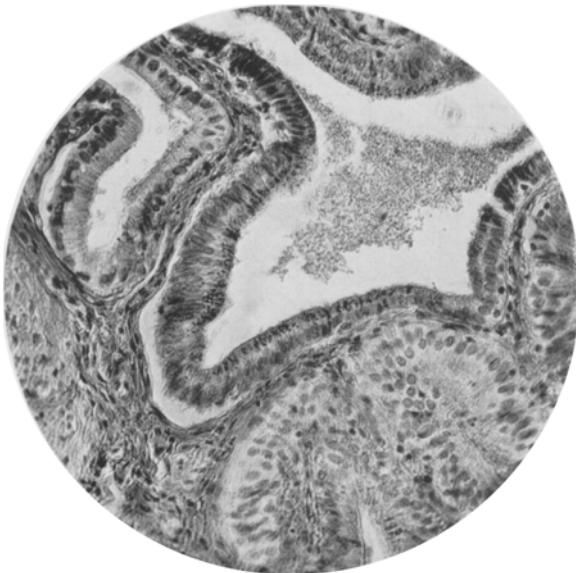


Abb. 10. Im lumenwärts gelegenen Abschnitt von fast allen Epithelzellen bemerkt man zahlreiche argentaffine Körnchen (Gallenfarbstoffe). — Chronische Cholecystitis 3. Fall.

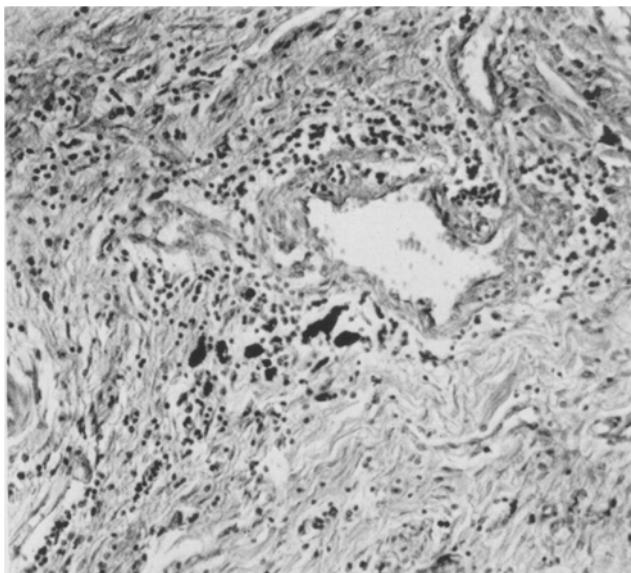


Abb. 11. Grobgekörnte argentaffine Zellen in der Tunica fibromuscularis der Gallenblase (Cholelithiasis 8. Fall).

von den E.Z. unterscheidenden Merkmale habe ich schon hingewiesen; in den zweifelhaften Fällen entscheidet die Diazoreaktion in durchaus sicherer Weise.

In allen den normalen und annähernd normalen, nur eine leichte Stauung des Inhalts aufweisenden Gallenblasen findet man Schleimhautbezieke, in welchen ein Resorptionsprozeß des Gallenfarbstoffes vorhanden ist. In lumenwärts gelegenen Abschnitten der Epithelzellen kann man zahlreiche gelbliche Tröpfchen beobachten; solche Tröpfchen reduzieren das Silber aus ammoniakalischen Silberlösungen, und nehmen nachher eine braunschwarzhelle Farbe an (Abb. 10). Die Grobheit der Körnelung, ihre fast ausschließlich supranukleäre Anordnung und die starke gelbliche Eigenfarbe gestatten keine Verwechslung mit den E.Z.; auf jeden Fall löst die Diazoreaktion alle Zweifel.

6. Schlußsätze.

1. Die enterochromaffinen Zellen (E.Z.) kommen bei mehreren Säugetieren im Epithel der Gallenblase (Rind, Hund, Schwein, Meerschweinchen) oder der Gallengänge (Hund, Meerschweinchen, Kaninchen, Cynocephalus, Haselmaus) vor.

2. Die E.Z. fehlen im normalen Zustande in den intrahepatischen Gallengängen des Rindes; doch man kann sie, bei der von *Fasciola hepatica* erzeugten Cholangitis hyperplastica, auch hier antreffen.

3. Auch die normale menschliche Gallenblase ist mit einer kleinen Menge von E.Z. versehen. Die Zellen sind sowohl auf den Schleimhutfalten wie in den Drüsenkrypten zerstreut. Ihr erstes Erscheinen fällt mit der 2. Hälfte der Schwangerschaft zusammen.

4. In den chronisch entzündeten menschlichen Gallenblasen (chronische Cholecystitis, Cholelithiasis) kann sich, unter gewissen Umständen, die Zahl der E.Z. stark vermehren, und zwar scheint diese Vermehrung in enger Beziehung mit der Zunahme der Epithelshyperplasie zu sein.

5. Angenommen, daß die E.Z. schon in der normalen Gallenblase vorhanden sind, und daß sie sich im pathologischen Zustande vermehren, stimmt das Erscheinen von Carcinoiden in diesem Organe ganz mit der Massonschen Theorie über die Genese derartiger epithelialer Geschwülste aus den E.Z. zusammen.

6. Das Vorhandensein von syncytialen E.Z.-Verbänden und von Ausknospungsbildern (bourgeonnement nach *Masson*) ist durchaus pathologischer Natur. Die Ausknospung (Magen, Wurmfortsatz, Gallenblase) und die Auswanderung von E.Z. in das bindegewebige Stroma (Wurmfortsatz) müssen als verschiedene Stadien eines einzigen, je nach dem anatomischen Aufbau der verschiedenen Organe mehr oder weniger vorgeschrittenen Prozessen betrachtet werden. Die Emigration der E.Z. ist, meiner Ansicht nach, nur eine passive; sie ist vom Wechselspiel der sich auf solche Zellen auswirkenden Drücke und Gegendrücke verursacht.

7. Die Diagnose „Cholecystitis chronica hyperplastica“ ergibt sich erst aus dem Zusammentreffen verschiedener Veränderungen, worunter ich auch das Auftreten reichlicher E.Z. eingereiht wissen möchte.

8. Auch andere argentaffine Zellen, die gar nichts mit den E.Z. zu tun haben, sind in der Gallenblase nachzuweisen; es handelt sich um histiocytäre Elemente mit hämatischem oder galligem Pigment und um epitheliale Körnerzellen mit ebenfalls galligem Pigment.

Literaturverzeichnis.

- Aschoff, L.*: Verh. dtsch. Ges. 9. Tagg 1905. — *Bertoni, A.*: Boll. Soc. med.-chir. Pavia **49** (1935). — *Ciaccio, C.*: C. r. Soc. Biol. Paris **1** (1906). — Arch. ital. Anat. **6** (1907). — *Citterio, V.*: Boll. Zool. **2** (1931). — Atti Soc. ital. Sci. nat. **71** (1932). — Boll. Zool. **6** (1935). — *Clara, M.*: Erg. Anat. **30** (1933). — Z. Anat. **103** (1934). — Z. Mikrosk. **51** (1935). — *Clara, M. u. F. Canal*: Z. Zellforsch. **15** (1932). — *Cordier, R.*: Archives de Biol. **36** (1926). — Arch. internat. Méd. expér. **1** (1924). — *Cordier, R. et L. Lison*: Bull. Histol. appl. **4** (1927). — *Danisch, F.*: Beitr. path. Anat. **72** (1924). — *De Filippi, P.*: Boll. Soc. med.-chir. Pavia **43** (1929). — Arch. Zool. ital. **14** (1930). — Boll. Soc. med.-chir. Pavia **44** (1930). — *Engel, D.*: Z. angew. Anat. **7** (1920). — Virchows Arch. **244** (1923). — *Erös, G.*: Frankf. Z. Path. **36** (1928); **40** (1930). — Wien. klin. Wschr. **1933 II**. — *Erös, G. u. G. Kunos*: Wien. klin. Wschr. **1933 II**. — *Ersparmer, V.*: Boll. Soc. med.-chir. Pavia **48** (1934); **49** (1935). — Mon.-Zool. ital. **45** (1934). — Biochimica e Ter. sper. **22** (1935). — *Feldberg, W. u. E. Schild*: Histamin. Berlin: Julius Springer 1930. — *Feyrter, F.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **27** (1931). — *Friedmann, I.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **36** (1934). — *Gerard, P., R. Cordier et L. Lison*: Bull. Histol. appl. **7** (1930). — *Gosset, A. et R. Masson*: Presse méd. **22** (1914). — *Haitinger, H. u. H. Hamperl*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **33** (1933). — *Hamperl, H.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **2** (1925). — Virchows Arch. **266** (1927). — Beitr. path. Anat. **80** (1928). — Virchows Arch. **286** (1932). — *Hasegawa, T.*: Virchows Arch. **244** (1923). — *Hujimura, Sh.*: Mitt. path. Inst. Niigata **1934**, H. 37. — *Joël, W.*: Zbl. Path. **46** (1929). — *Kahlau, G.*: Z. exper. Med. **80** (1931). — *Kull, H.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **2** (1925). — *Lasowsky, J. M.*: Frankf. Z. Path. **41** (1931). — *Lauche, A.*: Virchows Arch. **252** (1924). — *Lison, L.*: Archives de Biol. **41** (1931). — C. r. Soc. Biol. Paris **112** (1933). — *Marangos, G. N.*: Beitr. path. Anat. **86** (1931). — *Maresch, R.*: Münch. med. Wschr. **1913 I**. — *Masson, P.*: C. r. Soc. Biol. Paris **1914**. — Ann. d'Anat. path. **1** (1924). — Amer. J. Path. **4** (1928); **6** (1930). — *Morita, S.*: Mitt. med. Acad. Kioto **2** (1934). — *Oberndorfer*: Münch. med. Wschr. **1928 I**. — *Paltlauf, R.*: Ein Carcinoid des Magens. Ver. path. Anat. Wien, 28. Okt. 1929. — *Parat, M.*: C. r. Soc. Biol. Paris **90** (1924). — *Patzelt, V.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **27** (1931). — *Pavone, M.*: An. Clin. med. **6**. — *Pessin, S. B.*: Arch. of Path. **2** (1931). — *Peyron, A.*: C. r. Soc. Biol. Paris **90** (1924). — *Peyron, A. et F. Corsy*: C. r. Soc. Biol. Paris **92** (1925). — *Peyron, Corsy, Surmont, Robert et Gleize Rambal*: Bull Assoc. franç. Étude Cane. **13** (1924). — *Plecnik, O.*: Arch. mikrosk. Anat. **40** (1902). — *Rehren, W. v.*: Zbl. Path. **36** (1925). — *Rogers, W. M.*: Anat. Rec. **41** (1931). — *Schack, L.*: Beitr. path. Anat. **90** (1932). — *Simard, L. C.*: Trans. roy. Soc. Canada, sect. V **1933**. — Archives Anat. microsc. **30** (1934). — *Simard, L. C. and E. van Campenhout*: Anat. Rec. **53** (1932). — *Sprafke, H.*: Frankf. Z. Path. **35** (1927). — *Tehver, J.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **21** (1930). — *Thyng, F. W. and F. T. Lewis*: Amer. J. Anat. **7**. — *Törö, E.*: Anat. Anz. **67**, Erg.-H. (1929). — Z. Anat. **94** (1931). — *Uggeri, B.*: Boll. Soc. med.-chir. Pavia **49** (1935). — *Vialli, M.*: Archives de Biol. **39** (1923). — Boll. Zool. **6** (1935). — *Vialli, M. u. V. Ersparmer*: Z. Zellforsch. **19** (1933). — *Walz, K.*: Verh. dtsch. path. Ges. **1925**. — Zbl. Path. **37** (1926). — *Wiesel, J.*: Anat. H. **19** (1902). — *Zanardi, F.*: Arch. ital. Chir. **37** (1934).
-