

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen

## Zur Pathologie des Polysaccharidstoffwechsels im Epithel

### II. Im Bronchialepithel und Alveolarepithel der menschlichen Lunge

Von

FRIEDRICH FEYRTER

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 6. August 1956)

#### Einleitung

Die vornehmlichen Ziele vorliegenden Aufsatzes sind, am Beispiel des Bronchuscarcinoms zu zeigen, daß die histologische Erforschung des Geschwulstgewebes *mit neueren Verfahren* zum Nachweis von Glykogen und Mucoproteiden neue Einblicke in den cellulären Stoffwechsel der Geschwülste, also in deren Biologie vermittelt, und daß dieses Wissen auch für den Histopathologen sowohl theoretisch wie praktisch von einigem Wert ist. Denn erstens erlaubt es wiederholt, die oftmals mit groben Mitteln vorgenommene Einteilung der histologischen Erscheinungsformen bestimmter Organgewächse auf die Richtigkeit der Einteilung, insbesondere unter histogenetischen Gesichtspunkten, zu überprüfen, sie abzuändern oder zu bestätigen. Zweitens ermöglicht es gegebenenfalls, aus dem feineren, histochemisch umrissenen Zellbild eines Tochterknotens bei unbekanntem Sitz des Erstlingsgewächses auf dieses, wenigstens vermutungsweise, zu schließen.

Darüber hinaus möchte ich den vorliegenden Aufsatz dazu benutzen, eine histologische und histogenetische Klassifikation des Carcinoms des Lungenorgans mittels der Zuhilfenahme auch anderer älterer und neuerer histochemischer Untersuchungsverfahren zu untermauern und die Frage der histogenetischen Klassifikation von Geschwülsten in einem größeren, allgemeinen Rahmen zu erörtern.

#### I. Untersuchungsverfahren

Die neueren Verfahren, die ich angewandt habe, sind vor allem die PAS-Reaktion (McMANUS, HOTCHKISS) und die Thionin-Einschlußfärbung am *Paraffinschnitt* und am *alkoholvorbehandelten Gefrierschnitt*. Beide Verfahren dienen der Darstellung von Polysacchariden in rosenroten bis kräftigroten Farbtönen, und ihre Ergebnisse stimmen, soweit es sich um die Darstellung von sauren Mucopolysacchariden handelt, an den verschiedensten Orten sehr häufig weitgehend überein, wenn sie sich auch nicht völlig decken. Glykogen bleibt bei der Thionin-Einschlußfärbung ungefärbt; ein Vergleich der Ergebnisse beider Verfahren an zwei in der Reihe benachbarten Schnitten klärt also rasch darüber auf,

inwieweit die umfassendere positive PAS-Reaktion am vorliegenden Gegenstand einem Gehalt an Mucopolysacchariden entspricht. Beide Färbeverfahren haben eine bestimmte, unterschiedliche Vorbehandlung zur Voraussetzung; die PAS-Reaktion stellt die durch Perjodsäure erzeugten Aldehyde färberisch dar, die Thionin-Einschlußfärbung hingegen greift an den Säureradikalen acider und an den erst durch Formolfixation freigemachten Säuregruppen kryptacider Mucoproteide an<sup>1</sup>.

Am Gefrierschnitt formolfixierter Gewebe weist die Thionin-Einschlußfärbung neben aciden und kryptaciden Mucopolysacchariden auch chromotrope Lipoide (Lipoproteide), die offenbar der Phosphatid- und Cerebrosidgruppe angehören, in rosenroter bis kräftigerer Tönung nach. Neutrales Fett, Cholesterin und Cholesterinester erscheinen hierbei ungefärbt. In alkoholvorbehandelten Gefrierschnitten tönen sich die sauren Polysaccharide oftmals satter und in größerem Umfang, die Reaktion auf chromotrope Lipoide und Lipoproteide fällt negativ aus, offenbar infolge stattgehabter Lösung der Lipoide bzw. des lipoiden Anteils der Lipoproteide.

Den Wert der Thionin-Einschlußfärbung am Gefrierschnitt möchte ich übrigens, über den histochemischen Nachweis der besagten chromotropen Stoffe hinaus, ganz allgemein darin erblicken, daß dieses schonende Verfahren allüberall in den Schnitten die Einzelheiten des Zell- und Gewebsgefüges sowie der paraplasmatischen Zelleinschlüsse, soweit sie nicht wasserlöslich sind, augenfällig in Erscheinung treten läßt, jeweils durch besondere Lichtbrechung und besondere Tönung in roten, blauen, gelben und anderen Farben. Derart gefärbte, 10—15  $\mu$  dicke Gefrierschnitte erscheinen ganz allgemein ungewöhnlich gehaltvoll, verglichen mit Paraffinschnitten oder Gefrierschnitten, die einer einfachen Kern-Plasmafärbung unterworfen werden.

## II. Die übliche histologische Klassifikation des Lungenkrebses (Lit. s. KAHLAU)

Als gut umrissene, unterschiedliche histologische Erscheinungsformen des Lungenkrebses werden wohl gemeinhin anerkannt:

1. der kleinzellige Krebs (Carcinoma globocellulare),
2. der Pflasterepithelkrebs (Carcinoma platycellulare), mit oder ohne Verhornung,
3. der Cylinderepithelkrebs (Adenocarcinoma).

Diese Erscheinungsformen machen nach den Angaben des Schrifttum (s. KAHLAU) ungefähr 90 % der Lungenkrebsse aus. Der Rest wird im allgemeinen als polymorphzellig und atypisch bezeichnet (s. KAHLAU, l. c. S. 273). Gegen diese Einteilung, die wie eingangs betont, mit verhältnismäßig groben histologischen Mitteln vorgenommen wurde, läßt sich zunächst Gewichtiges wohl nicht einwenden. Notwendig jedoch ist die Beleuchtung des Vorschlages, den kleinzelligen Krebs mit den polymorphzelligen und atypischen Krebsen zu einer einheitlichen Gruppe der

<sup>1</sup> FEYRTER: Zbl. Path. 93, 442 (1955).

*undifferenzierten Krebse* zusammenzufassen; denn das Cytoplasma der Geschwulstzellen dieser Erscheinungsformen des Lungenkrebses erscheint gewiß undifferenziert, d. h.: frei von Formbesonderheiten, aber nur bei einfacher Kern-Plasmafärbung im Paraffinschnitt. Die Anwendung der oben angegebenen neueren histochemischen Verfahren ermöglicht vielmehr, wenigstens in einem guten Teil der Fälle, ihre *histogenetische Klassifikation*, also eine Aussage darüber, welche der Zellarten des Bronchialepithels jeweils sozusagen als ihr Vorbild betrachtet werden darf.

### III. Über den Begriff der histogenetischen Klassifikation von Geschwülsten

Eine Aussage über die Histogenese einer bestimmten histologischen Erscheinungsform eines Organkrebses kleidet man gern in die Worte, daß sich die Erscheinungsform des Carcinomes von einer bestimmten Zellart des epithelialen Mutterbodens herleite und aus ihr hervorgehe. Es ist jedoch viel besser und unverbindlicher, wenn man sich dahingehend ausdrückt, daß die Erscheinungsform jeweils eines bestimmten Carcinomes in einer bestimmten Zellart des Mutterbodens sozusagen ihr gestaltlich und histochemisch faßbares Vorbild habe. Denn die verschiedenen Zellarten eines ausgereiften Epithels sind im Ablauf der embryonalen und fetalnen Entwicklung ursprünglich aus einer einheitlichen Stammzelle mit unterschiedlichen Entwicklungskräften (Potenzen) hervorgegangen, und, wie die Erfahrung lehrt, vermögen selbst die gutartigen, noch mehr die bösartigen epithelialen Geschwülste einer Örtlichkeit *gegebenenfalls* viele oder alle dieser unterschiedlichen Kräfte in sich zu entwickeln, so daß es dann gar nicht möglich erscheint, sie aus einer bestimmten reifen Zellart hervorgehen zu lassen.

Vorbildlich geklärt ist in dieser Hinsicht wohl die Histogenese der gutartigen epithelialen Geschwülste der Darmschleimhaut, nämlich 1. des Carcinoïdes (s. P. MASSON), 2. der drüsigen Polypen. Die Zellen der Carcinoide haben zweifellos ihr Vorbild in den argyrophilen (argentaffinen) Zellen (MASSON), die ich als endokrine (parakrine) Elemente werte, und die Zellen der drüsigen Polypen haben ebenso offenkundig ihr Vorbild in den resorbierenden und exokrin-sezernierenden Zellen des Mutterbodens (Saumzellen, Becherzellen, PANETHSche Körnerzellen). Gleichwohl können in den Carcinoïden, wenn auch sehr selten<sup>1</sup>, inmitten des argyrophilen (argentaffinen) Geschwulstgewebes winzige Zellinseln, die sich aus Saumzellen, Becherzellen und PANETHSchen Körnerzellen zusammensetzen, aufscheinen. Angesichts dieses Tatbestandes leuchtet es ein, wenn P. MASSON den allerersten Beginn der Entwicklung der Carcinoide nicht als eine Wucherung argyrophiler (argentaffiner) Zellen wertet, sondern als inselförmige Wucherung *undifferenzierter* epithelialer Elemente ohne faßbare Herkunft beschreibt, die erst im weiteren Ablauf der hyperplasiogenen oder fakultativ blastomatösen Entfaltung in ihrem Cytoplasma argyophile (argentaffine) Stoffe erarbeiten. Dergestalt betrachtet, stellt die gelegentliche Ausarbeitung von mucinösen oder oxyphilen Körnchen in den Zellen der Carcinoide lediglich ein Abirren von dem sonst vorgezeichneten Weg dar, das

<sup>1</sup> FEYRTER: Carcinoïd und Carcinom. Erg. Path. 29, 348—349 (1934).

sich aber mühelos verstehen läßt aus der vielfältigen Entwicklungskraft (Entwicklungspotenz) jener Stammzelle, von der letzten Endes alle Erscheinungsformen des Darmepithels sich herleiten und die auch in einem sonst sehr einseitig ausgerichteten epithelialen Gewächs des Darms gegebenenfalls doch aufzuscheinen vermag.

Die histologische und histogenetische Klassifikation der unterschiedlichen histologischen Erscheinungsformen des Lungenkrebses, die in vorliegendem Aufsatz sowohl auf Grund eigener Untersuchungen wie unter Berücksichtigung der Literatur (s. KAHLAU) vorgetragen wird, muß demnach richtig verstanden werden. Sie will nicht jedes Carcinom der Lunge histologisch und histogenetisch in ein bestimmtes Muster (Schablone) pressen und will nicht jedes Carcinom der Lunge jeweils restlos von einem einzigen bestimmten zelligen Vorbild des Bronchialepithels herleiten; denn im gegebenen Fall vermag, wie betont, ein epitheliales, namentlich bösartiges Gewächs unterschiedlichste Entwicklungspotenzen der Stammzelle seines Mutterbodens zu entfalten, ja selten einmal Erscheinungsformen des Epithels zu zeitigen, die im Mutterboden außerhalb des Rahmens der Geschwulstbildung gar nicht bekannt sind (Pflasterepithelecarcinom des Colon).

Wohl aber will die vorgetragene Klassifikation die *statistisch gesicherte Erfahrung* unterstreichen, daß in der *überwiegenden Mehrzahl* der Fälle von Lungencarcinom jeweils bestimmte histologische Typen vorliegen, die in bestimmten zelligen Erscheinungsformen des Bronchialepithels oder des Alveolarepithels ihr Vorbild haben.

Ich möchte glauben, daß sich später einmal zeigen wird, daß diesen unterschiedlichen histologischen Typen des Lungenkrebses auch Unterschiede in der Klinik der Fälle entsprechen.

#### IV. Die Zellarten des normalen Bronchial- und Alveolarepithels

##### 1. Die Zellarten des Bronchialepithels

In den Lehrbüchern der Histologie wird im Bronchialepithel gemeinhin unterschieden zwischen 1. den Flimmerzellen, 2. den Becherzellen, 3. den undifferenzierten Basalzellen, die dem Ersatz abgestoßener Flimmerzellen und Becherzellen zu dienen haben.

a) *Die Becherzellen.* Diese Zellen bedürfen für die Zwecke vorliegenden Aufsatzes keiner weiteren Besprechung.

b) *Die Flimmerzellen.* Hinsichtlich der Flimmerzellen erscheint bemerkenswert, daß KOLMER 1924 im respiratorischen Epithel, im Bereich der Nasenschleimhaut des Menschen, epitheliale Elemente mit *Flimmerblasen* im Zelleib beschrieben und im Sinne eines abwegigen Geschehens gedeutet hat, worin ich ihm, zumindest hinsichtlich ballonförmiger solcher Blasen, zustimmen möchte; sie scheinen im Bronchialepithel im Rahmen entzündlicher Reizzustände wiederholt in größerer Zahl auf.

Die formale Genese dieser Flimmerblasen und ihr weiteres Schicksal hat erst v. MHALIK (1934—1936) an einem anderen Ort: im Epithel des Eileters und des Gebärmutterkörpers, auch des Menschen, geklärt. Sie entstehen hier offenkundig in unansehnlichen Elementen *an der Basis des Epithels* aus den Centriolen, schieben sich als Blasen in den zur Lichtung strebenden Elementen lichtungswärts, um sich schließlich, sobald die Elemente die Oberfläche erreicht haben, in die Lichtung zu öffnen und als Flimmersaum an der Oberfläche der Zellen auszubreiten. Man hat den Befund im Bereich des Genitales als normales Vorkommnis gedeutet (v. MHALIK, HAMPERL) und die Frage aufgeworfen, ob sich nicht jeglicher Flimmersaum ausschließlich auf diese Weise entwickele. CORDIER (1946) hingegen hat den Befund als Ausdruck eines pathischen Geschehens gewertet, der insbesondere bei der glandulären und der glandulär-cystischen Hyperplasie der Corpusmucosa begegne.

c) *Die basilaren Zellen.* Das Dasein basal gelegener, zunächst unscheinbarer Zellen im Bronchialepithel, die erst heranreifen und lichtungswärts sich schieben müssen, um schließlich an der Oberfläche des Epithels ihre volle Lebenstätigkeit entfalten zu können, soll, zumindest hinsichtlich der Flimmerzellen, keineswegs geleugnet werden. Wichtiger erscheint freilich, zu betonen, daß sich im Bronchialepithel eine in die Lehrbücher bisher nicht aufgenommene „mehr an der Basis als an der Lichtung gelegene“ diffus verstreute *besondere Zellart* vorfindet, die vor allem durch eine *argyrophile Körnelung* des Cytoplasma ausgezeichnet erscheint<sup>1</sup>.

Ich rechne die Gesamtheit der argyrophilen Zellen des Bronchialepithels zu den sog. Helle-Zellen-Organen (Helle-Zellen-System), die ich als periphere endokrine (parakrine) Drüsen deute<sup>2</sup>. Argyrophil sind die zelligen Elemente der besagten Organe an der inneren und äußeren Oberfläche des menschlichen Körpers (des besagten Systems) nicht in ihrer Gesamtheit. Fast regelmäßig erscheint ein Teil von ihnen nach Formolfixation bei einfacher Kernplasmafärbung *hell* getönt (weshalb ich für sie den Sammelnamen Helle Zellen gewählt habe), vermutlich auf Grund einer bei dieser Fixation erfolgenden vorerst nicht näher geklärten, vielleicht durch saure Beschaffenheit des Cytoplasma bedingten Wasseraufnahme ins Cytoplasma.

Die Argyrophilie des Cytoplasma der besagten Zellart im Bronchialepithel des Menschen bekundet sich bei Anwendung einer bestimmten Art von Versilberung (genormtes GROS-BIELSCHOWSKYSches Verfahren<sup>3</sup>) nach meinen bisherigen Erfahrungen unter normalen Verhältnissen freilich nur im *Kindesalter*, nicht auch beim Erwachsenen; unter krankhaften Verhältnissen jedoch, nämlich bei geschwulstiger Entfaltung zum Carcinoid, arbeitet die besagte Zellart auch beim Erwachsenen in ihrem Cytoplasma argyophile Körnchen aus.

<sup>1</sup> FEYRTER: Über die Argyrophilie des Helle-Zellen-Systems im Bronchialbaum des Menschen. Z. mikroskop.-anatom. Forschg. **61**, 73 (1954). — Zur Pathologie des argyophilen Helle-Zellen-Systems im Bronchialbaum des Menschen. Virchows Arch. **325**, 723 (1954).

<sup>2</sup> FEYRTER: Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen. Wien: W. Maudrich 1953.

<sup>3</sup> FEYRTER: Zur Normung der Silberimprägnation neuraler und nichtneuraler Gewebe. Virchows Arch. **320**, 551 (1951).

Recht reichlich begegnet man im Bronchialbaum des *Kindes* knospenförmigen Einsprossungen des argyrophenen Zellsystems in das Stroma der Schleimhaut mit oder ohne nachfolgende Abschnürung der Sprossen von ihrem epithelialen Mutterboden. Diese eigenartige Absprossung (Endophytie) ist ein im Bereich der peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen weit verbreiteter Lebensvorgang<sup>1</sup>. Er wurde von MASSON am argentaffinen Zellsystem des Wurmfortsatzes als bourgeonnement aufgedeckt und meisterhaft beschrieben. Später hat man ihn auch an anderen Orten des Magen-Darmschlauches beschrieben<sup>1</sup> und ist der begründeten Ansicht, daß sich aus solchen Knospen fakultativ, also gegebenenfalls, Carcinoide des Magen-Darmschlauches entwickeln (MASSON)<sup>2</sup>. Analoges gilt auch für die Carcinoide der Bronchialschleimhaut.

*d) Das Pflasterepithel.* Ein musterhaftes Vorkommnis stellt das geschichtete Pflasterepithel im Bronchialbaum niemals dar; es begegnet jedoch unter abwegigen und krankhaften Verhältnissen geradezu alltäglich. Man läßt es für gewöhnlich aus völlig undifferenzierten Ersatzzellen durch sog. indirekte Metaplasie hervorgehen. Ich vermag dem nicht bündig zu widersprechen, habe jedoch am Gangbaum der Bauchspeicheldrüse gesehen, daß hier das Pflasterepithel eine besondere abwegige Erscheinungsform des endokrinen Helle-Zellen-Organs der Örtlichkeit (= des insulären Gangorgans) darstellt. Daß endokrines Epithel im Pflasterepithel sich umwandeln kann, ist jedenfalls am Trichterbelag der Orohypophyse offenkundig. Es scheint mir aber eine offene Frage zu sein, ob das Pflasterepithel im Bereich der unterschiedlichen Örtlichkeiten des menschlichen Körpers in dieser Hinsicht eine einheitliche Genese hat; das Pflasterepithel im Bereich der Cervix uteri geht jedenfalls aus unansehnlichen basilaren Zellen hervor, für deren endokrine Lebenstätigkeit sich, wenigstens vorerst, Momente nicht anführen lassen.

Das Pflasterepithel *kann*, wie bekannt, Glykogen in Tropfenform enthalten. Ich bin tropfigem Glykogen fallweise auch im Pflasterepithel des Bronchialbaumes begegnet neben feinkörnigen chromotropen krypt-aciden Polysacchariden (ohne schleimige Verquellung). Chromotrope Lipoproteide können in der Intercellularsubstanz des Pflasterepithels aufscheinen. Zahlenmäßige Untersuchungen habe ich hierüber nicht angestellt.

## 2. Die Zellarten des Alveolarepithels

Verbreitet ist im Schrifttum noch immer die Lehre KOELLIKERS, daß die Innenfläche der Alveolen von zweierlei Zellarten überkleidet wird, nämlich erstens von kubischen, kernhaltigen Epithelzellen im Bereich der Maschen des Capillarnetzes, zweitens von platten kernlosen epithelialen Elementen über den Capillaren selbst. Diese in mehrfacher Hinsicht umstrittene Lehre (v. HAYEK) bedarf hier keiner näheren Beleuchtung, da es epitheliale Gewächse der Lunge, die man von kernlosen Zellplatten ableiten könnte, gewiß nicht gibt. Es genügt hier, daran zu erinnern, daß die Innenfläche der Alveolen unter mannigfachen abwegigen, keineswegs immer

<sup>1</sup> FEYRTER: Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen. Wien: W. Maudrich 1953.

<sup>2</sup> FEYRTER: Carcinoid und Carcinom. Erg. Path. 29, 305 (1934).

grob krankhaften Verhältnissen gleichmäßig von einem kubischen Epithel mit einem oberflächlichen mucoproteidigen cuticularen Saum überzogen und meist reich an diffus verteilten oder tropfig entmischten chromotropen Lipoiden erscheint, am häufigsten in jenen Alveolen, die der bronchialen Faserhaut oder den Läppchensepten anliegen. Es versteht sich, daß, wenn überhaupt, nur diese abwegige Erscheinungsform der epithelialen alveolären Auskleidung als Muttergewebe von Lungenkrebsen in Frage kommt bzw. ihr zelliges Vorbild abgibt.

### V. Die histogenetische Klassifikation der Lungenkrebs

#### 1. Das kleinzellige Bronchuscarcinom (*Carcinoma globocellulare*)

Die Zellen des kleinzelligen soliden (globocellulären) Bronchuscarcins gelten als vollkommen undifferenziert, also als völlig frei von Formbesonderheiten. Polysaccharide enthalten sie gewiß nicht, wohl aber scheinen in ihrem, meist sehr spärlich entwickelten Cytoplasma, wechselnde Mengen feiner, stark lichtbrechender Körner und Tropfen von *lipoidiger*, oftmals chromotroper Beschaffenheit auf.

Ich leite diese Erscheinungsform des Bronchuscarcins von dem argyrophilen Helle-Zellen-System der Örtlichkeit ab und unterscheide im Bronchialbaum sowie im Magen-Darmschlauch unter den Geschwüsten, die sich vom argyrophilen Zellsystem der Örtlichkeit herleiten, 1. das argyophile Carcinoid, 2. das maligne argyophile Carcinoid und 3. das nur selten argyophile, kleinzellige solide Carcinom<sup>1</sup> als die primär maligne Variante der geschwulstigen Entfaltung des Zellsystems.

Ein Teil der Zellen des bronchialen argyophilen Zellsystems weist in seinem Cytoplasma auch unter normalen Verhältnissen chromotrope Lipide auf, allerdings in der Regel in diffuser Verteilung.

#### 2. Das Pflasterepithelcarcinom (*Carcinoma platycellulare*)

Als gestaltlich faßbare Formbesonderheit des Pflasterepithelcarcins gilt gemeinhin, und das mit Recht, die echte und parakeratotische Verhornung sowie die Entwicklung von sog. Intercellularbrücken zwischen den meist umfänglichen, rundlich-eckigen Geschwulstzellen. Hierzu kommt die Entwicklung von Intercellularsubstanz auch ohne intercelluläre Brücken; sie scheint im Schnitt als intercellulare gitterförmiges Fachwerk auf, das sich in Gefrierschnitten formofixierten Materials bei Anwendung der Thionin-Einschlußfärbung infolge seines Gehaltes an chromotropen Lipoiden rosenrot tönt. Häufig enthält das Cytoplasma spärliche, zum Teil chromotrope Lipide.

Glykogen, ein stoffliches Erzeugnis vieler, jedoch nicht aller Pflasterepithele und schollig-tropfiges Cholesterin, ein im verhornten Pflasterepithel der Haut reichlich vorhandener, hier freilich diffus verteilter Stoff, hat man im Pflasterepithelcarcinom des Bronchialbaumes, soweit ich das Schrifttum überblickte, bisher nicht beschrieben.

<sup>1</sup> FEYRTER: Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen. S. 88—89. Wien: W. Maudrich 1953. — Carcinoid und Carcinom. Erg. Path. 29, 453 (1934).

Aus eigener Erfahrung ist mir jedoch ein fleckweise aufscheinender, schütterer tropfiger *Glykogen*gehalt (Abb. 1) von einer Reihe pflasterzelliger Bronchuscarcinome her wohl bekannt, und gegebenenfalls können in solchen Geschwülsten zentralgelegene umfängliche Pflasterzellen sogar reichlich tropfig-scholliges Glykogen enthalten. Einen *Kohlenhydrat*-gehalt zeigt die PAS-Färbung auch in den zentralgelegenen kernhaltigen oder kernlosen verhornten Zellmassen an, die sich bei Anwendung der

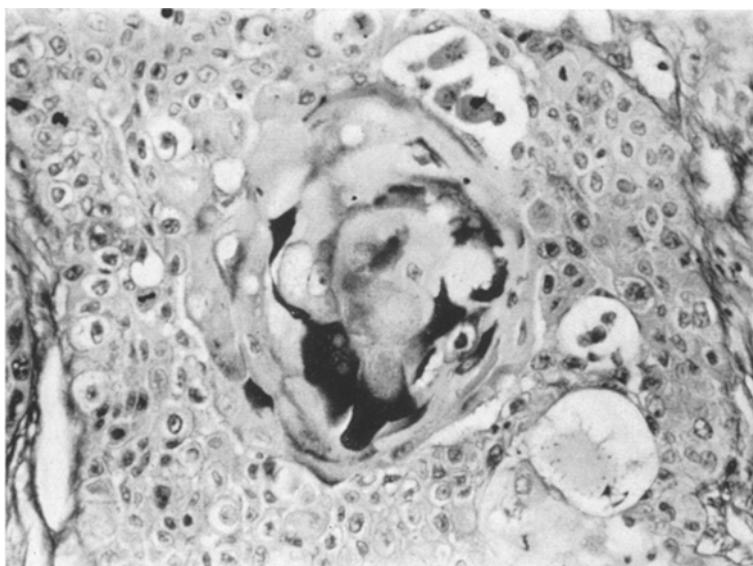


Abb. 1. 56jährige Frau. (E.Nr. 5811/1955. Pathologisches Institut der Universität Göttingen.) *Bronchuscarcinom*. Formalin. Paraffin. PAS-Färbung. Vergr. 250fach.  
Plasterepithelcarcinom mit tropfig-körniger Glykogeneinlagerung

Thionin-Einschlußfärbung nur gelegentlich als chromotrop erweisen. Wohl aber scheinen in den rundlich-eckigen Pflasterzellen gelegentlich chromotrope kryptacide Mucoproteide auf, die keine positive PAS-Reaktion geben; sie haben eine körnig-flockige Erscheinungsform ohne schleimige Verquellung.

Persönlich bin ich mit dem Gutachten „Plasterepithelcarcinom“ zurückhaltend und begnüge mich wiederholt mit dem Gutachten „großzelliges solides Carcinom mit Anklängen an das Plasterepithelcarcinom“. Ein großzelliges solides Carcinom mit rundlich-eckigen, umfanglichen Elementen soll man, auch wenn es deutliche Zellgrenzen aufweist, noch nicht als Plasterepithelcarcinom bezeichnen. Denn das Gutachten Plasterepithelcarcinom scheint mir eine *besondere histogenetische*, vermutlich auch biologische Wertung zu bedeuten. Im Bereich der Bronchialschleimhaut ist nämlich meines Erachtens das Plasterepithelcarcinom,

ebenso wie das Pflasterepithel der Örtlichkeit überhaupt, von den basilaren Zellelementen herzuleiten, im besonderen, wie ich glaube, vom argyrophilen basilaren Helle-Zellen-System. Dieses Zellsystem kann zweierlei Wege abwegiger Proliferation einschlagen: 1. in Form der Endophytie, 2. in Form pflasterzelliger Polster.

Das habe ich bereits ausführlich am insulären Gangorgan der Bauchspeicheldrüse beschrieben<sup>1</sup>.

Der eine Weg führt fakultativ zum globocellulären, der andere zum pflasterzelligen Carcinom. Selten gehen aus dem basilaren Zellsystem Carcinome hervor, in denen beide Wege zugleich beschritten erscheinen: hier zum globocellulären, dort zum pflasterzelligen Carcinom, gegebenenfalls in bunter Mischung in ein und demselben Gesichtsfeld (ARNSTEIN, Verfasser; Literatur s. KAHLAU).

Von den pflasterzelligen Bronchuscarinomen habe ich seinerzeit (1927) betont, daß sie primär multipel (vgl. SCHMORL) auftreten können und daß der Bronchialbaum beim Pflasterepithelcarcinom (zum Unterschied vom kleinzelligen Carcinom) an vielen Stellen ein gesteigert atypisches Pflasterepithel mit mehrfachen aggressiven Epithelwucherungen und vereinzelten Mikrocarcinomen aufweisen kann. Das ist im späteren Schrifttum (s. KAHLAU) bestätigt worden.

Mit den Becherzellen und den Flimmerzellen des Bronchialepithels hat weder das Pflasterepithel noch das Pflasterepithelcarcinom der Örtlichkeit etwas zu tun; daraus versteht sich, daß die Pflasterepithelcarcinome für gewöhnlich weder körnig-schlierigen Schleim noch Flimmerhärrchen aus sich hervor gehen lassen. Freilich sind Ausnahmen von dieser Regel in einem Carcinom mit seiner Willkür im Einzelfall gewiß denkbar.

### *3. Das Cylinderepithelcarcinom [Adenocarcinoma cylindrocellulare (muciparum)]*

Die Ableitung dieser schleimliefernden Erscheinungsform des Bronchuscarinoms von den Becherzellen des Bronchialepithels liegt mehr als nahe, oder anders ausgedrückt: als zelliges Vorbild dieser Carcinomtype im Bronchialbaum darf begründet die Becherzelle des Bronchialbaumes angesehen werden.

Die Schleimbildung kann gegebenenfalls erhebliche Ausmaße annehmen, zu völliger Verschleimung der Geschwulstzellen (Carcinoma gelatinosum) oder zur Bildung von mucinösen drüsigen Elementen oder von Becherzellen führen, sie kann sich aber auch auf die Entwicklung von Schleimblasen im Cytoplasma mit oder ohne Eröffnung in die Lichtung oder auf die Entwicklung dünner mucoproteidiger cuticularer Säume an der Oberfläche der Geschwulstzellen beschränken (Abb. 2).

<sup>1</sup> FEYRTER: Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen. S. 14—16, 74, 123—126. Wien: W. Maudrich 1953.

Die rein gedanklich vorstellbare Möglichkeit, daß ein schleimlieferndes Carcinom des Bronchialbaumes gegebenenfalls von den Schleimdrüschen der Bronchialschleimhaut seinen Ausgang nehmen könnte, verfügt über keine bekanntgewordenen gestaltlich faßbaren Unterlagen. Über Wucherungsvorgänge an diesen Drüsen, die man im Sinne einschlägiger Präneoplasien deuten könnte, ist nicht berichtet worden.

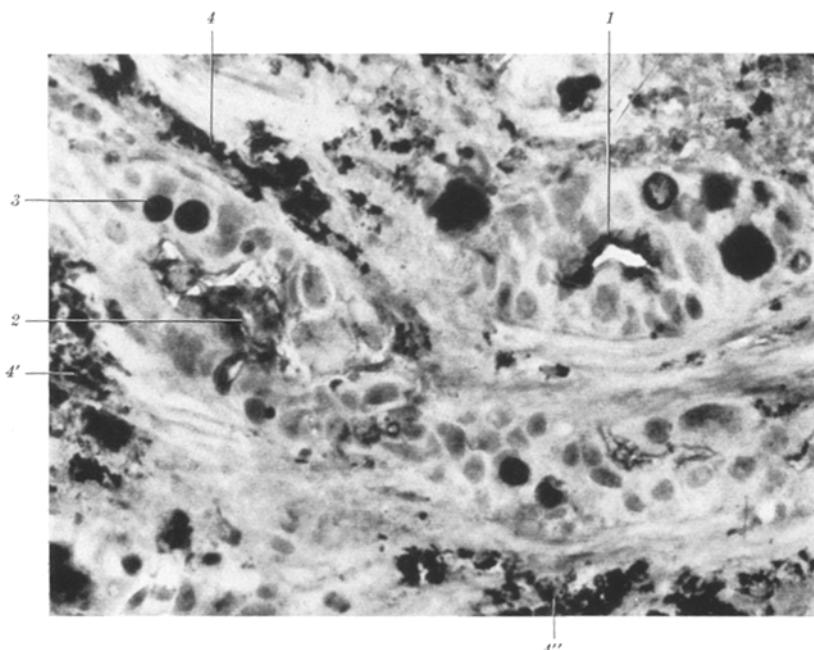


Abb. 2. 56jähriger Mann. (E.Nr. 8003/1955, Pathologisches Institut der Universität Göttingen.) *Bronchuscarcinom*. Formol. Alkoholvorbehandelter Gefrierschnitt. Weinstainsäure-Thionin-Einschlußfärbung. Vergr. 320fach. Adenoacrinoma muciparum. 1 Schleimiges Sekret im apikalen Teil von Geschwulstzellen. 2 Fädig-schlieriger Schleim in der Lüftung. 3 Schleimblase. 4, 4', 4'' anthrakotisches Pigment

#### 4. Die benigne und maligne sog. Lungenadenomatose

Ich schließe mich KAHLAU an, der diese Form epithelialer Neoplasie in der Lunge mit zureichender Begründung vom Alveolarepithel ableitet bzw. ihr zelliges Vorbild im Alveolarepithel erblickt. Ich füge den Gründen KAHLAUS hinzu, daß in meinen einschlägigen Fällen das Geschwulstepithel in seinem Cytoplasma diffus verteilte und feinkörnig entmischte chromotrope Lipide, gegebenenfalls doppeltbrechende Cholesterinester, aufwies und seine Fähigkeit zur Schleimbereitung vornehmlich in Form chromotroper proteidiger cuticularer Säume bekundete, also histochemische Formbesonderheiten verriet, die mir vom kubischen Alveolarepithel unter krankhaften Verhältnissen her geläufig sind.

Daß im stofflichen Zelleben solcher Neoplasien die Bereitung von Schleimstoffen gegebenenfalls über die Erzeugung cuticularer Säume

hinaus größeren Umfang anzunehmen vermag, hat KAHLAU mit dem Nachweis, daß das Alveolarepithel gelegentlich in schleimbildende, drüsige Elemente sich umzubilden vermag, verständlich gemacht. Ich darf den Befund an sich bestätigen und durchaus im Sinne KAHLAUS bewerten.

Die ganz eigenartige Sachlage der Lungenadenomatose habe ich mir so zurechtgelegt, daß ich sie mit der Sachlage der bekannten Polyposis intestini adenomatosa diffusa vergleiche. Auch hier handelt es sich im Bereiche der weiten Fläche eines zusammengehörigen epithelialen Mutterbodens um die Entwicklung multipler adenomatöser Geschwülstchen mit fakultativer carcinomatöser Ausartung an einer oder mehreren Stellen.

##### *5. Das großzellige solide (gegebenenfalls polymorphzellige) Carcinom*

In nicht wenigen dieser Fälle lassen sich an den Geschwulstzellen auch bei Zuhilfenahme histochemischer besonderer Verfahren keine Formbesonderheiten feststellen, und dann läßt sich das Geschwulstgewebe weder von einer bestimmten Zelltype des Bronchialepithels herleiten, noch auf sie als Vorbild hinwerfen (projizieren).

In einem anderen Teil der Fälle von großzelligem, gegebenenfalls polymorphzelligem Carcinom ist das Geschwulstgewebe jedoch durch eine Reihe *eigenartiger Formbesonderheiten* ausgezeichnet, welche die Projektion der Geschwulstzellen auf bestimmte zellige Vorbilder im Bronchialepithel gestatten. Diese Formbesonderheiten bestehen in folgendem:

1. in der Sekretion von *Schleimstoffen* an der Innenfläche meist minuziöser rundlicher Hohlräume, teils in Form mucoproteidiger cuticularer Säume, teils in Form wolkig-schlieriger Schleimmassen,

2. in der Ausarbeitung von *Schleimblasen mit Flimmerhärtchen* (= Flimmerblasen mit schleimigem Inhalt) oder von *Schleimblasen ohne Flimmerhärtchen* im Zelleib der Geschwulstzellen (Abb. 3—6).

Die *Schleimblasen* entwickeln sich im Golgi-Feld aus körnigen chromatropen Vorstufen und werden zu binnenzelligen Sekreträumen, die bald mit dünner, bald mit dicker Schleimmasse ausgefüllt erscheinen. Sie liegen im Zelleib in der Einzahl und sind von wechselnder Größe, seltener finden sie sich zu mehreren in einer Zelle und sind dann meistens klein. Überwiegend scheinen sie im Zelleib zu verbleiben, doch kommt auch Entleerung in einen hierbei entstehenden zwischenzelligen Sekretraum vor, in den sich dann weitere Schleimblasen eröffnen können. An der Sekretbereitung in sezernierenden Zellen sind, so nimmt man heute an, der Golgi-Körper und die Mitochondrien maßgeblich beteiligt (Literatur s. HIRSCH), an der Bildung von Schleimblasen mit *Flimmerhärtchen* offenbar auch das Mikrozentrum mit den Centriolen.

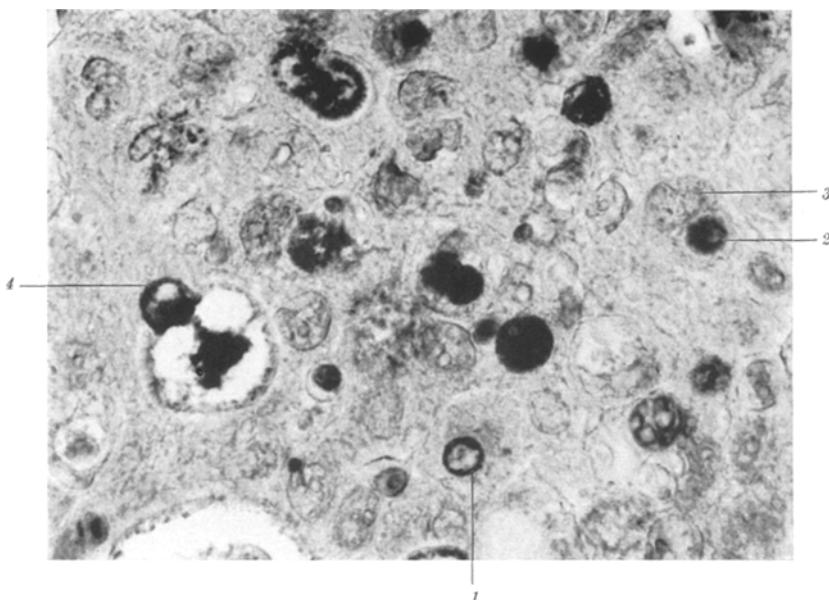


Abb. 3. 58jähriger Mann. (E.Nr. 2614/1954, Pathologisches Institut der Universität Göttingen.) *Bronchuscarcinom*. Formol. Paraffin. Weinsteinsäure-Thionin-Einschlußfärbung. Vergr. 770fach. Großzelliges solides Carcinom, zum Teil mit spitzentuchartig durchbrochenen Formationen. Zahlreiche große und kleine Schleimblasen in den Geschwulstzellen, entweder im ganzen rot getönt oder mit einem roten Kern. (Das Rot in der Photographie schwarz erscheinend.) 1, 2 kleinere Schleimblasen. 3 Zellkern, 4 Schleimblase in eine Lichtung sich eröffnend

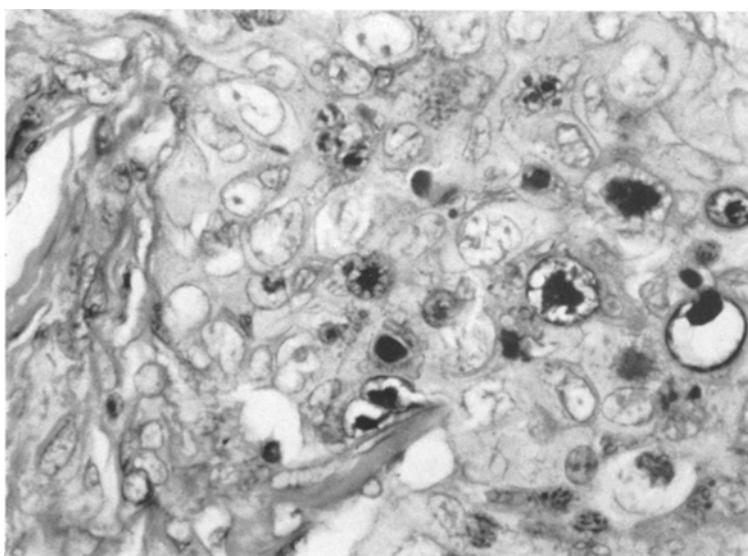


Abb. 4. 67jährige Frau. (E.Nr. 5701/1955, Pathologisches Institut der Universität Göttingen.) *Bronchuscarcinom*. Formol. Paraffin. PAS-Färbung. Vergr. 630fach. Großzelliges solides Carcinom zum Teil mit spitzentuchartig durchbrochenen Formationen. Zahlreiche größere und kleinere Schleimblasen teils mit kompaktem, rotgefärbtem, die Blase ausfüllendem Inhalt, teils vacuolig mit rotem Randsaum und kompaktem roten Kern. (Das Rot in der Photographie schwarz erscheinend.)

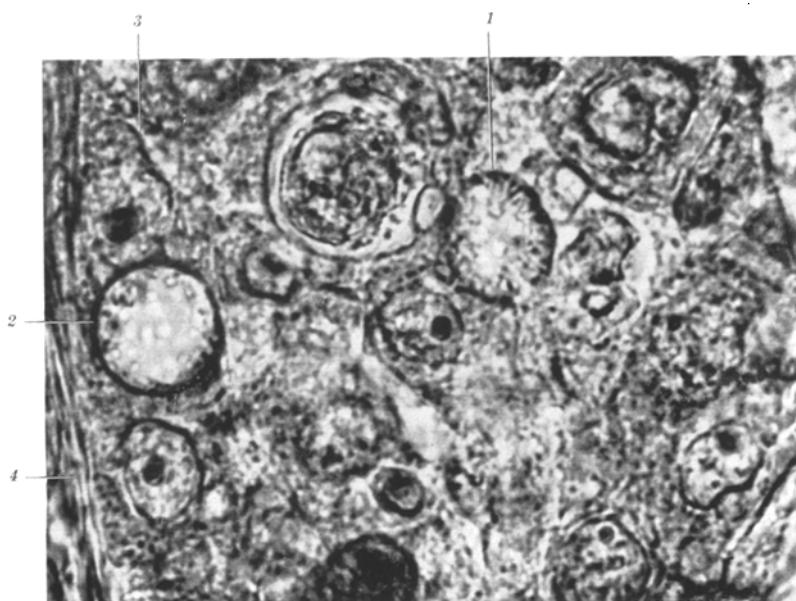


Abb. 5. 67jährige Frau. (E.Nr. 5701/1955, Pathologisches Institut der Universität Göttingen.) *Bronchuscarcinom*. Formol. Gefrierschnitt. Weinsteinäure-Thionin-Einschlußfärbung. Vergr. 1230fach. (Der Schnitt nach Abblässung der Chromotropie photographiert.) Großzelliges solides Carcinom, zum Teil mit spitzentuchartig durchbrochenen Formationen.

1 Schleimblase mit Flimmerhärchen (Flimmerblase). 2 Schleimblase ohne deutlich erkennbare Flimmerhärchen. 3 Kern mit Kernkörperchen. 4 Bindegewebsseptum

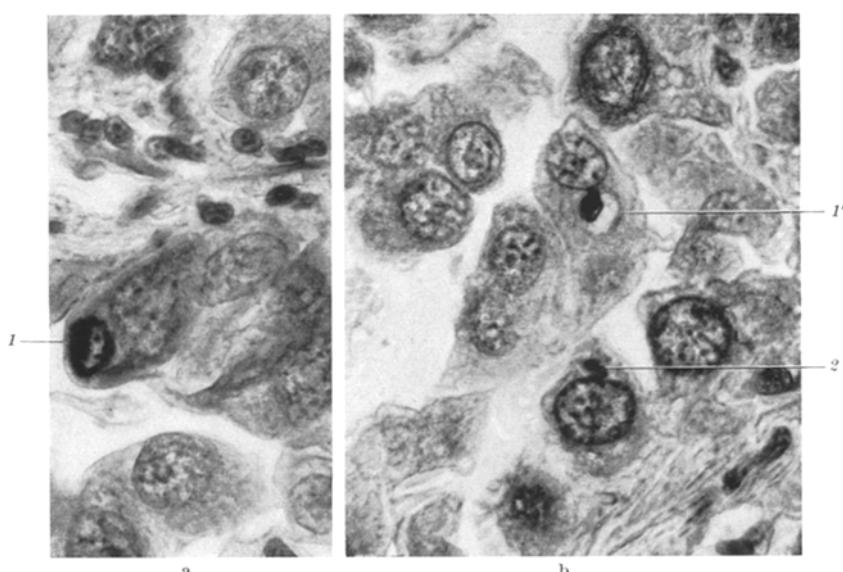


Abb. 6a u. b. 45jähriger Mann. (L.Ö.Nr. 190/1955.) *Bronchuscarcinom*. Formol. Paraffin. Weinsteinäure-Thionin-Einschlußfärbung. Vergr. 770fach. Großzelliges solides Carcinom mit nur sehr spärlichen Schleimblasen (1, 1'). 2 kleine im Golgischen Feld entstehende Schleimblase

Schleimblasen ohne Flimmerhärtchen sind der häufigste Befund. Schleimblasen mit Flimmerhärtchen sind weniger häufig, selten sind Flimmerblasen ohne schleimigen Inhalt.

Für die in Rede stehende zellige Erscheinungsform des Lungenkrebses kommen demnach als Vorbilder im Bronchialepithel in Frage ebenso die Becherzellen wie die Flimmerzellen.

Die Becherzellen des Bronchialepithels kommen insofern in Frage, als ich aus vielfältiger Erfahrung weiß, daß im schleimsezernierenden Drüseneipithel, z. B. der Cervix uteri, unter abwegigen Verhältnissen die normale Form der Schleimbereitung umschlägt in die Entwicklung von Schleimblasen, so als ob die Sekretbereitung nur mehr eine *Teilverrichtung (Partialfunktion)* im Zelleben bedeute. Besonders häufig begegnet man den Schleimblasen in Geschwülsten, deren Mutterboden im Dienst der Polysaccharidsynthese steht, als abwegiger Form des Polysaccharidstoffwechsels der Örtlichkeit<sup>1</sup>.

Die Flimmerzellen des Bronchialepithels als Vorbild der Geschwulstzellen mit Flimmerblasen stehen wohl außer Frage im Hinblick auf das Vorkommen von Flimmerblasen im Flimmerepithel des Bronchialbaumes auch außerhalb des Rahmens der Geschwulstentwicklung.

Ich halte die in Rede stehende Erscheinungsform des Bronchuscarcinoms für eine wohlgekennzeichnete, besondere Erscheinungsform; man darf sie vielleicht passend als *Schleimblasencarcinom* (mit und ohne Flimmerblasen) bezeichnen.

3. In einem dritten Teil der Fälle von großzelligem, gegebenenfalls polymorphzelligem Carcinom beeindruckt der *Glykogengehalt* der Geschwulstzellen. Er kann sich auf Inseln mit schütterer glykogeniger Tropfenbildung im Geschwulstgewebe beschränken (Abb. 7), fallweise jedoch derart hochgradig sein, daß die Geschwulstzellen im Paraffinschnitt formolfixierten Untersuchungsgutes bei gewöhnlicher Kernplasmafärbung wie leer erscheinen, pflanzenzellenartig anmuten (Abb. 8) und an das Erscheinungsbild des Hypernephromgewebes zumindest entfernt gemahnen. In meinem *Göttinger* Untersuchungsgut enthielten sie jedoch keine Fettstoffe, insbesondere keine Lipide (Cholesterinester).

Ich entsinne mich aber sehr genau, in *Danzig* eine operativ entfernte Lymphdrüse mit metastatisch angesiedeltem epithelialem Geschwulstgewebe auf Grund des Glykogengehaltes und des Cholesterinestergehaltes des Geschwulstgewebe als Metastase eines Hypernephromes gewertet zu haben, wohingegen die nachherige Leichenöffnung kein Hypernephrom, sondern ein Bronchuscarcinom mit analoger Histochemie des Geschwulstgewebes aufdeckte. Das Material dieses Falles ist mir derzeit nicht zugänglich.

Ich möchte glauben, daß von dieser Gruppe der großzelligen soliden Carcinome anzunehmen ist, daß sie das Pflasterepithel mit seiner Fähigkeit zur Glykogenbereitung sozusagen zum Vorbild haben.

<sup>1</sup> FEYRTER: Zur Pathologie des Polysaccharidstoffwechsels im Epithel. I. Im Harnblasenepithel. Virchows Arch. **328**, 378 (1956).

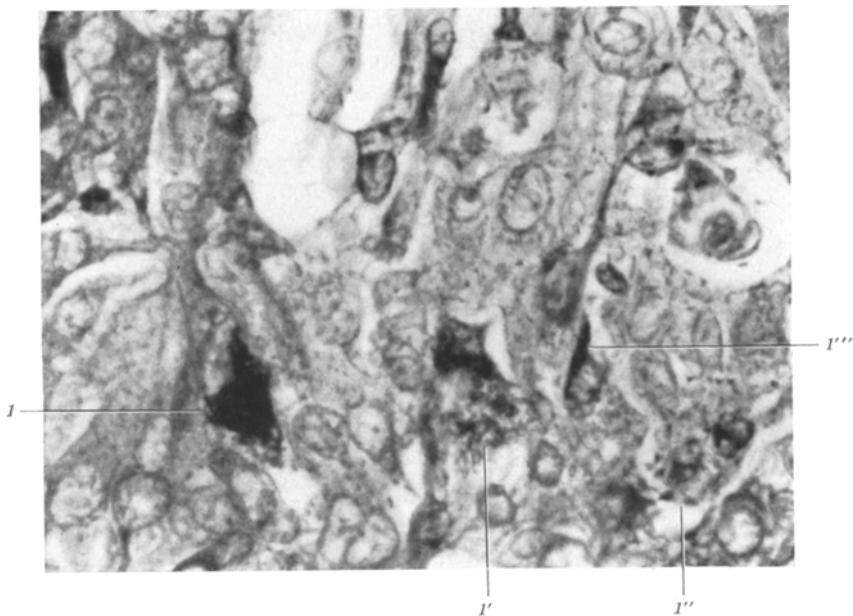


Abb. 7. (L.O.Nr. 550/1927, Prosektur des Wilhelmminen-Spitales, Wien XVI.) *Bronchuscarcinom*. Formol. Paraffin. PAS-Färbung. Vergr. 840fach. Großzelliges solides Carcinom mit feintropfiger Glykogenablagerung in einzelnen Geschwulstzellen, teils in dichter Lagerung, teils spärlich verstreut, bei I, I', I'', I'''

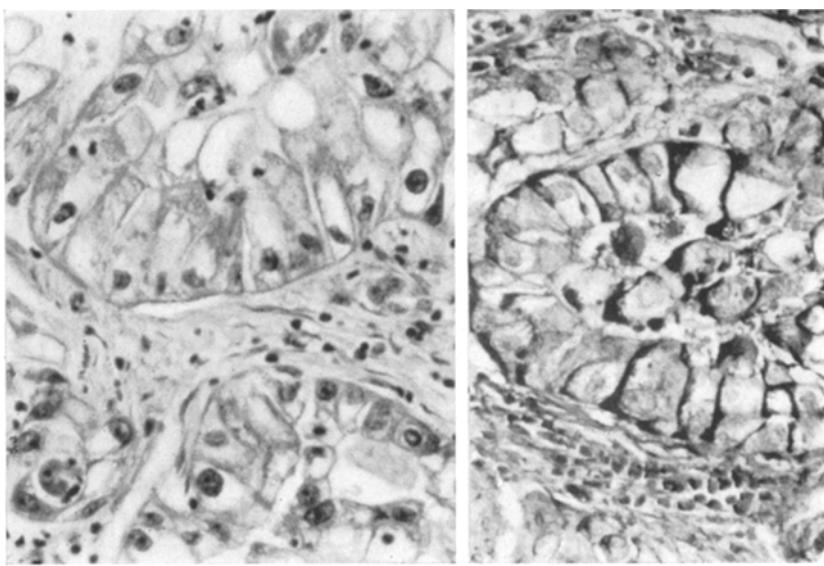


Abb. 8 a u. b. 70jähriger Mann. (E.Nr. 3328/1955, Pathologisches Institut der Universität Göttingen.) *Bronchuscarcinom*. a Formol. Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 320fach. b Formol. Paraffin. PAS-Färbung. Vergr. 390fach. — Großzelliges solides Carcinom. a Die Geschwulstzellen vielfach wie leer, pflanzenzellenartig erscheinend. b Die Geschwulstzellen glykogenhaltig. Das Glykogen offenbar zum Teil gelöst, der Rest des Glykogens bei der Fixation an den Zellrand verschwemmt

Es wäre meines Erachtens nicht verwunderlich, wenn ein Carcinom mit seiner Willkür auch in der Lunge die Glykogen- und Schleimbereitung, die als Polysaccharidsynthesen einander sehr nahe stehen, zugleich betreiben würde. In den epithelialen Geschwülsten der Harnblase habe ich einen derartigen Befund selber beschrieben; in den Carcinomen der Lunge bin ich ihm bisher allerdings nicht begegnet.

## VI. Das Metamorphosieren des Geschwulstgewebes

Jedem Pathohistologen ist wohlbekannt, daß bösartiges epitheliales Geschwulstgewebe sowohl in verschiedenen Gesichtsfeldern des Primärtumors, wie insbesondere in den Metastasen, verglichen mit dem Primärtumor, weitgehende Unterschiede der histologischen Erscheinungsform aufzuweisen vermag.

Dieses Phänomen des *Metamorphosierens des Carcinomgewebes*, dem offenbar jeweils Änderungen der Reizlage zugrunde liegen, beeindruckt in den Carcinomen unterschiedlicher Örtlichkeiten nicht im gleichen Ausmaß, so im Darm kaum, im Magen sehr, in der Lunge ziemlich. Doch sind dem Phänomen hinsichtlich des Carcinoms des Bronchialbaums gewisse Grenzen gesetzt, und das versteht sich aus den oben gemachten Ausführungen über seine Histogenese.

Der *eine* Metamorphosierungsbereich umfaßt Carcinomgewebe vom Typus des Pflasterepithelcarcinoms mit und ohne Verhornung, das globocelluläre Carcinom und das großzellige solide, gegebenenfalls polymorphezellige Carcinom mit und ohne Glykogenbereitung.

Im *anderen* Metamorphosierungsbereich begegnet Carcinomgewebe vom Typus des Adenocarcinomes mit Entwicklung mucoproteidiger Säume, Becherzellen und Schleimblasen oder Carcinomgewebe vom Typus des großzelligen soliden, gegebenenfalls polymorphezilligen Carcinoms, das entweder keinerlei Formbesonderheiten aufweist oder Schleimblasen, Flimmerblasen und minuziöse drüsige Lichtungen entwickelt. Glykogenbereitung oder Verhornung scheinen in diesem Bereich nicht auf.

## VII. Ergebnisse

Bei Anwendung subtiler histochemischer Untersuchungsverfahren zeigt sich, daß Carcinome unterschiedlichster Örtlichkeiten im ganzen gesehen in bunter Willkür alle Potenzen des Muttergewebes, gegebenenfalls sogar Potenzen zu entfalten vermögen, die dem Mutterboden außerhalb des Rahmens der Geschwulstentwicklung fremd sind.

Gleichwohl lassen sich in dieser Flucht der Erscheinungen in der Mehrzahl der Fälle, jedenfalls in der Lunge, gewisse häufig wiederkehrende Typen des Carcinoms erkennen, die in bestimmten Zellarten des Bronchial- und Lungenepithels sozusagen ihr Vorbild haben.

Das *kleinzellige Bronchuscarcinom (Carcinoma globocellulare)* hat sein Vorbild im argyrophilen Helle-Zellen-Organ des Bronchialepithels und

zeichnet sich durch einen allerdings meist sparsamen Gehalt an lipoidigen, oftmals chromotropen Tropfen aus.

Das *Pflasterepithelkarzinom* (*Carcinoma placycellulare*) hat sein Vorbild im Pflasterepithel der Örtlichkeit und ist so wie dieses offenbar aus einer abwegigen Entfaltung des argyrophilen Helle-Zellen-Organs zu verstehen. Ihm eignet, meist in bescheidenen Grenzen, die Glykogenbereitung neben der Verhornung.

Das *Cylinderepithelkarzinom* [*Adenocarcinoma cylindrocellulare (muciparum)*] hat sein Vorbild in der Becherzelle und zeichnet sich meist durch reichliche Schleimsekretion in drüsige Hohlräume, gegebenenfalls durch Verschleimung der Geschwulstzellen aus.

Die *großzelligen*, oftmals polymorphzelligen *Carcinome* sind offenbar nicht einheitlicher Natur. Ein Teil dieser Carcinome erscheint auch bei Anwendung subtiler histochemischer Untersuchungsverfahren völlig frei von Formbesonderheiten (*undifferenziert*), lässt also ein zelliges Vorbild im Bronchial- und Lungenepithel nicht erkennen. Ein zweiter Teil dieser Carcinome zeigt einen teils geringen, teils erheblichen *Glykogengehalt* und kann gegebenenfalls an das Erscheinungsbild von Hypernephromen gemahnen; es liegt nahe, das zellige Vorbild dieser Carcinomtype im Pflasterepithel des Bronchialepithels mit seiner Fähigkeit zur Glykogenbereitung zu erblicken. Ein dritter Teil der großzelligen Carcinome erscheint arm bis überreich an *Schleimblasen mit und ohne Flimmerhärrchen* und hat offenbar die Becherzellen und Flimmerzellen des Bronchalepithels *zugleich* zum Vorbild, die hinsichtlich der Schleimbereitung einander nahestehen.

Die Lungenadenomatose hat ihr Vorbild im Alveolarepithel (KAHLAU) mit seinen mucoproteidigen cuticularen Säumen und seinem Gehalt an teils diffusen, teils feinkörnigen chromotropen Lipoiden.

### Zusammenfassung

1. In der Mehrzahl der Fälle von Bronchial- und Lungenkrebs liegen wohlgekennzeichnete, häufig wiederkehrende histologische Typen vor, die jeweils bestimmte zellige Erscheinungsformen des Bronchial- und Alveolarepithels sozusagen zu ihrem Vorbild haben. Im Einzelfall mag freilich das Bronchial- und Lungencarcinom sehr unterschiedliche Potenzen des Mutterbodens gleichzeitig entfalten.

2. Bei der Klarstellung dieses Tatbestandes erwies sich die histochemische Erforschung des Polysaccharidstoffwechsels des Bronchial- und Lungenepithels sowie des Geschwulstgewebes der Bronchial- und Lungencarcinome von nicht geringem Wert.

3. Es bleibt abzuwarten, ob den unterschiedlichen histologischen Typen des Bronchial- und Lungencarcinoms auch unterschiedliche klinische Krankheitsbilder entsprechen, was an sich durchaus möglich erscheint.

### Literatur

ARNSTEIN, A.: Über den sog. „Schneeberger Lungenkrebs“. Verh. dtsch. path. Ges. (16. Tagg Marburg) **1913**, 332. — CORDIER, R.: La formation de garnitures ciliées dans l'endomètre humain comme signe d'hyperfolliculinie. C. r. Soc. Biol. Paris **140**, 1147 (1946). — FEYRTER, F.: (1) Zur Histogenese des Bronchuscarcinoms. Wien. klin. Wschr. **1927**, Nr 20. — (2) Carcinoid und Carcinom. Erg. Path. **29**, 305 (1934). — (3) Zur Normung der Silberimprägnation neuraler und nichtneuraler Gewebe. Virchows Arch. **320**, 551—563 (1951). — (4) Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen. Wien: Wilhelm Maudrich 1953. — (5) Über die Argyrophilie des Helle-Zellen-Systems im Bronchialbaum des Menschen. Z. mikroskop.-anat. Forsch. **61**, 73 (1954). — (6) Zur Pathologie des argyrophilen Helle-Zellen-Organes im Bronchialbaum des Menschen. Virchows Arch. **325**, 723 (1954). — (7) Über den Mucoproteidnachweis mittels der Thionin-Einschlußfärbung. Zbl. Path. **93**, 442 (1955). — (8) Zur Pathologie des Polysaccharidstoffwechsels im Epithel. I. Im Epithel der menschlichen Harnblase. Virchows Arch. **328**, 378—390 (1956). — HAMPERL, H.: Über die „hellen“ Flimmerepithelzellen der menschlichen Uterusschleimhaut. Virchows Arch. **319**, 265—281 (1950). — HEYER, H. v.: Die menschliche Lunge. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953. — HIRSCH, G. C.: Allgemeine Stoffwechselmorphologie des Cytoplasmas. In Handbuch der allgemeinen Pathologie (BÜCHNER-LTTERER-ROULET), Bd. II/1, S. 92. 1955. — KAHLAU, G.: Der Lungenkrebs. Erg. Path. **37**, 258 (1954). — KOLMER, W.: Geruchsorgan. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie (v. MÖLLENDORFF), Bd. III/1, S. 204. 1927. — MASSON, P.: Appendicite neurogène et Carcinoides. Ann. d'Anat. path. **1**, 3 (1924). — MIHALIK, P. v.: Die Bildung des Flimmerapparates im Eileiterekithel des Menschen. Z. mikrosk.-anat. Forsch. **36**, 459 (1934). — Über die Bildung des Flimmerapparates im Eileiterekithel. Anat. Anz. **79**, 259 (1934/35). — Nachtrag zur Arbeit: Über die Bildung des Flimmerapparates im Eileiterekithel. Anat. Anz. **81**, 60 (1935/36). — SCHMORL, G.: Die Bergkrankheit der Erzbergleute in Schneeberg in Sachsen („Schneeberger Lungenkrebs“). Z. Krebsforsch. **23**, 376 (1926).

Professor Dr. F. FEYRTER, Pathologisches Institut der Universität Göttingen,  
Goßlerstr. 10.