

## XII.

# Über entzündliche heterotope Epithelwucherungen im weiblichen Genitalgebiete und über eine bis in die Wurzel des Mesocolon ausgedehnte benigne Wucherung des Darmepithels.

Von

Prof. Dr. Robert Meyer,

Laboratorium der Charité-Frauenklinik Berlin.

(Mit 5 Abbildungen im Text und Taf. XI.)

Seit längerem habe ich wiederholt auf die Häufigkeit benigner heterotoper Epithelwucherungen besonders im weiblichen Genitale aufmerksam gemacht, erstens, weil einige Autoren immer wieder der embryonalen Heterotopie den Vorzug vor der postfetal erworbenen geben, freilich ohne ersichtliche Gründe dafür anzuführen, und weil immer noch zu oft die erworbene Epithelheterotopie für maligne angesehen wird. Die Frage hat also theoretische und praktische Bedeutung zugleich; deshalb möchte ich, obgleich Lubarschs auf den Verdauungstraktus gerichtete Untersuchungen das gleiche Ergebnis erzielten, doch den interessanten Befund einer ungewöhnlich tiefgreifenden und ausgedehnten Epithelheterotopie in der Flexura sigmoidea mitteilen und nochmals die Frage besprechen, wieweit die epithelialen Heterotopien als entzündlich entstandene aufgefaßt werden müssen.

Das Präparat (D. 3) verdanke ich Herrn Professor Mackenrodt, welcher es im April 1907 durch Resektion an der Flexura sigmoidea wegen Stenose-Erscheinungen bei einem 45jährigen Fräulein gewann.

**Makroskopische Betrachtung des Präparats:** Das Präparat<sup>1)</sup> in Formalin konserviert ist ein etwa 8 cm langes Dickdarmstück von außen ohne Besonderheiten; die Appendices epiploicae sind etwas reichlich. Während am oberen und unteren Teil des Darmrohres weder die Darmschleimhaut noch auf Querschnitten die übrigen Wandschichten Besonderheiten verraten außer einer fast bohnen großen Varix im Mesenterium am oberen Ende des Darmstückes, ist die mittlere Partie von 2 bis 3 cm Länge folgendermaßen verändert. In erster Linie fällt eine etwa 1½ cm lange, beträchtliche Verengung des Darmlumens auf, dessen Wände fast spaltförmig aufeinanderliegen. Im Bereiche

<sup>1)</sup> Der Fall wurde von mir bereits in der Deutsch. Pathol. Ges. in Kiel 1908 demonstriert.

*Fig. 6.*



*Fig. 7.*



*Fig. 9.*



*Fig. 8.*



der Stenose ist die dem Mesocolonansatz anliegende Darmwand und der Mesocolonansatz selbst verdickt und eigentümlich verändert. Im Mesocolon zwischen der Fettschicht und der Darmwandmuskulatur liegt eine unregelmäßige von der Darmwand gegen die Wurzel des Mesocolon fächerartig ausstrahlende dichte Gewebsschicht zum Teil aus unregelmäßigen Zügen mit sehr kleinen Lumina bestehend, zum Teil schließt sich das Gewebe direkt als zirkulärer breiter Mantel um einzelne oder mehrere Lumina. Diese Partie, welche an adenomyometritische Veränderungen erinnert, geht in ganzer Breite ohne sichtbare Grenze in die stark verdickte Darmmuskulatur über, in welcher jedoch keine Lumina sichtbar sind; vielmehr scheinen diese sich makroskopisch auf das stark verdickte Mesenterium zu beschränken. Auch in der stellenweise verbreiterten Submucosa sieht man kleinste Lumina.

Wenn man die Stenose auf ihre Ursache makroskopisch betrachtet, so scheint die Verdickung der Darmwand keinesfalls geeignet, das Lumen zu verlegen, vielmehr hat man den Eindruck einer entzündlichen närbigen Struktur. Während in der Stenose die Schleimhaut keinen Überschuß zeigt, ist sie darüber und darunter in Quer- und Längsfalten gewulstet, namentlich an der dem Mesocolon zugewendeten Seite; kleine Längsfalten liegen hier dicht aneinander, das submucöse Gewebe erhebt sich hier stärker; eine stärkere faltige Erhebung macht fast einen polypösen Eindruck, dadurch, daß sie basal etwas schmaler, also knopfförmig ist. Diese knopfförmige faltige Erhebung ragt von der seitlichen hinteren Partie der Schleimhautzirkumferenz in das verengte Lumen fast 1 cm vor. Ob es ein Polyp ist, kann nicht ohne weiteres gesagt werden, der Gestalt nach könnte man es wohl so bezeichnen, doch könnte es auch ein bei der Ausheilung einer Ulceration vorgewulsteter Schleimhautbüzel sein.

Das ganze Darmstück wird in mikroskopische Querschnitte zerlegt, und 100 Stufenschnitte werden konserviert.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß im Bereiche der Stenose zahllose epitheliale Räume in der Darmwand liegen, welche mit Ausnahme einzelner Cysten alle untereinander zusammenhängen. Am stärksten betroffen sind (siehe Fig. 1) die der Muskulatur anliegenden Schichten des hier fibrös verdickten Mesocolon = Me, ferner die Submucosa = S und der polypartige Vorsprung = P der Schleimhaut, während die Muskulatur = M fast nur die Kommunikationswege der Epithelbahnen zwischen Submucosa und Mesocolon beherbergt, im übrigen aber von Seitensprossen der epithelialen Einlagerungen auffällig verschont bleibt. Das Bild (Fig. 1) stellt bei fünf-facher Vergrößerung einen Querschnitt durch das stenotische Darmlumen oberhalb der engsten Stelle dar.

Von den Epithelräumen in der Submucosa hängen nur einzelne Schläuche mit den nächstbenachbarten Schleimhautdrüsen zusammen, während die größere Menge sich in die knopfförmig vorspringende polypöse Schleimhautfalte ergießt; diese letztere ist gleichfalls durchsetzt mit meist schlauchförmigen Epithelröhren, welche auf fast allen Schnitten an verschiedenen Stellen (auf einzelnen Schnitten bis zu 10 Stellen) mit dem Oberflächenepithel bzw. den Drüsen der Darmschleimhaut zusammenhängen.

Über die Gruppierung der epithelialen Einlagerung läßt sich kurz sagen (siehe Fig. 1): aus dem polypenartigen Vorsprung=P dringen epitheliale Schläuche, welche vielfach mit der Schleimhautoberfläche zusammenhängen, in die Submucosa=S, breiten sich hier submucös aus, dringen mit einigen Schläuchen durch die verdickte Muskulatur=M, wo sie

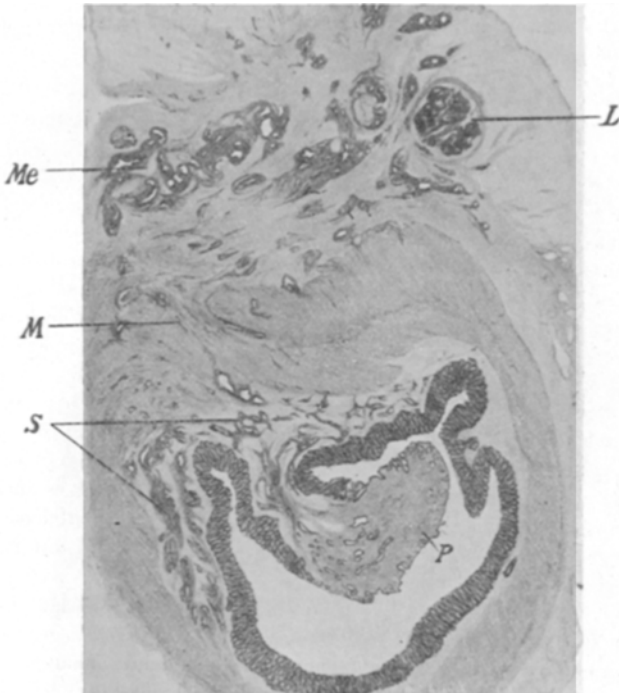


Fig. 1. Übersichtsbild. Querschnitt durch das stenotische Darmlumen (oberhalb der engsten Stelle) mit einem polypartigen Wulst = P, aus welchem epitheliale Kanäle in die Submucosa = S dringen und von hier durch die Muskulatur = M in das Mesocolon = Me und dessen Lymphknoten = L. Vergrößerung 5 fach.

nur wenige Seitenzweige abgeben, in das Mesocolon = Me. Hier in den Schichten zunächst der Muscularis breiten sie sich stark aus und dringen mit einzelnen Zügen nach der Mesenterialwurzel, in einzelne Lymphknoten = L, ferner nach der Subserosa zu und bis in einzelne kleine Vorsprünge (kleinste Appendices epiploicae).

Wir wollen nun die epithelialen Elemente auf dem eben bezeichneten Wege näher verfolgen. Zunächst in dem polypösen Vorsprung der Schleimhaut.

Der polypöse Vorsprung hat an einzelnen Stellen keinen Schleimhautüberzug, weder Oberflächenepithel noch Drüsenreste; die oberflächliche Lage besteht hier aus nicht ganz frischem Granulationsgewebe, reich an polymorphen, meist mittelgroßen Zellen, zerstreuten Lymphocyten, Plasmazellen; sie ist mäßig reich an Kapillaren und Blutpigment in wechselnden Mengen; einzelne Gewebsfetzen sind in Abstoßung begriffen; diese ulcerierte Partie geht über in ebenfalls zellreiche und von Lymphocyten und Plasmazellen stark durchsetzte Bindegewebspartien, welche von einem neugebildeten, meist kubischem Epithel an der Oberfläche = O überzogen sind (siehe Fig. 2); letzteres ist, wie immer bei solchen Heilungsprozessen, zunächst

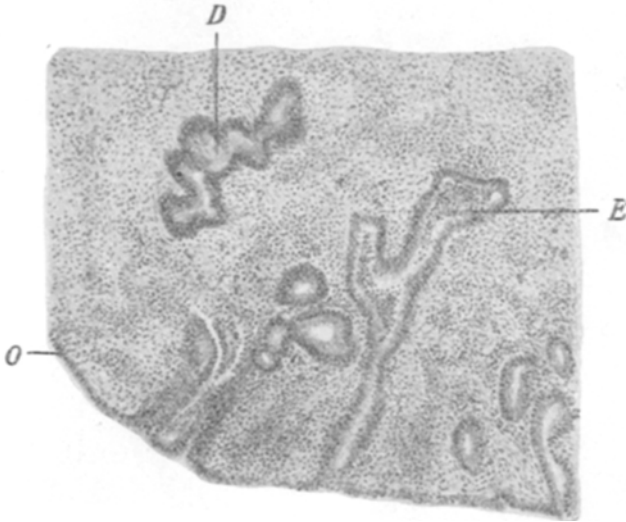


Fig. 2. Oberfläche = O des polypartigen Schleimhautvorsprungs (vgl. Fig. 1) mit neugebildetem Epithel, welches auch in die Tiefe dringt = E. Einzelne ältere Drüsenreste ohne Zusammenhang mit der Oberfläche = D. (Zeiss A. Oc. 2).

niedrig, dann kubisch, hell an Plasma, mit hellem unregelmäßigen Kern versehen, und es entstammt zum Teil ganz offensichtlich aus einzelnen in der Tiefe erhaltenen unregelmäßig geformten Darmdrüsenresten mit annähernd normalem Epithel (Fig. 2 D), zum Teil kann es aber auch von dem Oberflächenepithel der normaler erhaltenen Partien, in das es allmählich übergeht, herrühren. An den Übergängen sieht man nach den normalen Stellen zu zunächst unregelmäßig geformte einzelstehende Drüsen, die allmählich erst gehäuft auftreten, um schließlich einer annähernd normalen Darmschleimhaut zur gleichen, deren faserreiche Submucosa ebenfalls normal ist, während an den erodierten und in Heilung begriffenen Partien auch die Tiefe in ein sehr zellreiches ungeordnetes Gewebe verwandelt ist.

Von besonderer Wichtigkeit ist nun, daß sowohl von einzelnen erhaltenen Drüsen aus, als auch von dem neugebildeten Epithel aus Spalten und cystische Räume in die Tiefe mit einem epithelialen Überzuge dringen = E in Fig. 2, und daß diese Räume zum Teil in dem zentralen Kern und an der Basis der polypös vorragenden Schleimhautfalte in die epithelialen Räume in der Submucosa des Darms übergehen, und zwar auffällig längs der Blut- und Lymphgefäße. Im Gegensatze zur übrigen Submucosa ist der Grundstock des polypösen Vorsprungs fast überall einigermaßen zellreich, so daß hier die Epithelzüge nicht von besonderen Bindegewebsmänteln eingeschidet sind. — Erst näher der Basis des polypösen Vorsprungs, wo unter seiner ziemlich normalen Schleimhaut die Submucosa den normalen Faserreichtum noch besitzt, sind, die mehr im Zentrum des polypösen Vorsprungs gelegenen Epithelzüge von einem Mantel von Zellen begleitet, den wir späterhin noch besprechen werden,

In der Basis des polypösen Vorsprungs fallen noch einzelne starke Lymphgefäßerweiterungen auf. Da der basale Teil des polypösen Vorsprungs ein gewöhnliche Darmschleimhaut und annähernd normale Submucosa besitzt so handelt es sich nicht um einen echten Polypen.

Im Bereiche der epithelialen Wucherung unter der Mucosa ist die *Muscularis mucosae* verbreitert, auseinandergesprengt durch die Einlagerung der Schläuche; die Grenze der Submucosa ist ganz unscharf, so daß letztere selbst auch noch von Muskelbündeln durchsetzt erscheint; die *Submucosa* ist verbreitert, es finden sich keine Lymphknötchen, keine Fettzellen, das Gewebe von Säurefuchsin intensiv gefärbt ist verdickt und verdichtet, faserreich, aber doch relativ zellreich. Zelldichtere Züge von Bindegewebszellen durchsetzen die Submucosa bis in die von epithelialen Einlagerungen verschonten Partien; hauptsächlich aber begleiten Mäntel sehr zellichten Bindegewebes alle epithelialen Züge. Es erweckt unmittelbar den Eindruck, als ob diese epithelialen Bahnen und ihre Bindegewebszellmäntel keine primäre organische Verbindung mit dem übrigen Gewebe besessen hätten, da sie an manchen Stellen interfaszikulär derartig eingelagert sind, daß die Faszikeln des submucösen Bindegewebes und der Muskulatur von ihnen umspinnen und gewissermaßen isoliert erscheinen. Die Muskulatur ist an der makroskopisch verdickten Partie hauptsächlich in der zirkulären Schicht hyperplastisch; die Wucherung der Muskelkerne ist jedoch nur stellenweise erheblich. Die epithelialen Züge durchsetzen nur in meist engen Schläuchen vereinzelt die ganze Muskulatur; auch hier liegen sie in zelligen Bindegewebszügen, welche hier im Gegensatz zur Submucosa und zum Mesocolon weniger epitheliale Teile enthalten; manchmal täuscht aber der Anschein und man findet hell blasse solide Epithelstreifen und auf Querschnitten Epithelnester inmitten der Bindegewebszüge und Übergänge von den Epithelstreifen in epitheliale Schläuche.

In dem mesocolischen Gewebe angelangt, erfahren die Epithelräume eine Änderung, insofern sie hier sich viel zwangloser ausbreiten können; das fällt schon unmittelbar an der Grenze der äußeren Längsmuskulatur auf, an deren welligem Kontur einzelne Cysten den Buchten angeschmiegt sind. Das Mesenterium selbst ist in den der Darmmuskulatur benachbarten Lagen

von  $\frac{1}{2}$  bis 1 cm am stärksten verändert; es ist in ein fibröses Gewebe verwandelt, welches einerseits unscharf in die Muscularis übergeht und andererseits einzelne fibröse Streifen längs der größeren Gefäße nach der Mesenterialwurzel zu sendet. In diesem fibrösen Gewebe sind die meisten Epithelräume mit ihren zelligen Umhüllungen (siehe Fig. 3, gelegen, während nur die am weitesten peripher ausstrahlenden Epithelzüge von schwächeren oder kaum nennenswerten fibrösen Zügen begleitet werden. — Am meisten fällt an den Epithelräumen außer dieser doppelten Umhüllung, nämlich dem Zellmantel und dem fibrösen Gewebe zunächst die enge nachbarliche Beziehung der Epithelbahnen zu den Gefäßen auf.

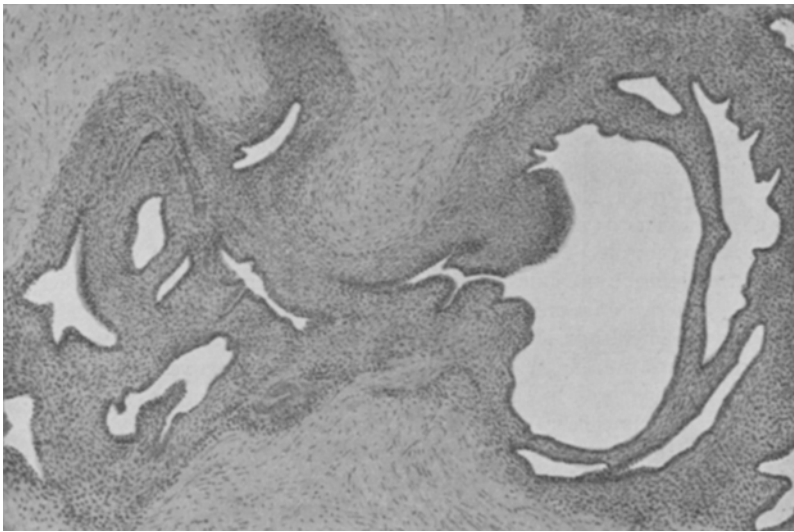


Fig. 3. Teil der heterotopen Wucherung im Mesocolon. Kanäle und Ampulle mit begleitendem Zellmantel. Leitz 3. Oc. 1.

In der Submucosa ist das zwar auch der Fall, aber bei weitem nicht so ausgeprägt und auch weniger auffällig, wohl wesentlich weil in dem Mesocolon die Gefäße viel bedeutender sind. Ebenso ist in der Darmmuskulatur die Beziehung der Epithelbahnen zu den Gefäßen nur stellenweise leicht ersichtlich, während im allgemeinen der gewundene Gefäßverlauf in den Muskelinterstitien die Verfolgung dieser Beziehungen nur in Reihenschnitten nachweisbar ist. Dabei grenzt der zellige Mantel der Epithelbahnen entweder direkt an die Gefäße, oder die zellige Infiltration greift auf die äußeren Schichten der Adventitia über, wovon wir noch genauer sprechen werden, oder sie wird durch Lymphräume abgegrenzt. Die Lymphbahnen sind vielfach dilatiert und scheiden die zelligen Herde nicht selten derartig ein, daß letztere halbinselförmig in die Lymphräume prolabierte scheinen; bei mehr schräger und querer Schnitttrichtung

liegen die Zellmäntel zuweilen völlig umschieden inselförmig in Lymphräumen; diese Bilder (siehe Fig. 4) sind sehr charakteristisch. Der größte Teil der zelligen Herde liegt jedoch direkt im fibrösen Bindegewebe; nur an den äußeren Ausläufern findet sich auch Fettgewebe des Mesenteriums direkt an den Zellherden, meist ist aber auch hier mehr oder weniger fibrilläre Neubildung nachweisbar.

Die begleitenden Zellmäntel (siehe Fig. 3) sind ihrem Umfang im allgemeinen proportional der Menge der darin enthaltenen Zahl von Epithelräumen; meist finden sich nur ein oder wenige Epithelräume in

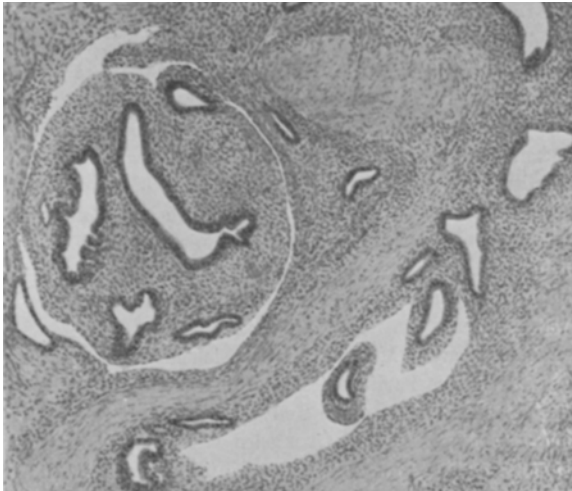


Fig. 4. Halbinselförmige Vorsprünge der heterotopen Wucherung (polypartig) in Lymphbahnen im Mesocolon. (D, 3; 30). Leitz 3 Oc. I.

einem solchen gemeinsamen Zellmantel, nur an Knotenpunkten treffen sie in größerer Zahl zusammen.

Bemerkenswert ist noch in der Verteilung des zelligen Gewebes, daß es meist nicht die Epithelräume als Mantel von allseitig gleicher Stärke umfaßt, sondern daß es auf einer Seite wesentlich breiter auftritt als auf der anderen. Einzelne der kleineren Endausläufer haben nur spärliche Zellbekleidung. In der Submucosa sind die Zellmäntel im allgemeinen viel schmaler, entsprechen aber auch meist den engen Epithellumina; in dem Mesenterium sind die Zellmäntel nur manchmal in ihren äußeren Konturen den epithelialen Umrissen konform; meist jedoch strahlen die zelligen Partien ganz unregelmäßig nach den verschiedensten Richtungen hin aus. Scharf umschrieben erscheinen sie nur dann, wenn sie von größeren Lymphräumen abgegrenzt sind; aber jenseits der Lymphräume findet sich gewöhnlich auch noch ein Streifen



zellreichen Gewebes. Kleinere Blut- und Lymphgefäße und Kapillare liegen dagegen in den Zellmänteln oft und reichlich. Die zellreichen Partien sind überhaupt nicht ausschließlich an die Epithelbahnen gebunden, sondern gehen oft auf große Strecken hauptsächlich in dem perivaskulären Gewebe und stellenweise auch in dem fibrös veränderten Teile des Mesocolon diffus weiter, ohne Epithelien zu beherbergen.

Die Zusammensetzung der zellreichen Partien ist an verschiedenen Stellen nicht gleichartig; von dem Granulationsgewebe in dem Polypen finden sich schrittweise Umwandlungen in älteres Granulationsgewebe und zu dem kleinzelligen kernlichten gefäßärmeren Stroma; die Zellen des letzteren meist klein rundlich, polygonal, hauptsächlich kurzspindlig, die Kerne meist kurz oval, lassen es an der Regelmäßigkeit normalen Gewebes fehlen. — Sehr regelmäßig, wenn auch durchaus nicht immer, findet sich zunächst dem Epithel eine Lage kleinerer spindliger vor allem dichter gelagerter und dunkelkerniger Bindegewebszellen; oftmals liegen auch dem Epithel zunächst streckenweise Lymphocytenhaufen und Reihen und man hat nicht selten den Eindruck, als ob das spindelige Stroma aus den Lymphocyten hervorginge. Es ist jedoch hierfür gar kein Beweis zu erbringen, und der Eindruck, wenn auch sehr bestechend, ist hier jedenfalls nicht maßgeblich. — Auffällig ist, daß oftmals die von Lymphgefäßen umspülten „Halbinseln“ sich durch Faserreichtum auszeichnen. Über den Gehalt an elastischen Fasern berichten wir noch weiter unten.

In den Zellherden im Mesocolon findet sich kein richtiges Granulationsgewebe; doch sind einige Partien diesem etwas ähnlich; so finden sich Stellen mit Bindegewebszellen, welche zum Teil in Größe und Gestalt zwischen dem kleinzelligen Stroma und Granulationszellen stehen und auch den letzteren vielfach in nichts nachstehen. Der Plasmaleib ist umfangreich, färbt sich mit Eosin rosa, der Kern ist mehr blasig, färbt sich ebenfalls mit Eosin trübe und nur kleine Chromatinkörnchen mit Hämatoxylin. Die anliegenden Lymphräume sind von Lymphocyten in mehreren Reihen begleitet. Außerdem sind hier die Epithelien anders geartet, wovon bei Besprechung des Epithels die Rede ist.

Außer Lymphocyten und Lymphoblasten finden sich an diesen Stellen, welche Granulationsgewebe ähnlich sind, auch kleine Zellen mit unregelmäßig geformten Kernen, welche als degenerierende Leukocyten aufgefaßt werden können. Lymphocyten finden sich auch sonst in und außerhalb von dem zellreichen Gewebe ziemlich reichlich, zerstreut, auch in Gruppen und stellenweise in größeren Verbänden als Reste von Lymphknötchen. Wo sich solche Knötchenreste gehäuft finden, da kann sehr wohl ein Lymphknötchen existiert haben, welches gesprengt ist von dem neugebildeten Gewebe. Als Beweis hierfür dienen verschiedene Übergänge zu kleinen Lymphknötchen des Mesocolon, in welchen nur ein oder zwei epitheliale Hohlräume mit ihren Zellmänteln liegen (siehe Fig. 5), bis zu solchen vereinzelt Lymphdrüsen, welche zum größeren Teil von diesen fremden Bestandteilen besetzt und teilweise wirklich zersprengt sind.

Aber nicht alle Lymphocyten sind auf die Lymphknoten zurückzuführen, sondern es findet sich auch sehr oft perivaskuläre Infiltration mit Lymphocyten,

welche sich besonders durch Methylenblau von den übrigen Zellen differenziert darstellen lassen.

Plasmazellen finden sich in verschiedensten Größen und Formen, in der Umgebung beinahe häufiger, als in den Zellherden selbst. — Mastzellen sind ebenfalls aber in geringer Zahl vorhanden.

Elastische Fasern findet man hauptsächlich an der Peripherie mancher zelligen Herde; sie erscheinen hier nicht selten gequollen, verfilzt und zusammengedrängt. Diese elastischen Fasern gehören meist den Gefäßen an und fehlen fast überall, wo die Herde nicht unmittelbar an Gefäßen liegen. Nicht selten durchbrechen die zelligen Herde die elastischen Faserbündel, drängen sie auseinander und dringen mit unregelmäßigen Grenzen vor (siehe Fig. 1 Taf. XIII). Es kommt dabei zweifellos zu einer Einschmelzung elastischen

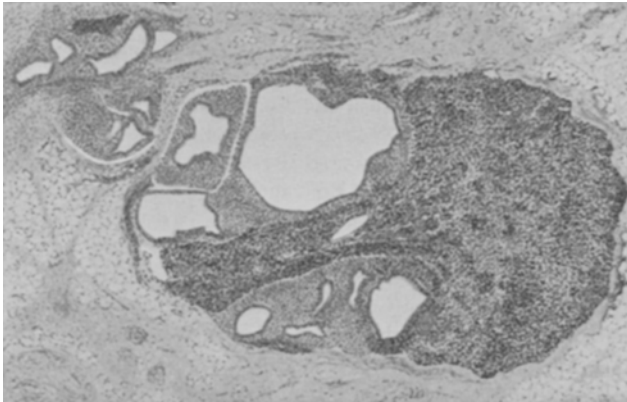


Fig. 5. Die heterotope Wucherung, epitheliale Räume mit Zellmänteln, dringt längs Lymphgefäßen in Lymphknoten des Mesocolon. Leitz 1 Oc. 3.

Gewebes; man sieht dann im Inneren der zellreichen Partien kleinere Bündel und einzelne elastische Fasern und Bruchstücke von solchen. — Dagegen scheint es, als ob an der Peripherie der zelligen Herde elastisches Gewebe vermehrt sei. Dieses mag zum Teil auf Neubildung, zum anderen Teil jedoch auf Quellung und Verdrängung beruhen.

Wie schon oben bemerkt, enthalten die Zellherde zuweilen auch in ihren mehr zentralen Partien elastische Fasern; auf diesen höchst wichtigen Punkt muß ich noch eingehen. Die größeren Gefäße im Mesocolon besitzen in der Adventitia ein reiches elastisches Fasernetz, dessen peripherische Fortsetzung auch die begleitenden Lymphgefäße und kleineren Blutgefäße zum Teil und Nerven einhüllt. Die zellige Infiltration durchsetzt nun oft diese Elastica und verdrängt sie (siehe Fig. 2), und so kommt es, daß die Zellmäntel der Epithelbahnen manchmal mehr zentral ganz elastinfrei sind und an der Peripherie von elastischen Fasern stark durchsetzt erscheinen. An anderen Stellen

reagiert das elastische Gewebe durch Quellung und Verklumpung und erscheint geradezu als peripherischer Wall rings um zellige Herde herum, wobei freilich ein Wachstum der Herde auch die konzentrische Anordnung der elastischen Elemente mechanisch verursachen mag. Besonders wichtig ist nun, daß zwar die meisten Zellherde im Mesocolon in ihrem Innern elastinfrei sind, manche jedoch auch hier kleine zusammenhangslose Bündel, ferner viele einzelne elastische Fasern und kleine Bruchstücke von solchen beherbergen. Nicht alle elastische Fasern in den und um die Zellherde herum stammen von Gefäßen, vielmehr findet sich auch eine geringe Menge feiner Fasern in dem fibrös verdickten Bindegewebe des Mesocolon. In der Submucosa finden sich ebenfalls die gleichen Beziehungen der elastischen Fasern zu der zelligen Infiltration. Die elastischen Fasern erscheinen hier jedoch wie auch in der gesunden Submucosa in größerer Menge auch unabhängig von den Gefäßen.

Bemerkenswert ist auch das Pigment; außer im Granulationsgewebe des Polypen, wie oben erwähnt, finden wir es auch reichlich an manchen Stellen im Mesocolon in und neben den zelligen Herden, nahe den Gefäßen, aber auch entfernter von diesen, als Körnchen und Kugeln und Schollen; es ist dunkelbraun bis schwarz, nur einzelne Stellen zeichnen sich durch strohgelbes Pigment aus, besonders in Form der sogenannten Herzfehlerzellen; solche Zellen finden sich namentlich in den epithelialen Hohlräumen, aber auch außerhalb; ferner finden sich ganz ähnliche Zellen ebenfalls besonders in den Epithelräumen mit bräunlichem und schwarzem Pigment. Ein Teil dieser großen kugeligen gelben und schwarzen Zellen haben noch einen kleinen Kern; die Belastung mit Pigment wechselt quantitativ in weiten Grenzen. Ihre Entstehung aus Epithelien und aus Bindegewebszellen (vielleicht auch Lymphocyten) scheint unzweifelhaft.

Die Epithelräume kommunizieren, wie bemerkt, fast alle in einem von Schleimhautpolypen bis tief in das Mesocolon dringenden System, welches sich in der Muskulatur am offensichtlichsten den Muskelinterstitien anpaßt, während es sich im Mesocolon den größeren Gefäßbahnen angeschlossen verzweigt. In den „Knotenpunkten“ der Verzweigungen sind die Epithelräume zum Teil größer, cystisch oder besser ampullär, da die Form seltener sphärisch ist, sondern stellenweise unregelmäßig aufgebauscht ist (siehe Fig. 3). Ebenso finden sich in der Peripherie, z. B. in den äußersten Anläufern in den Mesenterialvorsprüngen und besonders auch in den Lymphknoten (siehe Fig. 5) cystische Delitationen, und man hat fast augenfällig diese Delitationen durch den geringeren Gewebswiderstand bedingt zu erklären im Gegensatz zu den engen Bahnen in der Muscularis. Unbedeutende zylindrische Delitationen der im Mesocolon auslaufenden Schläuchen finden sich oftmals. Eine bestimmte typische Formation aus dem weitverzweigten Schlauchsystem herauszulesen, dürfte müßig sein, jedoch läßt sich eine in vielen Punkten unverkennbare Ähnlichkeit mit den von v. Recklinghausen geschilderten „paroophoralen“ Adenomyomen des Uterus nicht leugnen. So in der Verzweigung des ganzen Systems und in den Einzelheiten: „nierenförmiger Bau“, „geschlossene Anordnung“, „Hauptkanäle“, „Ampullen“, „Sammelröhren“, „Sekretionsröhren“, „Endkolben“, auch „Bodenerhebungen“ ähnlich den „Pseudoglomeruli“,

„Gänsemarschaufstellung“, und Einmündung mehrerer Röhrechen am Ampullenboden, Häufung der Kanäle zu Inseln mit reichlichem Bindegewebe, Abhängigkeit der Epithelhöhle von der Menge des anliegenden „zytogenen Gewebes“, „Ampullendach“, „Ampullenboden“, „Herzfehlerpigmentzellen“. Die Konturen der Epithelräume sind meist glatt, es finden sich jedoch auch einzelne mit leicht welligen oder zackigen Epithelräumen. — Die Epithelzellen sind oft zylindrisch, auf reichlicher zelliger Unterlage, sogar zuweilen stattlich hoch mit langen, fast stäbchenförmigen Kernen in pallisadenartiger Anordnung, meist sind sie mittelhoch mit rundlichen Kernen, sehr oft aber auch kubisch und ganz niedrig, sogar bis zur Unkenntlichkeit niedrig. Hier und da wird der Zellbesatz auch flach dem Endothel ähnlich; nirgends jedoch ist ein Eindringen des Epithels in die Lymphgefäße oder eine Umwandlung des Endothels in Epithel nachweisbar.

Am bemerkenswertesten ist das Vordringen des Epithels an frischeren Stellen; dieses findet sich, wie bemerkt, an den Drüsenresten des polypösen Vorsprungs, von wo aus die Oberfläche neu besiedelt wird; ferner findet sich die Neubildung des Epithels auch an einzelnen Stellen innerhalb der Muscularis und besonders schön auch in dem Mesocolon, und zwar nur dort, wo das umgebende Gewebe zum Teil mit größeren „Granulationszellen“ ähnlichen Bindegewebszellen und sehr zahlreichen Lymphocyten gemischt ist. An das Granulationsgewebe verschiedener Altersstufen im polypösen Vorsprung, wie oben beschrieben, sei noch hingewiesen. — Das Epithel verändert ziemlich plötzlich hier an den neuen Stellen seine Form und Färbung erheblich. Die Form wechselt dabei je nach dem gegebenen Raume; in engsten Spalten ist es niedrig, in breiteren Spalten besonders umfangreich. Immer ist die Färbung verschwommen, manchmal infolge der größeren Plasmamenge mehr eosinrot, manchmal heller rosa, von den Kernfärbemitteln stets viel weniger intensiv gefärbt, als ältere Epithelien; das Plasma ist undurchsichtiger, trübe, die Zellgrenzen undeutlicher. Die Epithelien bilden kurze solide Stränge, welche sich jedoch sehr schnell höhlen; breitere Spalten werden vielleicht auch gleich einschichtig austapeziert, doch ist das nur Vermutung. Der Weg des neugebildeten Epithels wird durch begleitende dicht gelagerte Lymphocyten markiert; ein Teil derselben wird offenbar verdrängt; sie geraten auch zwischen die Epithelien und gehen im Lumen des Epithels zugrunde. Das Epithel sendet vereinzelte Seitensprossen aus, welche zunächst als Knospen riesenzellenähnlich auftreten. — Auch die neugebildeten Epithelstränge sehen, solange sie kein Lumen haben, auf Querschnitten ähnlich aus, wie mehrkernige Riesenzellen. Die Zellgrenzen sind aber doch erkennbar und sehr bald klärt auch das Auftreten eines zentralen Lumens die Täuschung auf. — Es ist nicht leicht und wohl auch manchmal gar nicht möglich, die neuen Epithelien, wo sie einzeln im Querschnitt der Stränge angetroffen werden, von den Bindegewebszellen zu unterscheiden.

Hervorheben möchte ich noch, daß eine Ähnlichkeit mit Darmepithel nirgends, auch nicht in und auf dem polypösen Vorsprung besteht, außer in den Bruchstücken der alten Drüsen des letzteren.

Besonders zu betonen wäre die durchgängige Einsichtigkeit des Epithels und die gleichmäßige

Chromatinverteilung. Unregelmäßigkeiten wie beim Adenokarzinom fehlen völlig.

Der Inhalt der dilatierten Räume besteht aus kolloiden Tröpfchen und größeren Kolloidmassen, ferner aus Trümmern von Epithelien und von Kernen, aus Pigmentmassen, aus „Herzfehlerzellen“; in wechselndem Gemisch, viele Räume erscheinen leer. Die Schleimreaktionen fielen an dem freilich nicht mehr frischen Präparat negativ aus.

Überblicken wir den Befund, so ist die verdickte Wand, hauptsächlich die Hinterwand einer stenosierten Partie des Colon und das verdickte Mesocolon von einer adenomartigen Wucherung durchsetzt, welche sich als ein zusammenhängendes System von epithelialen Räumen durch alle Wandschichten ausbreitet. Ein in das stenosierte Darmlumen hineinragender polypartiger Wulst der faltig gewulsteten Schleimhaut, oberflächlich ulceriert, mit einem Granulationsgewebe und weiterhin basal mit einem aus letzterem offenbar hervorgehenden zellreichen Bindegewebe als Grundstock ist von Drüsenschläuchen durchsetzt, welche zum großen Teil zweifellos neu gebildet sind und mit dem neuen Oberflächenepithel des Vorsprungs und mit wenigen alten Drüsenresten zusammenhängen. Andererseits breiten sich diese Schläuche des Schleimhautvorsprungs an seiner Basis in das submuköse Bindegewebe der benachbarten Darmschleimhautpartie aus, von deren normalen Drüsen sich außerdem nur noch einzelne kurze Ausläufer in die Submukosa erstrecken; von der Submukosa aus durchsetzt die adenomartige Wucherung die Muskelinterstitien mit relativ wenigen Bahnen und breitet sich erst wieder in dem fibrös verdickten Mesocolon zu einer sehr ansehnlichen makroskopisch deutlich erkennbaren Masse in erster Linie längs der Gefäße bis in die Wurzel des Mesocolon aus. Es handelt sich also um eine Epithelheterotopie, welche durch alle Schichten hindurch einen Zusammenhang aufweist.

#### Entstehung der Neubildung.

Auf den ersten Anblick und in manchen Einzelheiten erinnert die Neubildung an die Adenomyome, wie sie von Recklinghausen im Uterus und in den Tuben beschrieben hat. Ganz besonders erinnert mich die adenomartige Wucherung an ähnliche Fälle in der Tubenwand. Auch bei diesen findet man eine Reihe oder einzelne Zusammenhänge mit der Schleimhaut der Tube und

während die inneren Muskelschichten nur von einzelnen Drüsenzügen durchsetzt sind, finden diese sich in großen Mengen in den äußeren Muskelschichten, in der Subserosa und zuweilen, wie ich das früher schon beschrieben habe (auch Maresch erwähnt einen solchen Fall) bis tief in das Ligamentum latum hinein. Auch bei den adenomartigen Wucherungen in der Tube richtet sich der Verlauf der Neubildung nach den Gefäßbahnen, wie ich das öfters betont habe und bequemt sich den gegebenen Spannungsverhältnissen der Gewebe an, durchsetzt die strafferen Schichten nur mit einzelnen schwachen Zügen, und breitet sich im lockeren Gewebe viel ausgedehnter aus, so daß der quantitative Schwerpunkt der neugebildeten Gewebe weit ab von der ersten Entstehungsstelle liegen kann.

Die Ähnlichkeit (worüber sich stets streiten läßt) der sogenannten Adenomyome des weiblichen Genitaltractus mit dieser adenomatösen Wucherung des Darmes zugegeben, könnte man der Ansicht von Recklinghausens entsprechend auch bei unserem Falle hier an eine Entstehung aus Resten des Wolffschen Körpers denken, welche an der hinteren Bauchwand liegen geblieben seien. Die morphologischen Unterschiede würden dabei vielleicht nicht allzu sehr ins Gewicht fallen. Als wesentlichsten Unterschied würde ich jedenfalls das Fehlen eines myomatösen Anteils in unserem Falle ansehen, weil von Recklinghausen wenigstens einen Teil der myomatösen Wucherung auf Kosten der embryonal verlagerten Urnierenreste setzt. Hier in unserem Falle beteiligt sich die zwar verdickte Darmmuskularis ostentativ nicht im organischen Zusammenhange mit der adenomatösen Wucherung, vielmehr durchsetzt letztere die Interstitien der Muskulatur geradezu wie ein fremdeingelagertes Gewebe, ohne daß sich die Muskelzüge den Epithelbahnen irgendwie einhüllend anschließen. Im Gegenteil die Muskelbündel erscheinen künstlich und passiv auseinandergedrängt durch die Neubildung, welche sich gerade in der Muskulatur am wenigsten ausbreitet, offenbar, weil hier die Gewebsspannung größer ist, als in der Submukosa und im Mesokolon.

Im Mesokolon sind dagegen die adenomatösen Züge wenigstens zum größten Teil in ein fibröses Gewebe eingelagert; letzteres ist aber zellarm und nicht zu vergleichen mit einer

myomatösen oder fibromatösen Wucherung, sondern eher mit Narbengewebe.

Wenn wir also hiervon absehen wollen, zumal bei etwaigen Wucherungen von wirklichen Urnierenresten, soweit sie nicht mit Muskelblastem im Keime kompliziert sind oder in muskulösem Grundgewebe zufällig liegen, eine muskulöse Wucherung gar nicht zu erwarten sein dürfte, so bliebe noch die Ähnlichkeit unserer adenomatösen Wucherung mit den adenomatösen Teilen in den *Recklinghausen*schen Adenomyomen groß genug, um die Frage ihrer Herkunft in ähnlicher Weise zu prüfen.

Es liegen auch schon Fälle in der Literatur vor, in welchen die Autoren Tumoren in der Bauchhöhle und insbesondere auch im Mesenterium aus liegengebliebenen Resten des *Wolffschen Körpers* abgeleitet haben. *Koblenz* war wohl der erste, welcher ein „Adenokystoma cylindro-cellulare multiloculare proliferum glandulare retroperitoneale praevertebrale“ in solcher Weise gedeutet hat. Andere ähnliche Fälle sind bekannt geworden. *Lexer* hat die Annahme, daß Cysten des *Wolffschen Körpers* in das Mesenterium gelangen können, durch eine Faltung des letzteren über dem Keime des *Wolffschen Körpers* glaubhaft gemacht. In der *Radix mesenterii* beschreibt *Verocay* ein Adenosarkom und erwägt, ob es ein „embryonales Adenosarkom“ vom *Wolffschen Körper* sein könne, oder von dem Endothel der Saftspalten ausgehe, und *Niosi* leitet ein Mesenterialkystom wegen seines Gehaltes an Schläuchen, welche den Kanälchen des *Wolffschen Körpers* ähneln, von letzterem ab. Da von *Niosi* auch in Entwicklung begriffene Epithelstränge und nebennierenähnliche Knötchen zugleich gefunden wurden, so würde man in solchen Fällen auf ein indifferentes mesodermales oder mindestens mesotheliales Blastem zurückzugreifen haben. Aber dieses nur nebenbei, obgleich es für die Geschwulstlehre natürlich von großer Wichtigkeit ist, für unsere Frage hier jedoch weniger in Betracht kommt.

Jedenfalls kann die Möglichkeit nicht geleugnet werden, daß sowohl indifferentes Blastem mit der Potenz, Urnierengewebe zu bilden, zurückbleiben, als auch Teile des *Wolffschen Körpers* in der hinteren Bauchwand liegen bleiben könnten, welche natürlich nur im Falle einer Wucherung sich in das Mesenterium hinein erstrecken können.

Solche Keime würden also in unserem Falle einige Ausläufer durch die Muskulatur in die Submukosa senden, sich hier ausbreiten, von dort einen Polypen besiedeln und mit den Schleimhautdrüsen sekundär in Verbindung treten. Dagegen spricht zunächst das fächerartige Ausstrahlen der Neubildung im Mesokolon von der Muskularis des Darms nach der Wurzel des Gekröses und

ferner nach der Subserosa zu. Warum nun die Kanäle gerade aus dem Mesokolon an verschiedenen Stellen durch die Muskulatur wandern und sich gerade an die Stelle der Submukosa sammeln sollen, wo eine Ulzeration bestanden und ein polypöser Bürzel der Schleimhaut bei der Ausheilung sich gebildet hat, bleibt ganz unverständlich. Unter welchen Bedingungen sollte ein verlagertes Epithelrest befähigt werden, in die Lymphknoten und durch die Darmmuskulatur zu dringen? Auch hier hätten wir nur die Wahl zwischen blastomatöser und entzündlicher Wucherung; wir hätten mit der Annahme eines kongenitalen Keimes also nichts gewonnen und nur die Annahme einer zufälligen örtlichen Kombination zweier verschiedener Dinge hinzugefügt. Die Durchwachsung der Drüsen und insbesondere der Darmmuskulatur weist genügend auf einen sekundären Prozeß, dessen entzündliche Entstehung außer Frage steht, wie wir noch sehen werden. Es wäre aber, um die Sachlage prinzipiell zu erklären, wichtig, die kongenitalen Verlagerungen mit „Dystopie“ zu bezeichnen. Das dystopische Epithel kann natürlich bei Gelegenheit ebenso gut das Opfer einer entzündlichen „heterotopen“ Wucherung werden, wie orthotopisches Epithel.

Im Grunde genommen wäre es für die Frage der entzündlichen heterotopen Epithelwucherung an sich ganz gleichgültig, ob das Epithel von der Darmmukosa oder vom Mesokolon her die Darmmuskulatur durchsetzen kann. Wenn wir aber als den natürlicheren und einfacheren Weg die heterotope Epithelwucherung von einer zweifellos bestehenden strikturierenden Schleimhautentzündung aus in die Tiefe wachsen lassen, weil die Canale submucoes gesammelt und im Mesokolon zerstreut verlaufen, so verdient das auch noch deswegen den Vorzug, weil wir sonst das in gleicher Höhe bestehende Vorkommen dieser strikturierenden Ulzeration und einer embryonalen Keimverlagerung entweder durch einen Zufall oder als ursächlich zusammenhängend auf gezwungene Weise erklären müßten. Daß die Epithelzellen der heterotopen Wucherung wenig Ähnlichkeit und meist überhaupt keine Ähnlichkeit mit normalen Darmepithelien haben, darf nicht unser Urteil beeinflussen, denn das gleiche finden wir in Polypen und bei den heterotopen Epithelwucherungen auch im Genitaltraktus. Diese „Heteromorphie“ kommt ja auch anderweitig bei regenerativen Prozessen vor



(Lubarsch). Wir können deshalb von Urnierenresten ebenso wie von irgend anderen versprengten Keimen absehen; denn einerseits ist der Zusammenhang mit der Entzündung in fast allen Fällen der epithelialen Heterotopien im Darm nachgewiesen, wie wir noch sehen werden, und andererseits kommen bei Feten, wie ich Lubarsch bestätigen kann, epitheliale Heterotopien im Darme doch nur äußerst selten vor. Der Einwand Schultzes, daß man zuweilen die Epithelräume abgeschnürt findet ohne Spur von Entzündung, kann uns den Mangel an Befunden bei Feten nicht ersetzen und erklärt sich einfach aus dem Ablauf der Entzündung. Dagegen ist seine Angabe, daß schon bei Feten und auch bei Tieren die Drüsenfundi der Dickdarmschleimhaut in die Follikel ragen, zu bestätigen, daher ist dieser Befund nicht immer unter die Heterotopien zu rechnen.

Erinnert sei beiläufig auch an die Fälle von Adenomyom, welche freilich meist am Magen, besonders am Pylorus, vorkommen. Mit diesen hat unser Fall jedoch keine Ähnlichkeit, wie die Beschreibung ergibt. Wenn ich also die kongenitale Anlage unserer epithelialen Heterotopie nicht als beweisbar betrachte und aus den zahlreichen Verbindungen mit der Darmschleimhaut den freilich auch nicht bindenden Schluß ziehe, daß das Darmepithel selbst die heterotope Wucherung geliefert hat, so halte ich diesen Punkt nicht für die Hauptaufgabe meiner Betrachtung, sondern lege den Nachdruck auf die Entstehung der Wucherung.

#### Die entzündliche Entstehung der adenomatösen Wucherung.

Um eine Geschwulstbildung handelt es sich in unserem Falle überhaupt nicht; diese Vorstellung würde kein vorurteilsloser Beobachter gewinnen. Dagegen sind alle Zeichen einer entzündlichen Proliferation von der akuten Entzündung und Ulceration und dem noch frischen Granulationsgewebe im polypösen Vorsprung und den im Mesokolon befindlichen weniger frischen, aber immer noch nicht abgelaufenen Entzündungsherden (Gewebeinschmelzung granulansartige Bindegewebszellen, starke lymphocytäre Infiltration, Plasmazellen, Blutpigment im Gewebe) bis zu der spindelligen und der fibrösen Neubildung im Mesokolon und der Stenosenbildung des Kolon. Nun wird man wohl nicht umhin kommen,

den Ausgangspunkt der ulzerösen Entzündung in die Schleimhaut zu setzen, in welcher nach Heilung mit Striktur der von den Kotmassen mechanisch behelligte polypöse Vorsprung die Entzündung dauernd in einem akuten Stadium erhält, während die übrige Schleimhaut im Bereiche der Stenose fast normal ist. Von diesem Gesichtspunkte aus ist der Befund sehr einfach zu erklären; die Entzündung breitet sich an der Basis des polypösen Vorsprungs in der Submukosa und von dort besonders perivaskulär durch die Muskulatur hindurch bis tief in das Mesokolon aus; die Epithelien der Drüsenreste des polypösen Vorsprungs und seines Oberflächenepithels dringen in dem Granulationsgewebe und in den infiltrierten Bahnen längs der Gefäße vor und das entzündliche Bindegewebe wuchert zu den zelligen Mänteln, welche die Epithelbahnen bekleiden.

Am einwandfreiesten scheint mir die Einschmelzung der Gewebe in der Submukosa und im Mesokolon den entzündlichen Charakter der zelligen Proliferation auch da zu beweisen, wo letztere bereits älteren Datums ist. Wenn man nämlich die bindegewebigen Zellmäntel der heterotopen Epithelzüge stellenweise gut und gerne für ein Schleimhautstroma halten könnte und dadurch der Annahme einer kongenitalen Gewebsverlagerung Vorschub leisten würde, so belehrt uns das Vordringen der Zellherde an ihrer Peripherie in die elastischen Gefäßmäntel und die Einschmelzung der elastischen Elemente besser als alles andere über die entzündliche Natur der Neubildung und deshalb ist der Befund von Resten elastischer Fasern auch in den mehr zentralen Partien der schleimhautähnlichen Zellherde von ausschlaggebender Bedeutung.

Während Friedländer zuerst auf die Epithelwucherungen aufmerksam gemacht hat, welche in Granulationsgewebe zuweilen eindringen, und auch späterhin derartige Fälle, besonders bei Tuberkulose, bekannt wurden, habe ich auf die Häufigkeit des im Prinzip gleichartigen Vorganges bei Entzündungen und zwar spezifischer und unbekannter Ätiologie im weiblichen Genitale wiederholt aufmerksam gemacht und hervorgehoben, daß hieraus dauernde heterotope Epithelwucherungen hergeleitet werden müssen und zwar auch solche mit adenomähnlichem Charakter. Ferner habe ich die Epithelheterotopie nicht nur im Granulationsgewebe verfolgen können, sondern glaube auch feststellen zu können, daß sie in entzündlich infiltrierten Bahnen vorschiebt ohne Vermittlung von Granulationsgewebe im engeren Sinne des Wortes. Hierauf werden wir noch zurückkommen.

Auch im Darne kommt ähnliches vor; auf die epitheliale Auskleidung vereiterter Follikel und auf erweiterte Drüsenfunde, welche die Muscularis vor sich herdrängend gegen die Submucosa vordringen, hat Orth schon 1887 aufmerksam gemacht. Später berichtete Orth über Untersuchungen am gesunden und kranken Darm und hervorzuheben wären von seinen Befunden namentlich die bei Dysenterie; nicht nur an Geschwüren, sondern auch an nicht geschwürigen Stellen unabhängig von Lymphknötchen fand er Drüsenwucherungen, welche die Muscularis mucosae durchbrechen und bis weit in die Submucosa vorkommen, in der Umgebung der Drüsenwucherungen findet sich meistens zellige Infiltration von uninukleären lymphoiden Zellen, also ganz wie in unserem Falle.

Auch Ziegler erwähnt bei den regenerativen Wucherungen bei Darmgeschwüren ähnliche Vorgänge; er zeigt in einer Abbildung (Fig. 430) neugebildete Krypten oder Drüsenschläuche in der Submucosa in der Nähe eines ausheilenden Geschwürs.

Richter hat tiefgehende Epithelwucherungen bei tuberkulösem Ileocoecaltumor nachgewiesen.

Lubarsch hat durch systematische Untersuchung heterotope Epithelwucherungen besonders am Magen und an der Gallenblase, aber auch in der Darmwand nachweisen können und gibt an, daß sie in letzterer einförmiger seien, nicht adenomartig wie zuweilen in Magen und Gallenblase und daß sie sich im allgemeinen nur bei tiefgehenden Zerstörungsprozessen (dysenterischer, ulceröser, tuberkulöser und typhöser Enteritis) finden. Ohne Ulceration sah er nur im Wurmfortsatz submucöse Drüsen.

Unser Fall ist in der Literatur<sup>1)</sup>, wie es scheint, bisher einzig, insofern die epitheliale Wucherung ihre Heterotopie durch die Muskulatur hindurch bis tief in die Wurzel des Mesokolon fortsetzt, in ähnlicher Weise, wie es in Uterus und in der Tube und auch in der Gallenblase (Aschoff, Lubarsch) zu tiefgreifenden, manchmal adenomartigen Wucherungen kommt. Mit der Tube geht die Ähnlichkeit insofern weit, weil, wie oben erwähnt, die Heterotopie zuweilen über die Grenzen ihrer Wandung tief in die Mesosalpinx greift (Hoehne, R. Meyer, Maresch). Lubarsch hat zwar in der Magenwand ebenfalls ausgedehnte und bis tief in die Ringmuskulatur reichende Epithelwucherungen gesehen, ist aber doch geneigt, diese Fälle wegen stärkerer Abweichungen in der feineren Struktur der Epithelien als beginnendes Karzinom zu betrachten. Ich habe unter einer Reihe daraufhin untersuchter Fälle in einem Falle von Mastdarmkarzinom mit ulceröser Striktur an einzelnen

<sup>1)</sup> Herr Kollege H. Albrecht in Wien hat mir privatim liebenswürdigerweise Einblick in Präparate von einem ähnlichen Falle gewährt, den er anders auffaßt als ich und, wie er mir mitteilt, noch publizieren wird.

Stellen drüsenähnliche Wucherungen gesehen, deren karzinomatöser Charakter zweifelhaft war, während das Gros der Drüsen rücksichtslos mit und ohne zellige Umgebung in großen Mengen vorwucherte und fast überall sehr mannigfaches Strukturabweichungen des Epithels und mannigfache Schichtungen darboten. Beim Vergleich der Fälle macht in dem oben beschriebenen Falle die regelmäßige Begleitung der Epithelräume mit breiten bindegewebigen Zellmänteln, das einfache Epithel, die Cystenbildung, die zerstreute Art der Ausbreitung unmittelbar den Eindruck einer durchaus benignen Wucherung. In unserem Falle fehlen auch stärkere Strukturabweichungen des überall einschichtigen Epithels so völlig, daß ich aus der Durchsetzung aller Wandschichten allein einen prinzipiellen Unterschied gegenüber den aus der Literatur zitierten Fällen von Epithelheterotopien in der Darmwand schon deswegen nicht herleiten kann, weil diese die Muskularis mucosae stets durchwandern müssen, um in die Submukosa zu gelangen; und wenn auch manchmal oder oft diese Schicht mit in den Bereich einer Ulzeration gezogen sein mag, so erwähnt doch bereits Orth ausdrücklich, daß auch an nicht ulzerierten Stellen die Muskularis mucosae von den Epithelien durchbrochen wird. Wir dürfen also die Frage aufwerfen, ob in unserem Falle das Expansionsbedürfnis des Epithels stärker ist als sonst, oder ob die gleichen Schädlichkeiten, welche dem Epithel die Durchsetzung der Muscularis mucosae gestatten, ausnahmsweise tiefer eingewirkt und so auch die übrige Darmmuskulatur ergriffen hat. Die Ausbreitung in dem lockeren Gewebe des Mesokolon besonders im perivaskulären Gewebe der größeren Gefäße dürfte wohl noch leichter sein, als in der Submukosa, doch bedarf es natürlich auch hier einer Erklärung, unter welchen Umständen die Epithelien, ohne maligne zu sein, heterotope Wucherungen liefern können.

#### Wie entstehen die entzündlichen heterotopen Epithelwucherungen?

Wenn man Gelegenheit nimmt, die Organe, an welchen solche benigne Epithelinvasionen häufig vorkommen, systematisch daraufhin zu untersuchen, so findet man schließlich auch die Anfangsstadien und eine Stufenfolge bis zu den vorgeschrittenen Fällen; ja selbst in einem Falle kann man zuweilen eine Reihe von Stadien

nebeneinander finden. Man muß dabei von der akuten Entzündung, der Erosion, der Ulzeration, der Gewebseinschmelzung, Abszedierung, der Granulationsbildung ausgehen und deren Heilung verfolgen. Ich bin ebenso wie L u b a r s c h überzeugt, daß sehr vieles, was als Adenom z. B. der Nieren, der Leber gilt und vieles andere sich in gleicher Weise erklären wird, wie die Wucherungen im Genitaltraktus und im Verdauungstraktus. Mein Material hat es mir hauptsächlich gestattet, am weiblichen Genitaltraktus solche Untersuchungen in größerem Umfange anzustellen und es ist mir erst nach langer Zeit gelungen, typische Granulationsbildung bei einer Abscedierung in der gonorrhöisch infizierten Tubenwand nachzuweisen, in welche an der Durchbruchstelle nach dem Tubenlumen zu das Tubenepithel eindringt. Einen ähnlichen Fall hatte schon H o e h n e beobachtet. Meistens erhält man nur die chronischen Formen der Metritis und Salpingitis mit den fertigen Epithelheterotopien, oder den gar völlig abgeschnürten Epitheleysten.

Als ein vorzügliches Untersuchungsobjekt hat sich mir das Serosaepithel besonders an der Tube und am Ligamentum latum in mehreren Fällen von Tubargravidität erwiesen. Hier fand ich unter und in Peritonealadhäsionen typisches Granulationsgewebe, in welches das Serosaepithel in netzartigen Strangformen und in Spaltformen vordringt, so wie es Friedländer an der Haut usw. beschrieben hat. Verfolgt man die Strecke zwischen Tubenwand und den in Organisation begriffenen Adhäsionen weiter, so sieht man beide streckenweise völlig untrennbar verwachsen und das Serosaepithel gänzlich verschwunden, an anderen Stellen dazwischen aber überkleidet das Serosaepithel einen Spalt zwischen Tube und den aufliegenden Adhäsionen und zwar entweder nur die Tubenoberfläche oder auch die Adhäsionsmembran und von dieser Serosaepithelbekleidung dringen zapfenartige Epithelstränge in die Tiefe und zwar nach beiden Seiten hin. Oft auch sind kleinste Epithelhäufchen, fast Riesenzellen ähnlich, gänzlich isoliert in den entzündeten Geweben zu finden. Von kleinsten Epithelknötchen bis zu großen, sogar makroskopisch sichtbaren soliden Epithelknötchen und Cysten finden sich alle Übergänge; ein Teil der soliden Epithelknötchen (welche ich in diesem Archiv, Bd. 171, geschildert habe) entsteht auch dadurch, daß kleine, mit Epithel bekleidete Lücken

zwischen Tubenoberfläche und Adhäsionsmembran durch Wucherung des Epithels fast oder ganz ausgefüllt werden.

In anderen chronischeren Fällen findet man nur noch organisierte Granulationsmembranen und darunter die Epithelknötchen und Cystchen, und in weiteren Stadien können die Adhäsionen bis auf mikroskopische Spuren verschwinden, so daß sich Knötchen und Cysten an der Oberfläche oder auch subserös finden, abgeschnürt von dem restituierten Serosa-Oberflächenepithel der Tube und des Lig. latum.

An der Uterusserosa gleichen die von mir schon früher demonstrierten heterotopen Epithelwucherungen mehr dem Epithel der Uterusschleimhaut und kommen in allen quantitativen Abstufungen bis zur Bildung sogen. Adenomyome vor. Warum Askanazy dem Serosaepithel die entzündliche Heterotopie lieber zugesteht, als dem der Schleimhaut, ist nicht recht erfindlich. Im Gegenteil könnte man eher ein Vorurteil gegen die postfetale Wucherungsfähigkeit des Serosaepithels verstehen, dessen funktionelle und vor allem regenerative Tätigkeit sich mit der der Uterusschleimhaut gar nicht messen läßt.

Sehr deutlich ist ferner der Vorgang der Epithelverlagerung im Granulationsgewebe bei Tuberkulose zu verfolgen, in welchem Friedländer besonders häufig die „atypische Epithelwucherung“ fand. Ich habe sie bei Tuberkulose der Tuben und Ovarien ebenso wie andere Autoren wiederholt verfolgen können und wenn ja auch oftmals keine völlige Ausheilung erfolgt, so findet man doch hier auch häufig geradezu eine epitheliale Demarkation, wie man es sehr wohl nennen kann; die im Absterben begriffenen Teile werden von dem besser erhaltenen Gewebe durch das eingedrungene Epithel ringsum abgegrenzt; die neue Oberfläche wird schon bekleidet, bevor sie ganz frei liegt, ein Vorgang, welcher nebenbei bemerkt auch bei nicht spezifischen Prozessen mit Oberflächennekrose vorkommt. Außerdem dringt aber besonders bei Tuberkulose das Epithel ganz zweifellos nicht nur im typischen Granulationsgewebe vor, sondern auch in kleinzellig infiltrierten Bahnen in die Tubenwand ein. Aus diesem Grunde ist das Studium der tuberkulösen Entzündung zum Vergleiche besonders geeignet.

In der Uteruswand ist mir eine Beobachtung ganz frischer Stadien der Epithelheterotopie nicht bekannt geworden, wenn ich

von Tuberkulose der Schleimhaut absehe; auch in sogenannten Adenomyomen kommt Tuberkulose vor. In einem von mir beobachteten Falle schloß sich die epitheliale Heterotopie überall an tuberkulöse (zum Teil makroskopisch käsige) Partien an; an anderen Stellen liegt das Epithel in zellreichem Stroma, welches sich gar nicht von dem Stroma der übrigen Fälle von Adenometritis unterscheidet, jedoch an verschiedenen Orten in typisches Granulationsgewebe übergeht. Ein solcher Fall ließe etwa auch die Deutung zu, daß sich die tuberkulöse Erkrankung den epithelialen Bahnen des Adenomyoms anschließe, da aber die epitheliale Heterotopie im Anschluß an tuberkulöse Granulationen als ungewöhnlich häufig zu betrachten ist, so würde ich doch mindestens für einen Teil der adenomatösen Wucherung annehmen, daß ihr durch die Tuberkulose Vorschub geleistet wird. Dieses sei nur nebenbei erwähnt, da der Fall von Herrn Dr. Kuntzsch (Potsdam), dem ich ihn verdanke, noch publiziert werden wird.

Die akuten Stadien der heterotopen Epithelinvasion sind also außer bei Tuberkulose im Uterus noch nicht genügend zur Beobachtung gelangt. Daß aber hier ganz analoge Erscheinungen vorliegen wie in der Tube, im Darm usw., ist mir gar nicht im geringsten zweifelhaft. Auch ist es mir gelungen, wiederholt außer der lymphocytären Infiltration meist geringeren Grades auch Plasmazellen, sogar in den sogenannten Adenomyomen des Uterus nachzuweisen, und als Residuen der Entzündung Übergänge zwischen den entzündlich infiltrierten bis zu den rein hyperplastischen Formen der Bindegewebszellwucherung entlang der epithelialen Invasion zu finden. Auf überstandene stärkere Infiltration weisen in einem Falle Narben in der Uterusmuskulatur, bruske Unterbrechung des Faserverlaufs durch narbiges Bindegewebe, in welchem ein mit zelligem Bindegewebe umgebenes Konvolut von Epithelräumen liegt.

Angesichts solcher Befunde war es selbstverständlich, die heterotopen Epithelwucherungen nicht ohne zwingenden Grund als kongenitale Abnormitäten anzusehen. Je größer nun bei vielen Autoren die Neigung entwickelt ist, diese kongenitale Heterotopie oder „Dystopie“ zu verteidigen, desto fühlbarer macht sich das Bedürfnis geltend für jeden Einzelfall von heterotoper Epithelwucherung, die entzündliche Entstehung möglichst zu bewiesen,

um besonders bei den älteren Fällen mit abgelaufener Entzündung nicht auf Zufallsbefunde wie Narben oder auf den örtlichen Zusammenhang der Heterotopien mit der Schleimhaut angewiesen zu sein. Meine Bemühungen in dieser Hinsicht bewegen sich in zwei Richtungen, um zu beweisen, daß die Schleimhautähnlichkeit, der sogenannte „adenoide“ oder „cytogene“ Charakter der adenomatösen und adenomyomatösen Wucherungen nicht genügt zur Annahme einer kongenitalen Dystopie. Ich habe schon wiederholt darauf hingewiesen, daß man keinerlei Berechtigung hat, solchen angeborenen Dystopien besondere Fähigkeit zuzubilligen; in der Tat wird niemand behaupten wollen, daß solche kongenitale heterotope Schleimhautinseln etwa die Fähigkeit hätten (ohne Annahme destruktiver blastomatöser Ausartung), andere Gewebe zu verdrängen oder einzuschmelzen. Die diffuse Ausbreitung des Epithels beispielsweise in der Uterusmuskulatur bedarf also genau so gut einer besonderen Erklärung bei kongenital dystopischen Schleimhautinseln, wie bei normal gelegener (orthotopischer) Schleimhaut.

Ich erinnere nur an die bekannten Dystopien der Nebennierenrinde, der Thyreoidea, Parathyreoidea, Thymus u. a. Keines von diesen dystopischen Geweben breitet sich in beliebigen Bahnen diffus aus. Selbst das Teratom, dessen sehr frühembryonale Anlage wohl außer Zweifel steht, bildet ein geschlossenes Organoid. Es liegt also kein Grund vor, dem dystopischen Epithel irgendwelcher Herkunft eine besondere Wucherungstendenz zuzuschreiben. Entweder es handelt sich um blastomatöse Wucherung oder um eine Hyperplasie, welche durch Entzündung eingeleitet und propagiert wird, wobei man freilich den Begriff der Entzündung wohl weiter fassen darf, als er schulgemäß gebraucht wird.

Die von allen Autoren wegen ihres Zusammenhanges mit der Uterusschleimhaut als „schleimhäutige Adenomyome“ anerkannten Heterotopien haben zwar auch den „cytogenen Stromacharakter“ und deshalb sollte dieser auch bei ähnlichen Heterotopien ohne Konnex mit der Schleimhaut keine Beweiskraft haben, aber ich vertrete den Standpunkt, daß dieses heterotope schleimhäutige Stroma nicht von der Schleimhaut auszugehen braucht, also nicht wie das Epithel von der Schleimhaut aus in die Uteruswand hineinwuchert, sondern daß es innerhalb der Uteruswand in loco entsteht.



Ich bezweifle und bestreite nicht etwa, daß in submuköse granulierende Abszesse das Schleimhautstroma teilweise vordringen könnte, ich halte es aber für unrichtig, anzunehmen, daß das ganze heterotope schleimhautähnliche Stroma irgendeine genetische Beziehung zur Schleimhaut habe. Vielmehr geht meiner Meinung nach das Stroma der Heterotopien aus den hyperplasierenden fixen Bindegewebszellen hervor. In frischeren Fällen ist nun tatsächlich die Schleimhautähnlichkeit bedeutend, weil die jugendlichen Bindegewebszellen noch kürzere auch rundliche und polygonale Zellformen haben und mit Lymphocyten durchmischt sind. Später werden die Bindegewebszellen länglicher, die Lymphocyten verschwinden und das heterotope Stroma ist dann überhaupt nicht mehr dem normalen Schleimhautstroma des Uterus oder der Tube ähnlich; oftmals sind dann die spindeligen Zellen auch mit Muskelzellen durchsetzt und in älteren Fällen verschwindet das Stroma fast ganz oder doch stellenweise gänzlich. In solchen Fällen läßt sich zwar nicht mehr die entzündliche Entstehung des Stromas nachweisen, aber hier fehlt dann auch die „Schleimhautähnlichkeit“, der „cytogene“ Stromacharakter, welcher uns kongenitale Heterotopien anzunehmen nötigte.

Wichtiger ist also die Betrachtung der Heterotopien mit noch „schleimhäutigem“ Stroma. Wenn dieses, wie ich annehme, nicht kongenital dystopisch ist, sondern entzündlich entsteht, so müssen sich doch wohl gelegentlich gewisse Unterschiede von dem echten Schleimhautstroma nachweisen lassen und um diese festzustellen, bedarf es selbstverständlich eines Vergleiches mit dem Schleimhautstroma desselben Falles. Vor allem schien es mir wichtiger als auf Unterschiede in den Zellformen darauf zu achten, ob das interzelluläre Gewebe und die Fibrillen in den Heterotopien anders geartet sind. Wenn eine entzündliche Infiltration Ursache der bindegewebszelligen Hyperplasie ist, so werden gelegentlich auch Fasern der normalen Uteruswand in dem heterotopen „Stroma“ zurückbleiben. Deshalb habe ich eine große Zahl von adenomatösen und sogenannten adenomyomatösen Heterotopien nach Mallory (Säurefuchsin-Anilinblau Orange) und nach Weigert (Fuchselin, Safranalin) gefärbt. In letzter Zeit hat auch mein Schüler Dr. Bertoloni nach Verocays Angaben mit Chromsäurebeizung Untersuchungen vorgenommen.

Das Resultat ist kurz zusammenzufassen. Man findet wohl kleine Mengen Faserreste, auch Muskelfibrillen, auch Bindegewebs- und Muskelzellen in den heterotopen Zellherden, welche das Epithel begleiten, durch die Tinktion ausgezeichnet, aber all das ist nicht von so durchschlagender überzeugender Art, wie der Befund von elastischen Fasern. — Die elastischen Fasern finden sich nun bezeichnenderweise nicht bei allen Fällen in gleicher Menge im heterotopen „Stroma“, sondern ihre Quantität richtet sich in erster Linie nach dem Elastingehalt des umgebenden Gewebes.

So fand ich die größten Mengen in einem kaum walnußgroßen „Tumor“ der großen Labie (siehe Fig. 3), welcher als „Adenofibrom“ imponierte. Ich verdanke diese Neubildung (Sign. 71, 42) ebenfalls Herrn M a c k e n r o d t, welcher sie am 17. Juli 1905 exstirpierte. Auch diese Patientin ist einer freundlichen Mitteilung zufolge gesund geblieben.

Hier handelt es sich mikroskopisch um ein fibrillenreiches Grundgewebe, in welchem epitheliale Räume und Schläuche weit verzweigt liegen; auch hier sind letztere wie in dem Falle von Darmepithelheterotopie begleitet von einem zellreichen „Stroma“, welches aus spindligen Zellen besteht und von Lymphocyten reich durchsetzt ist. Diese zellreicheren Partien sind aber weniger streng an die Epithelbahnen gebunden, sondern sind diffuser; namentlich findet sich ausgedehnte lymphocytäre Infiltration auch ohne epitheliale Invasion vor allem perivaskulär. Die lymphocytaire Infiltration dringt auch in das subkutane Fettgewebe vor: Die Epithelbahnen folgen auch in diesem Falle gerne größeren Gefäßen und Nervenstämmen, breiten sich aber auch unabhängig hiervon aus.

Das Epithel wechselt an Höhe, wie immer und überall, in Abhängigkeit von dem Zellreichtum der Umgebung und ist vielfach abgeplattet durch Blutergüsse in die Lumina; nebenbei bemerkt sind menstruale Blutergüsse in Epithelräumen jeder Art im ganzen Gebiete des Genitalsystems nicht selten. Elastische Fasern sind außer an den Gefäßen in größeren Bündeln namentlich an der Peripherie der Neubildung angeordnet; ebensolche Bündel ziehen aber auch mitten durch die Neubildung und das fibrilläre Bindegewebe enthält ebenfalls Elastin in ziemlicher Menge. Es ist nun besonders bemerkenswert, daß die Zellherde, welche die Epithelräume begleiten, fast überall von elastischen Fasern durchsetzt werden. Die Menge der Fasern wechselt außerordentlich; die Zellherde zeichnen sich im großen ganzen immer durch geringeren Elastingehalt vor der Umgebung aus, meist enthalten sie jedoch einige Fasern und einige Herde sogar sehr viele elastische Fasern. Richtiger gesagt ist in letzterem Falle das Verhalten so, daß einiger dichtere elastische Bündel durchsetzt sind von zelligen Massen und Epithelräumen. Auch hier kommt es zur Verklumpung der elastischen Fasern innerhalb der Zellherde; das hängt jedoch nicht von den Epithelbahnen ab, sondern nur von der zelligen Infiltration und so sehen wir

auch die Elastika der Gefäße überall in gleicher Degeneration, wo sich perivasculäre Infiltration findet.

Also auch in diesem Falle besteht ein ähnliches Verhalten der elastischen Fasern zu dem zellig proliferierten Gewebe, wie bei der Heterotopie des Darmepithels.

Außer in dieser zweifellos entzündlichen Neubildung der Vulva und in der oben beschriebenen Heterotopie des Mesekolon fand ich elastische Fasern in größerer Menge nur noch in einem kleinen sogenannten Adenofibrom des Ligamentum rotundum in ganz ähnlicher Weise. Die Hauptsache ist also der Nachweis, daß unter dem Einfluß der entzündlichen Infiltration die elastischen Fasern verklumpen und aufgelöst werden, so daß man hieraus imstande ist, die entzündliche Entstehung von Zellherden auch nach Ablauf des akuten Stadiums zu erkennen; dieser Nachweis ist bei den entzündlichen heterotopen Epithelwucherungen um so leichter, je mehr das von ihnen befallene Gebiet von Haus aus mit elastischen Fasern bedacht ist.

Im Uterus und Tuben ist natürlich dieser Nachweis schwieriger; er beschränkt sich meistens auf die Elastica der Gefäße. Es ist mir aber auch wiederholt gelungen, in den adenometritischen Herden elastische Fasern zu finden, deren Beziehung zu Gefäßen nicht erweislich war. Meist trifft man das Elastin innerhalb der adenometritischen Herde nur an den Gefäßen (siehe Fig 4, Taf. XIII) und hier ist die Aufquellung, Verklumpung und der Schwund des Elastins sehr auffällig. Man sieht oft die Gefäße mit guter Elastica in die Herde eintreten, und hier wird sie sehr bald undeutlich und verschwindet unter Quellung der Fasern völlig. Besonders beweisend ist der einseitige Schwund der Elastica an den Gefäßen, wenn die zellige Wucherung nur der einen Seite des Gefäßes anliegt. — Einzelne Autoren finden zwar auch in der Schleimhaut im basalen Teile bei älteren Frauen elastische Fasern, ich habe mich jedoch stets überzeugen können, daß solches nur vorkommt, wo die Grenze zwischen Schleimhaut und Muskulatur bereits unscharf geworden ist, was freilich oft im Alter gefunden wird.

Diese Befunde bestärken mich natürlich sehr in meiner Auffassung von der entzündlichen Entstehung der Epithelheterotopien. Freilich ist zuzugeben, daß ebensowohl kongenitale Epitheldystopien postfetal entzündlich propagiert werden können, deshalb

wird bei der Beurteilung der Fälle ausschlaggebend sein, ob der Zusammenhang mit der Schleimhaut besteht oder doch bestanden haben kann. Diese Frage berührt uns jedoch hier weniger.

Andererseits kann man selbstverständlich nicht das Fehlen von Resten elastischer Fasern ausbeuten gegen die Annahme einer entzündlichen Wucherung

Auch in sogenannten Adenomyomen findet man außer den übrigen obengenannten Zeichen überstandener Entzündung die elastischen Faserreste gelegentlich in den Zellherden. Ich rechne also, wie gesagt, den größten Teil der sogenannten Adenomyome, soweit sie nicht wirklich echte Kugelmeyome sind, zu den entzündlichen Hyperplasien, so wie ich die diffus hyperplasierende Metritis nicht zu den Myomen zähle.

Im Darme wird die ätiologische Beziehung der Entzündung insbesondere der ulzerierenden Entzündung zu den Epithelheterotopien von den genannten Autoren ausdrücklich hervorgehoben. Orth, angeregt durch die Frage der Beziehung zwischen den Lieberkühnschen Krypten und den Lymphfollikeln, wirft die Frage auf, ob die Drüsenwucherung etwa als vikariierende eine physiologische Bedeutung habe. Orth hält diese Frage nicht für spruchreif, und betont im ganzen mehr den pathologischen Charakter. Aschoff sieht in der Gallenblase Drüsenwucherung als Folge der Entzündung an.

Lubarsch sagt ausdrücklich, daß stets eingreifende entzündliche Prozesse Ursache der heterotopen Wucherungen sind und daß sie „im allgemeinen genau so entstehen, wie R. Meyeres für Uterus und Tuben geschildert hat, daß nämlich zunächst eine entzündliche Infiltration von der Schleimhaut in die Submukosa einbricht; nur scheint im Magen und Gallenblase der Einbruch größerer Abszesse und Infiltrate eine geringere Rolle zu spielen, als die allmähliche Auseinanderzerrung durch zahlreiche kleine Infiltrate, während im Darm nach meinen Erfahrungen die ulzerösen und nekrotisierenden Prozesse wieder eine viel größere Bedeutung besitzen“.

Danach würde ich die Epithelheterotopien am Darme denen der Portio näherstellen, wo ebenfalls häufig Erosionen Ursache der Heterotopie sind (sogenannte glanduläre Erosion), während in Uterus und Tuben mehr die Auseinanderzerrung der Muskulatur durch zahlreiche kleinere Infiltrate in Frage kommt, also ähnlich wie in Magen und Gallenblase (nach Lubarsch). Jedoch darf man wohl annehmen, daß beide Prozesse an allen Stellen gelegentlich wenigstens vorkommen können. Übrigens habe ich weniger Wert darauf gelegt, festzustellen, daß die Infiltrate von der Schleimhaut aus in die Muscularis des Uterus und der Tuben

durchbrechen, als darauf, daß überhaupt die Grenze zwischen Muskulatur und Schleimhaut durch Infiltrate durchbrochen und durchgängig gemacht wird, wobei, wie ich geschildert habe, auch wohl ebenso gut umgekehrt von der Muscularis her das Infiltrat in die Schleimhaut also von außen nach innen durchbrechen kann. Ich halte diesen Punkt für nebensächlich und glaube gerne, daß dem häufigeren Eintritt der entzündungerregenden Ursache (Gonorrhö) von der Schleimhaut her zufolge auch die Infiltration meist in dieser zuerst beginnt.

Ein Unterschied zwischen den Prozessen im Verdauungs- und Genitaltraktus liegt aber nicht darin, daß in ersterem zunächst „der Widerstand der Muscularis mucosae überwunden werden muß“ (L u b a r s c h), denn in Uterus und Tuben gibt es keine „Submucosa“; also hier liegt das gleiche vor. — Nur ist im Genitaltraktus die Muskelschicht sehr viel stärker und deshalb ist es interessant, daß, wie im vorliegend beschriebenen Falle, auch ausnahmsweise die Muscularis interna und externa der Darmwand durchbrochen werden kann.

#### Entstammt das heterotope Epithel gewöhnlicher Schleimhaut?

Nach Vergleich des bisher bekannt gegebenen mit unserem Falle von heterotoper Wucherung des Darmepithels muß ich es als überzeugend ansehen, daß wir es mit einer entzündlichen Proliferation zu tun haben. Nach der Stenose zu urteilen, ist eine Ulceration vorausgegangen; die dicht über und unter der Stenose gefundene starke Faltenbildung gestattet die Annahme, daß unser polypöser Vorsprung nur ein bei Heilung der Erosion stehen gebliebenes Stück Schleimhaut ist, welches sich wulstig in das Darmlumen vorgestülpt hat, weil die den polypösen Vorsprung überkleidende Schleimhaut, soweit sie im basalen Teile erhalten ist, sich gar nicht von der übrigen Darmschleimhaut unterscheidet, und auch die Submucosa zunächst der Schleimhaut im polypösen Vorsprung unverändert ist. Ich glaube, daß man mit ziemlicher Sicherheit hieraus entnehmen kann, daß kein echter Polyp vorgelegen hat. Diese Frage scheint mir der Besprechung wert, weil man im Falle, daß ein echter adenomatöser Polyp vorläge, wohl annehmen könnte, daß die Drüsenepithelien des Polypen eine

geschwulstartige Proliferationskraft und infolgedessen die Fähigkeit besessen hätten, die ganze Darmwand zu durchsetzen. — Analogiefälle dafür sind zwar nicht bekannt, doch hat sowohl Ribbert als auch Hauser auf das Tiefenwachstum der Drüsen in geringerem Maße aufmerksam gemacht, welches Ribbert freilich als Karzinom auffaßt; auf letzteres kommen wir noch zu sprechen.

Danach muß ich also annehmen, daß im Verlaufe einer starken Entzündung und Ulceration von gewöhnlichen Darmdrüsen aus das Epithel seine heterotope Besiedelung in stark durch kleinzellige Infiltration und Ödem aufgelockerten Bahnen durch alle Wandschichten bis in die Wurzel des Mesocolon fortgesetzt hat, ohne daß man den Epithelien selber eine besondere Wucherungstendenz zusprechen könnte. Vor allem scheint mir hierfür die heterotope Wucherung längs der großen Gefäße im Mesocolon zum Unterschiede von wirklichen Blastomen, also echten Adenomen zu sprechen; ein Befund, welcher, wie gesagt, auch besonders in den heterotopen Wucherungen der Tube auffallend ist. Im Uterus werden in den inneren und mittleren Wandschichten mehr die Lymphgefäße von den heterotopen Wucherungen begleitet und erst in der Tunica vasculosa fällt die Nachbarschaft zu größeren Gefäßen auf.

Die auf entzündlichen Vorgängen beruhende Heterotopie des Epithels darf man nach den bekannt gewordenen Befunden als sichergestellt ansehen und ich bin überzeugt, daß die Ansicht sich bald das Bürgerrecht in der Pathologie erworben haben wird, daß es nicht nur die Bildung des Granulationsgewebes ist, welche die Epithelheterotopie ermöglicht, sondern auch die mit kleinzelliger Infiltration einhergehende bindegewebige Zellproliferation, welche durch allerhand Übergangstadien der Granulationsbildung verwandt ist. — Es ist sehr wohl möglich, daß unter Umständen das Ödem allein auch genügt, die Gewebsspalten durchlässig zu machen.

#### Epithelinvasion und Heterotopie.

##### Intramucöse und extramucöse Epithelheterotopie.

Lubarsch legt in seinen Ausführungen ausdrücklich besonderen Wert auf die Heterotopie, auf Befunde an solchen

Orten, wo das Epithel ausgesprochenermaßen nicht hingehört.

Es ist richtig, daß solche Befunde die einwandfreie Heterotopie darstellen, es wäre aber meiner Meinung nach nicht richtig, wollte man die unter ganz gleichen Bedingungen (entzündliche Infiltration) entstehende Epithelinvasion z. B. innerhalb der Schleimhaut selbst nicht vom gleichen Gesichtspunkte aus betrachten. Ein Epithel, welches in entzündlich infiltrierten Bahnen proliferiert, ist, sobald es die normale Bahn verläßt, also die *Membrana propria* überschreitet, heterotop; es klingt vielleicht paradox, wenn man von Epithelheterotopie innerhalb der Schleimhaut spricht, weil wir gewohnt sind, unter Epithelheterotopie Befunde zu verstehen, „an einem Orte, wo es ausgesprochenermaßen nicht hingehört“. — Wenn das Epithel seine *Membrana propria* durchbricht, und sobald es in den Saftspalten des umgebenden Gewebes vordringt, ist es, genau genommen, heterotop.

Das physiologische Wachstum der Drüsen darf man sich nicht in willkürlichen Bahnen innerhalb des Stromas vorstellen und auch das nicht regenerative hyperplastische und adenomatöse Wachstum geht im organischen Konnex mit dem gleichzeitig wuchernden Stroma vor sich. Für gewöhnlich ist das Stroma nicht durchlässig, sonst würde das Drüsenepithel gar keine Wachstumsgrenzen innerhalb der Schleimhaut kennen. Die *Membrana propria* dient als normale Grenze; daher habe ich versucht, die *Membrana propria* als Unterscheidungsmerkmal zwischen einfacher Hyperplasie und regenerativer Hyperplasie in entzündlich eröffneten Bahnen zum Ausgangspunkte einer Untersuchung zu machen, welche ich durchaus nicht als abgeschlossen betrachten kann; deshalb werde ich hier nur diese Frage kurz berühren und zwar, weil sie mit der heterotopen Epithelinvasion zusammenhängt. — Soviel will ich vorausschicken, daß die *Membrana propria* auch später regeneriert wird, so daß ihre Gegenwart nicht erlaubt, die entzündliche Epithelinvasion auszuschließen.

In der entzündlich veränderten Schleimhaut des Uterus sieht man manchmal mit stark veränderten Epithelien bekleidete enge Spalten ohne *Membrana propria*, umgeben von kleinzelliger Infiltration; zuweilen mehrere solche Epithelspalten dicht nebeneinander. Die Menge der Drüsen ist nicht nur erheblich vermehrt,

sondern die Drüsen schlagen auch ungewöhnliche Wege ein, sie fügen sich nicht dem vertikalen Verlauf zur Oberfläche an, sondern durchlaufen stark gewundene Bahnen zuweilen über große Strecken. — Auch einreihige Epithelstreifen trifft man zuweilen, jedoch ist hierbei manchmal menstruelle Abstoßung eines Teiles des Drüsenepithels zu berücksichtigen. Wichtig scheint mir der nicht immer ganz leichte Nachweis, daß es sich wirklich um den Effekt von Entzündungen handelt. — Ich würde dem Nachweis von Plasmazellen keine absolut ausschlaggebende Bedeutung zusprechen, weder positiv noch negativ, da sie auch in normalen Geweben vorkommen, sogar bekanntlich bei neugeborenen Tieren, und da sie in sicher entzündlichen Geweben oft bald wieder verschwinden oder schwer erkennbar werden. — Immerhin sind sie zuweilen ein guter Notbehelf, da die leichteren Grade der chronischen Entzündung in der Uterusschleimhaut oft schwer erkennbar sind. Die lymphocytäre Infiltration ist in frischeren Fällen oft auch in der Uterusschleimhaut ganz unverkennbar; wenn sich ihr Drüsenepithelien anschließen wie die oben im Granulationsgewebe beschriebenen, so ist eine Epithelneubildung anzunehmen. Das Epithel muß sich aber durch Farbe und Form von dem übrigen Drüsenepithel unterscheiden, wenn man es als neugebildet ansehen will. Wenn ich hier Kernteilungsfiguren nicht ausdrücklich heranziehe, so geschieht das weil man solche nur an den äußersten Eindringlingen erwarten kann; denn bei der entzündlichen Invasion braucht das Epithel an sich gar nicht besonders proliferationslüstern zu sein.

Noch erheblich schwieriger ist nach Ablauf der frischen Entzündung in der veränderten Schleimhaut der Einfluß der entzündlichen Infiltration später nachweisbar. — Der geübte Untersucher erkennt hier die entzündlich entstandene Hyperplasie der Drüsen besonders an der starken Unordnung im Verlauf der Epithelgänge, während normalerweise die Drüsen mehr vertikal oder schräg meist in einfachen direkten Bahnen zur Oberfläche verlaufen. Bezeichnend ist Papillen, und Leistenbildung in den Drüsen, Invaginationen, ferner Abschnürung, Bildung von Cysten und ektatischen Räumen, vielfache Verzweigungen, sehr ungleiche Umhüllung der Kanäle mit Stroma, sehr unregelmäßige Grenze zur Muscularis. — Es ist erforderlich, alle Stufen der akuten bis



zur chronischen Form der Entzündung zu vergleichen, um aus Erfahrung die letztere erkennen zu lernen.

Es ist natürlich nicht neu, daß die glanduläre Hyperplasie bei Entzündungen entsteht und man spricht bekanntlich von „glandulärer Endometritis“ und „glandulärer Erosion“, wenn die Drüsenneubildung auffällig im Vordergrund steht. Auch findet man Angaben über die Einsenkung neuer Drüsenschläuche von der Oberfläche und die Bildung von Seitensprossen (man vergleiche C. R u g e s Darstellung der Endometritis in Winters Lehrbuch d. gynäk. Diagn. III. Aufl.).

Ich will hier nur betonen, daß zweifellos ein großer Teil dieser intramucösen glandulären Neubildung durchaus auf gleicher Grundlage entsteht wie die extramucösen Heterotopien. Ich bin also der Meinung, daß sehr häufig die „glanduläre Hyperplasie“ auf epithelialer Invasion des entzündlich infiltrierten und in frischer zelliger Wucherung begriffenen Schleimhautbindegewebes beruht. Ich glaube, nebenbei bemerkt, mit H i t s c h m a n n und L i n d e n t h a l u. a., daß oftmals die prämenstruelle „glanduläre Hypertrophie“ zu Unrecht den Entzündungsvorgängen zugerechnet worden ist, obgleich die „hypertrophische“ Drüsenform natürlich auch oft bei wirklicher glandulärer Hyperplasie vorkommt.

Ebenso wie bei der Endometritis intramucöse Epithelinvasion zur Drüsenvermehrung führen kann, mögen auch andere Organe gleiche Veränderungen oft aufweisen und es ist auch bei ihnen z. B. in den Speicheldrüsen oder in der Niere, ja selbst in der Leber gar nicht immer möglich, die entzündliche Epithelinvasion und Neubildung als Heterotopie zu erkennen. Deshalb scheint es mir richtiger, den Nachdruck auf die entzündliche Epithelinvasion zu legen und die Heterotopie als das Nebensächlichere zu betrachten, zumal es sehr wohl möglich ist, wie ich das besonders für die Uterusheterotopien annehme, daß der Invasion in die Muskulatur oftmals eine Invasion innerhalb der Mucosa vorausgeht. In diesem Falle würde die Heterotopie in die Muskulatur also dadurch zustande kommen, daß das Epithel bereits in der Schleimhaut in abnormen, nämlich entzündlich infiltrierten Bahnen wuchert und von dort in die gleichfalls infiltrierten Muskelinterstitien gelangt.

Zugleich möchte ich nicht verfehlen zu betonen, daß man zu Unrecht glaubt, die sogenannte parenchymatöse Entzündung

beseitigen zu können. Wonach will man denn eigentlich die Entzündungsform betiteln? nach dem Sitze der Noxe oder nach den Schädigungen und Veränderungen im Gewebe? Die Noxe selbst ist in letzter Linie chemisch und gelangt in die Epithelien ebenso gut wie in die Bindegewebszellen. Die Reaktion seitens der Gefäße und des Bindegewebes ist oftmals augenfälliger als die des Epithels; morphologisch gänzlich unverändert bleibt in den akuten Stadien selbst kein Epithel und auch in den chronischen Fällen beteiligt es sich an der regenerativen Wucherung wohl mehr, als man bisher weiß. Jedenfalls kann man die entzündliche und regenerative Proliferation des Epithels mit der des Bindegewebes auf eine gemeinsame Ursache zurückführen.

Ich bin nun keineswegs der Meinung, alle hyperplastischen Drüsenwucherungen der heterotopen Epithelinvasion gleichzustellen, sondern ich nehme ausdrücklich z. B. davon aus diejenigen Fälle, in denen umschriebene Schleimhautbezirke im ganzen hyperplasieren und zu dem Bilde der sogenannten fungösen Endometritis führen; diese Erkrankung steht der Polypenbildung nahe und zeichnet sich schon äußerlich dadurch aus, daß einzelne oder mehrere, meist aber zirkumskripte und oft makroskopisch erkennbare Bezirke gewissermaßen über die Schleimhaut hinaus nach dem Uteruslumen zu hypertrophisch werden.

Bei der intramucösen Heterotopie handelt es sich also um eine regenerative Invasion des Epithels in die infiltrierten Interstitien des zellig wuchernden Schleimhautbindegewebes.

Ist die zellige Wucherung des Bindegewebes oder die Epithelheterotopie das Primäre?

Besteht ein Abhängigkeitsverhältnis  
zwischen beiden?

Zu dieser Fragestellung veranlaßt mich die Ansicht B e n e k e s, daß das heterotope Epithelwachstum primär sei und die zellige Wucherung auslöse. — So widersprechend meine Befunde dieser Ansicht gegenüber sind, und so wenig für mich ein Zweifel bestehen kann, daß die entzündliche Wucherung das Primäre sein muß, so wenig will ich andererseits B e n e k e s Ansicht als ganz unberechtigt hinstellen. Nebenbei bemerkt habe ich, ehe ich die entzündliche Ursache der Epithelheterotopie erkannte, selber

die zellige Bindegewebswucherung für eine Folge der Epithelwucherung ausgegeben. Daß die kleinzellige Infiltration, die entzündliche Wucherung des Bindegewebes bzw. die Granulationsgewebsbildung der Epithelheterotopie vorausgeht, bedarf ja heute keiner Beweise mehr. Wir sehen das Epithel ebenso in Abszeßhöhlen, wie im Granulationsgewebe, wie im zellig gewucherten und infiltrierten Bindegewebe unter Veränderung der Epithelform usw. vordringen. Wir sehen das Granulationsgewebe, das zellig infiltrierte und gewucherte Epithel nicht nur um das heterotope Epithel angeordnet, sondern auch völlig unabhängig von ihm, sozusagen dem Epithel vorausgehend, ja wir finden es sogar in ganz erheblichen Mengen im Uterus in diffusen Bahnen weit verzweigt bei nur minimaler Epithelheterotopie; die fakultative Unabhängigkeit der Zellwucherung des Bindegewebes wird ja überhaupt niemand bestreiten. Es handelt sich demnach nur noch um die Frage: kommt die benigne Epithelheterotopie auch unabhängig von entzündlicher Bindegewebszellwucherung zustande? Ferner beeinflußt das Epithel irgendwie die bindegewebige Zellwucherung?

Voran ist bei der ersten Frage der Satz zu stellen, daß die Epithelheterotopie auch ohne besondere zellige Umgebung vorkommt; aber das ist keine Antwort auf die Frage, ob sie ohnedies zustande kommt. Betrachten wir uns nämlich die Fälle vom Epithelheterotopien ohne besondere zellige Mäntel genauer, so handelt es sich regelmäßig um alte längst abgelaufene Fälle der Entzündung; ja sogar in ein und demselben Falle ist stellenweise die Entzündung abgelaufen, an anderen noch in Blüte. In solchen Fällen findet man regelmäßig Abschnürungen des Epithels vom Mutterboden und häufig Veränderungen im Bindegewebe bzw. in der Muskulatur (Uterus, Tuben), sei es fibröse Degeneration oder Reste von lokalen Muskelhyperplasien, Adhäsionen, Narben u. a.

Ganz ohne Veränderungen der näheren Umgebung findet man überhaupt kaum die Heterotopien, es sei denn bei sehr atrophischen Organen. Hier fehlt wirklich manchmal jede bindegewebige Zellbekleidung.

Das Entstehen solcher zerstreuter benigner Epithelheterotopien (wir sprechen natürlich nicht von echten Adenomen) ohne

entzündliche Veränderungen ist außer durch B. Fischers bekanntes Experiment nicht nachgewiesen und hier scheint ja die Dehnung der Gewebsspalten direkt mit auslösend auf die Heterotopie zu wirken. Auch ist nicht bekannt geworden, daß in solchen Fällen von Epithelheterotopie eine besondere bindegewebige Zellwucherung gefolgt wäre. Allerdings handelte es sich um äußere Haut.

Das zellig infiltrierte Bindegewebe kann nicht, wie etwa bei der embryonalen Entwicklung durch das Epithel nachträglich angelockt sein, denn es geht ganz zweifellos aus entzündlich infiltrierten Gebieten hervor und an der Peripherie der das Epithel begleitenden Zellmäntel sieht man noch Einschmelzung des umgebenden Gewebes, wie insbesondere die Auflösung elastischer Fasern zeigt.

Andererseits läßt sich getrennt von der Frage der Entstehungsursache der entzündlichen Epithelheterotopie sehr wohl in veränderter Fassung die Ansicht Benekes besprechen, ob das primär zellig gewucherte Bindegewebe durch das Epithel weiterhin in seiner Fortdauer beeinflußt wird. — Diese Frage glaube ich bejahen zu müssen, obgleich ich weiß, daß das zellig gewucherte Gewebe auch ohne epithelialen Inhalt besteht und scheinbar lange bestehen kann und obgleich es sicher scheint, daß nach Ablauf der Entzündung auch das Epithel nicht imstande ist, die zellige Wucherung dauernd auf dem zellreichen Stadium zu erhalten. — In allen älteren Fällen geht die zellige Wucherung erheblich zurück, es sei denn, daß die Entzündung dauernd unterhalten wird, wie z. B. bei unserem Falle von Darmstenose.

Auch geht eine quantitative Unabhängigkeit der zelligen Bindegewebswucherung von der Epithelheterotopie aus den morphologischen Bildern direkt hervor; denn wenn die Epithelien die zellige Wucherung beeinflußte, wäre es gar nicht zu verstehen, warum letztere quantitativ so verschieden um die Epithelräume verteilt ist. Umgekehrt ist das Epithel wenigstens in seiner Gestalt ganz zweifellos abhängig von seiner Unterlage, und zwar ist es im allgemeinen um so niedriger, je zellärmer die Umgebung ist, eine bekannte Beobachtung, deren statische Ursache ich schon früher ausführlicher besprochen habe.

Wenn ich trotz alledem glaube, daß das zellig gewucherte Gewebe auch von dem Epithel nicht ganz unabhängig ist, so hat

das seinen Grund darin, daß die dem Epithel zunächst liegenden Stromazellen oft besonders dicht oder besonders geformt sind; beweisend ist das freilich auch noch nicht. — Aber das Epithel schafft nicht erst das Stroma, sondern es beeinflußt allenfalls dessen Gruppierung und Formung und wirkt auch wohl auf den längeren Bestand des Stromas, da man dieses bei nicht akuten Fällen fast nur im Anschluß an Epithel findet.

Für die Frage der ersten Entstehung der zelligen Bindegewebswucherung ist also nicht die Epithelheterotopie maßgebend, und der Fortbestand des zelligen Stromas ist in erster Linie abhängig von der Dauer der entzündlichen Reize aber auch wohl von einem vom Epithel ausgehenden „formativen“ Reize; daß der letztere nicht von unbegrenzter Dauer ist, lehrt die Beobachtung. Maßgeblich hierfür mag die Funktion des Epithels sein.

#### Einfache Epithelheterotopie und heterotope Epithelwucherung und ihre Ursachen.

Als auslösenden Faktor haben wir die entzündlichen Veränderungen im Bindegewebe kennengelernt, es handelt sich nun darum, festzustellen, ob die verschiedenen Grade der Heterotopie abhängen von der Art, dem Grade der Entzündungen und noch von anderen Ursachen, eventuell von der Art des Epithels selbst. Da die Epithelien nicht bei jeder Entzündung weitgehende Heterotopien, oft überhaupt keine Heterotopie eingehen, so kann man erstens an besondere Veränderungen der Epithelien, also an eine erhöhte Proliferationskraft denken, sodann an besondere Arten der Entzündung und schließlich an vermehrte Nachgiebigkeit des Gewebes unter besonderen Schädlichkeiten, Gravidität, chronische Entzündung, Alter usw.

Die Proliferationskraft der Epithelien scheint in der Tat in einzelnen Fällen bedeutender zu sein; aus der Tiefenausdehnung der Wucherung kann man das allerdings nicht ohne weiteres erschließen, da hieran eine verminderte Widerstandskraft und weitergehende diffuse Entzündung die Schuld tragen könnte. In einigen Fällen von heterotopen Epithelwucherungen im Uterus habe ich allerdings selbst angenommen, daß das Epithel hyperplasiert und adenomatöse Wucherungen liefert. Und auch Aschoffs und Lubarschs Befunde besonders an der Gallenblase waren

manchmal so, daß sie an Cystoadenom und Adenomyom erinnerten (Lubarsch). Theoretisch kann man Übergänge zwischen den einfachen und adenomatösen Wucherungen wohl annehmen; sie morphologisch scharf abzugrenzen, fehlt uns jegliche Handhabe.

Nach einigen Befunden an Uterus glaube ich annehmen zu dürfen, daß es nicht gleichgültig ist, ob eine schon längere Zeit hyperplastische Schleimhaut Gelegenheit erhält, ihr Epithel in die infiltrierten Interstitien der Muscularis zu senden oder ob die Schleimhaut mehr normal ist oder gar zur Atrophie neigt. Ich muß aber zugeben, daß sich diese Verhältnisse noch nicht einwandfrei feststellen lassen. — Jedenfalls wäre ja die Möglichkeit zu berücksichtigen, daß die Epithelien erst nach ihrer Invasion oder infolge davon zu adenomatöser Wucherung gebracht würden.

Daß die Art und Intensität der Entzündung auf die Art und Ausdehnung der epithelialen Invasion von hervorragender Bedeutung ist, daran ist nicht zu zweifeln. Tuberkulose ist unter den bisher bekannt gewordenen auslösenden Prozessen der stärkste. Das liegt zunächst wohl in der oft sehr starken Auflockerung und Erweichung der Gewebe. Sodann muß aber auch ein chemischer Faktor mitreden, denn nirgends findet sich so häufig und ausgedehnt eine Mehrschichtung des Epithels und zuweilen eine an Karzinom erinnernde Proliferation wie hier.

Auch die Gonorrhoe spielt eine große Rolle, besonders bei den Tubenaffektionen, aber wohl auch im Uterus; jedoch ist bei der gonorrhöischen Salpingitis die Tiefenausdehnung der Epithelheterotopien sehr verschieden, wie die Grade dieser Affektion selbst ja ebenfalls individuell sehr wechseln.

Dagegen muß ich als starkes Mittel, die Epithelheterotopie quantitativ zu fördern, die Tubargravidität bezeichnen. — Opitz hat als Ursache der Tubargravidität die Salpingitis angegeben, besonders die follikuläre Form, welche in ihren stärkeren Graden zu epithelialen Heterotopien führt. — Ich selbst hatte diese Erfahrung ebenfalls oft gemacht, habe jedoch die Überzeugung gewonnen, daß die ausgedehnten Heterotopien zum großen Teil erst als Folge der Tubargravidität anzusehen sind, da zuweilen auch diesseits des Eisitizes, d. h. nach dem ampullären Tubenende zu, hochgradige Veränderungen der Schleimhaut und

selbst Atresien des Lumens vorkommen, die die Passage des Eies unmöglich erscheinen lassen.

Ferner kommen auch bei Tubargravidität eine Reihe von entzündlichen Veränderungen vor, welche ebenfalls erst frisch entstehen, möglicherweise oder sehr wahrscheinlich auf Grund voraufgegangener Infektionen. — Besonders gehört hierher der Befund von frischem Granulationsgewebe auf den Tuben und Infiltration in der Tubenwand selbst (nebenbei erwähnt sei, daß entzündlich proliferiertes Bindegewebe deziduale Zellform annimmt, wodurch allein das herdweise Auftreten ektopischer Decidua verständlich wird). Auch andere Gewebe werden unter dem Einfluß der Gravidität, speziell der Tubargravidität zur Proliferation angeregt; besonders erwähne ich akzessorische Nebenniere.

Wieweit hierbei die Hyperämie und Stauung das Ödem, die Auflockerung der Gewebe, wie weit auch chemische Einflüsse geltend gemacht werden dürfen, läßt sich nicht unterscheiden, jedenfalls ist die proliferative Wirkung der Tubargravidität (ob auch der normalen Gravidität?) unverkennbar, und so glaube ich auch ihren Einfluß auf die oft sehr starke Ausbreitung der Epithelheterotopien nicht zu überschätzen.

Auf die Kombination mit chronischen Veränderungen der Muskulatur habe ich stets hingewiesen; ja man kann sogar in einer großen Prozentzahl von Fällen chronischer Metritis bei genauerer Untersuchung wenigstens auf einzelne Epithelheterotopien schon makroskopisch rechnen. Es ist daraus nicht mit Sicherheit zu entnehmen, daß erst die metritischen Veränderungen (Verfettung, Atrophie der Muskelzellen, Vermehrung des Bindegewebes) die Gewebsresistenz derartig herabsetzen, daß hierdurch die Epithelinvasion wesentlich begünstigt wird, zumal auch bei muskulärer Hyperplasie ausgedehnte Heterotopien zustande kommen und es ist wohl möglich, daß die degenerativen Erscheinungen an der Muskulatur aus gleichen Ursachen wie die Heterotopien des Epithels entstehen, ohne daß erstere unbedingt ursächlich erforderlich für die letzteren sind.

Deshalb möchte ich auch der von Lubarsch im Darne nachgewiesenen Muskelverfettung keine allzugroße Bedeutung beimessen und bei der Ansicht bleiben, daß als das Wesentlichste

bei dem Prozeß und zwar als unbedingtes Erfordernis mindestens eine Auflockerung der Interstitien durch entzündliche kleinzellige Infiltration zu betrachten ist, während in stärkeren Graden der Entzündung besonders bei der Erosion und Ulceration der Oberflächen ein richtiges Granulationsgewebe die Epithelinvasion noch begünstigt.

Wenn man nun nicht in jedem Granulationsgewebe die Epithelheterotopien findet, so glaube ich dennoch nicht, daß der Epithelcharakter dafür maßgeblich ist, sondern der Charakter des Bindegewebes und die Intensität der Entzündung.

Es muß ein Stadium in der Entzündung der Invasion des Epithels in der Art günstig sein, daß die Epithelien nicht mit zerstört werden, zu einer Zeit, wo das neugebildete Gewebe noch einen möglichst aufgelockerten Boden bietet. — Wie lange das neugebildete Gewebe durchlässig bleibt, entzieht sich zwar einer schärferen Kontrolle, aber in unserem Falle von Darmepithelheterotopie ist es doch auffällig, daß sich jugendliche neugebildete Epithelien nur dort nachweisen lassen, wo das Bindegewebe durch frischere Infiltration und dem Granulationsgewebe ähnelnde Bindegewebszellen durchsetzt ist.

Wenn ich also auch die individuelle Proliferationsfähigkeit des Epithels für die Ausdehnung der heterotopen Wucherung mit in Anschlag bringe, besonders in der Voraussetzung, daß das Epithel bereits intramucös längere Zeit in hyperplasierender Neubildung begriffen war, so halte ich letzteres doch weder für notwendig noch für ausschlaggebend, zumal eine erhöhte Proliferation auch nachträglich erst am heterotopen Epithel ausgelöst werden kann; vielmehr lege ich den Hauptwert auf die Art und den Grad der Entzündung sowie auf die übrigen Veränderungen des befallenen Organes.

Die Bedeutung der heterotopen Epithelwucherung für das befallene Organ.

Benigne Heterotopie und Karzinom.

Was die Bedeutung der Epithelheterotopie betrifft, so würde ich sie also zum Teil, wie schon früher gesagt, als eine Art Heilungsvorgang deuten und ich bemerke, daß auch Ziegler seinen Befund am Darm unter den Regenerationserscheinungen aufführt.



Die Hyperplasie der Epithelien ist dagegen einer Heilung nicht förderlich, denn es kommt hierbei außer der Epithelwucherung auch zu dauernden Veränderungen des umgebenden Bindegewebes; ob letztere von der ersteren ausgelöst werden, oder ob beide einem gemeinsamen Reize ihr Gedeihen verdanken, berührt uns hier nicht, jedenfalls erfährt das befallene Organ eine gewisse Schädigung, die wohl nicht ganz gleichgültig ist. Denn wenn ich auch A s c h o f f beistimme, daß die Schleimdrüsenproliferation in der Gallenblase nicht Ursache, sondern Folge der Entzündung ist, so glaube ich doch, daß hier und da Krankheitserscheinungen durch die Heterotopien verursacht werden können. Bildung größerer Cysten führt z. B. in der Muskulatur einen dauernden Reiz herbei, welcher sich oftmals durch Bildung konzentrischer Muskelhyperplasien äußert. Diese kann nur durch funktionelle Beanspruchung erklärt werden und es ist deshalb gar nicht unwahrscheinlich, daß bei einer größeren Ausdehnung der Heterotopien dauernde Muskelkontraktionen zu Stauungen und Blutungen im Uterus Veranlassung geben; auffallend ist in dieser Beziehung, daß ein erhebliches Kontingent der wegen unstillbarer Blutungen exstirpierten Uteri keine anderweitige Erkrankungen als Metritis chronica mit makroskopisch sichtbaren Epithelheterotopien darbietet. R. M e y e r, P f o r t e und A s k a n a z y haben solche Fälle gesehen. Während so im Uterus die klinische Bedeutung eher einleuchtet, tritt sie vielleicht im Verdauungstraktus den anderen Erscheinungen, insbesondere denen der Darmstenose gegenüber bedeutend zurück. Da die Nervenstämmen im Mesokolon von der zelligen Infiltration ebenfalls umgeben sind, so könnten sich daraus Beschwerden entwickeln; diese fallen jedoch nicht der Epithelheterotopie, sondern der Entzündung zur Last.

Eine größere klinische Bedeutung würden die Heterotopien jedoch gewinnen, wenn sich feststellen ließe, daß aus ihnen gelegentlich Karzinom hervorgeht. Wenn wir uns dieser Frage zuwenden, so sei zunächst einiges zum Kapitel: Heterotopie bemerkt; ich habe stets den Standpunkt vertreten, daß die Heterotopie an sich nicht die Diagnose Karzinom gestattet. Ich habe diese Überzeugung, die auch schon andere Autoren, insbesondere F r i e d l ä n d e r, teilen, nicht nur wiederholt nachdrücklich vertreten, sondern auch mit so schlagendem Beweismaterial geltend gemacht,

daß man eigentlich glauben sollte, die alte niemals erwiesene Fabel, die „Übertretung der physiologischen Grenzen“ bedeute Karzinom, müßte längst zu den verbrauchten Requisiten gewandert sein. Auch Lubarsch hat den gleichen Standpunkt energisch vertreten und ebenso wie ich auf die praktischen Konsequenzen bei der mikroskopischen Diagnose auf Karzinom hingewiesen.

Ribbert erklärt sich hiermit in der Theorie völlig einverstanden (S. 85 seiner zweiten Ergänzung zur Geschwulstlehre 1907),<sup>1)</sup> in praxi hält er sich aber für berechtigt, von beginnendem Karzinom zu sprechen, „wenn irgendwo ein Überschreiten der Grenzen des Polypen stattfindet, wenn Epithel hier oder dort, vor allem in die Tiefe oder in die Submukosa hineindringt“ (S. 30 ebenda). Ferner: „In dieser die untere Grenze des Polypen überschreitenden drüsenähnlichen Einsenkung haben wir zweifellos ein karzinomatöses Tiefenwachstum vor uns.“ Ribbert bildet hierzu (Fig. 12 S. 32) die fragliche Stelle ab, zu der ich in einigen von meinen Präparaten zahlreiche Pendanten finde, wenn sie nämlich schlecht konserviert sind; das Übertreten von Epithelien in Lymphspalten, wie es Ribbert beweisen möchte, kann freilich objektiv an diesem Bilde nicht den allergeringsten Anspruch auf Beweisfähigkeit machen, aber ich habe schon viel beweisendere Stellen in meinen Präparaten gesehen, die ich dennoch stets als Täuschung erkennen mußte. Das Epithel kann beim Vordringen nicht gut anders, als in Gewebsspalten marschieren; das ist selbstverständlich und beweist gar nichts. In Ribberts Abbildung sieht man jedoch einen breiten Hohlraum, von dem er annimmt, daß er ein zuvor mit Schleim gefüllter „Bindegewebsspalt“ sei, während er in der Erläuterung zur Abbildung „Lymphspalt“ heißt.

Auch in seiner ersten Ergänzung zur Geschwulstlehre schildert Ribbert Epithelheterotopien als Karzinom, eine Deutung, welche von v. Hansmann und von Albrecht bereits stark angezweifelt wird. Jedenfalls geht aus keinem seiner Fälle die objektive Notwendigkeit hervor, die epithelialen Heterotopien als Karzinom anzusehen; an Polypen der Darmschleimhaut sind solche Grenzübertretungen auch schon von v. Hanse-

<sup>1)</sup> Anm. bei der Korr.: Auf die inzwischen erschienene neue Ergänzung 1908 kann ich nicht mehr eingehen.

m a n n , H a u s e r gesehen und nicht als Karzinom anerkannt worden.

Speziell die Deutung R i b b e r t s , als ob es sich in seinem obenerwähnten Falle um schleimige Dilatation und epitheliale Invasion in einem „Lymphspalt“ handle, muß ich als völlig unbegründet bezeichnen, es sei denn, daß man natürliche Lymphspalten und pathologisch entstandene beliebige Gewebsspalten identifiziert. Andererseits habe ich mir bei den Untersuchungen meiner Präparate oft die Frage vorgelegt, ob oder warum nicht etwa auch die benignen Epithelwucherungen aus den Bindegewebsinterstitien in die mit E n d o t h e l b e k l e i d e t e n Lymphräume gelangen könnten; denn irgendwo müssen doch die Gewebsspalten in Beziehung zu den Lymphräumen treten. Niemals konnte ich jedoch den Nachweis einwandfrei erbringen. Vielleicht gewährt also die Endothelbekleidung den Lymphgefäßen Schutz gegen die vordringenden Epithelien; oder besser gesagt: das Epithel der einfachen nicht karzinomatösen Heterotopien überzieht nur Spalten, welche keine eigene Oberflächenbekleidung haben; dieser regenerativen oder Heilungstendenz wird also eine Schranke gesetzt an den mit gesundem Epithel bekleideten Lymphräumen. Wenn dieser Schutz versagt, könnte man tatsächlich glauben, daß eine destruierende Neubildung vorliege; wenigstens wenn das Epithel nachweislich das Endothel verdrängt, was in R i b b e r t s Befunden nicht der Fall ist. Meiner Meinung nach entbehrt seine Karzinomdiagnose in diesen Fällen der Begründung, und es scheint mir angesichts der Verbreitung seiner Ansicht durch ein Lehrbuch besonders wünschenswert, daß dem Kliniker oft und dringend gepredigt wird, daß die Heterotopie an sich unter keinen Umständen zur Karzinomdiagnose genügt.

Auch L u b a r s c h hat hervorgehoben, daß hierfür nur der Nachweis der Gewebsdestruktion durch das heterotope Epithel ausschlaggebend ist, und die Strukturabweichungen von den normalen Drüsenepithelien. Zu diesem letzteren Punkte muß hervorgehoben werden, daß nicht etwa die Abweichung vom Epitheltypus maßgebend ist; die charakteristischen Epithelien der Cervix uteri z. B. verwandeln sich in den Heterotopien oft in ein dem Korpusepithel des Uterus sehr ähnliches Epithel um, das Serosaepithel liefert in den Heterotopien Zylinderepithel oder kubisches Epithel, oder an

Lig. latum und Tuben ein großes dem Plattenepithel ähnliches sehr wandlungsfähiges Epithel. Auch im Corpus uteri und in den Tuben wechselt das heterotope Epithel in ein und demselben Fall von sehr niedrigem bis zu hochzylindrischem; bei Tuberkulose ist es stellenweise ganz außerordentlich klein und flach, an anderen Stellen stark gequollen, sehr umfangreich mit trübem Protoplasma großem Kerne, mehrschichtig, sogar in Strängen und doch nicht karzinomatös. Ebenso ist im Darm das heterotope Epithel durchaus nicht immer als Darmepithel ohne weiteres kenntlich, sondern wechselt, wie beschrieben, vom niedrigsten kubischen Epithel bis zu mittelhohem Zylinderepithel, dessen Kerne entweder unregelmäßig, manchmal auch mehr geordnet pallisadenförmig stehen. Auch Friedländer betont die Atypie des Epithels in seinen Befunden. Vor allem ist noch hinzuweisen auf die Unterschiede der frisch gebildeten und der bereits längere Zeit heterotop bestehenden Epithelien. Die Atypie der heterotopen Epithelien unterscheidet sich im ganzen durchaus nicht von den bei Entzündung, Regeneration bereits bekannten Epithelveränderungen. Auf die oft betonten, meist augenfälligen Veränderungen der Chromtinverteilung und andern Unregelmäßigkeiten der Zellstruktur und Anordnung bei Karzinom zur Unterscheidung von den gutartigen Heterotopien werde ich hier nicht eingehen.

Im allgemeinen muß ich Lubarsch darin beipflichten, daß die heterotopen Wucherungen in der Regel mehr zerstreut und nicht so herdförmig in massiven Bahnen vordringen wie das Karzinom; auch bei meinen früheren Befunden im Uterus habe ich stets das zerstreute und „sprungweise“ Ausgehen der Heterotopien von der Schleimhaut aus betont. Wichtig ist auch die gleichmäßige Begleitung der benignen Epithelheterotopie durch meist erhebliche Mengen zellig gewucherten Bindegewebes, wenigstens in den frischeren Fällen. Die älteren Residuen kommen natürlich differentialdiagnostisch nicht in Betracht; meist bestehen sie aus Cysten.

#### Die Beziehung der benignen Epithelheterotopie zum Karzinom.

Früher habe ich schon wiederholt angenommen, daß auch aus diesen zerstreuten Heterotopien eventuell Krebs hervorgehen

könnte. Der Beweis für diese Annahme ist schwer zu erbringen, wie ich zugeben will; in den von mir hierfür angezogenen zwei Fällen habe ich damals geltend gemacht, daß sich die Heterotopien in der Uterusmuskulatur den übrigen benignen Fällen ähneln durch ihr sprungweises Auftreten an vielen Stellen des ganzen Uterus, besonders im Fundus und in den Tubenecken; nun begann die Karzinombildung überall und zwar an vielen gar nicht miteinander in Berührung stehenden Stellen zugleich, nämlich an den tiefsten in der Muskulatur liegenden Enden der heterotopen Wucherungen, während die Schleimhaut des Uterus, durch welche diese Heterotopien also oberflächlich miteinander in Verbindung stehen, sicher nicht karzinomatös war.

Dennoch kann man nicht mit Sicherheit sagen, daß der karzinomatöse Charakter erst sich nachträglich eingestellt habe. Wir müßten denn annehmen, daß in solchen Fällen zur Karzinombildung an vielen Stellen prädisponiertes Epithel durch eine diffus entzündliche Erkrankung zuerst an vielen Stellen Gelegenheit zur heterotopen Wucherung fand, und späterhin den karzinomatösen Charakter offenbarte. Der Umstand aber, daß gerade nur die tiefsten Stellen der Heterotopien unabhängig voneinander gleichzeitig und zuerst karzinomatös erscheinen, läßt doch die Annahme einer sekundären malignen Ausartung mindestens als nicht unmöglich erscheinen.

Wenn schon diese Frage des nachträglichen Übergangs von ursprünglich benignen Epithelheterotopien in Karzinom noch nicht spruchreif ist, um wieviel schwieriger zu lösen ist dann das Problem, worin der Unterschied der von Haus aus karzinomatösen Wucherung von den einfachen Heterotopien begründet ist. Für R i b b e r t, welcher die Karzinomgenese immer noch von der rein hypothetischen Zellausschaltung abhängig macht, war bisher das heterotope Wachstum des Karzinoms eine gute Zuflucht; seitdem dieses auch von ihm selbst nunmehr als unmaßgeblich zugestanden werden muß, sieht er den Unterschied darin, daß beim Karzinom das Bindegewebe nicht geeignet ist, mit dem Epithel in funktionellen Zusammenhang zu treten und dadurch seine weitere Proliferation zu hemmen. A l b r e c h t hat hiergegen schon eingewandt, daß auch das Karzinom mit dem Bindegewebe im organischen Verbande wachse. Woran R i b b e r t erkennen will, ob dieser Ver-

band ein funktioneller ist, bleibt unerklärt. Aber auch zugegeben, daß im weiteren Verlaufe des Wachstums das karzinomatöse Epithel selbständiger wird, die erste Entstehung der Karzinomzelle wird dadurch nicht im mindesten erklärt. Ribbert, welcher doch auch heute noch möglichst die monozentrische, oder sagen wir die zentrische Karzinomgenese vertritt, sollte doch nicht von den späteren Stadien des Karzinoms ausgehen, sondern an seinen „Anfangsstadien“ zeigen, worin der Unterschied in den Beziehungen zum Bindegewebe zwischen einfachen und karzinomatösen Epithelheterotopien besteht. Davon ist in seinen Ausführungen gar keine Rede. Höchstens spräche aus ihnen der Umstand, daß die Epithelien nicht in Haufen in die obenerwähnte „Lymphspalte“, sondern als wandständige Bekleidung eindringen, für eine durchaus organische Beziehung. Gegenüber seinen eigenen in dieser Richtung völlig versagenden Befunden hat seine Annahme von der „schon vor Beginn der eigentlichen krebsigen Tiefenwucherung vorbereiteten dann in dem zellreichen Bindegewebe sich vollendenden Unabhängigkeit des Epithels von dem Boden, auf dem es sitzt,“ nur den Wert einer durch gar nichts gestützten Hypothese, aber nicht den Wert eines „unterscheidenden Merkmals gegenüber den anderen mit Entzündung einhergehenden und den experimentellen Epithelwucherungen“.

Wie sich Ribbert die „Vorbereitung“ zur Unabhängigkeit des Epithels schon vor Beginn der Heterotopie denkt, ist nicht klar; nötig wäre diese Vorbereitung nach Ribberts Hypothese allerdings nicht; denn die Unabhängigkeit ist ja keine Eigenschaft des Epithels, sondern eine solche des Bindegewebes, welches „nicht geeignet ist, mit ihm in funktionellen Zusammenhang zu treten“. Wenn aber Ribbert die vorbereitete Unabhängigkeit in die Epithelzelle verlegt, so gibt er damit die von ihm bekämpfte biologische Veränderung des Epithels zu.

Befragen wir die Tatsachen allein, soweit wir sie beobachten können, so sehen wir, daß die weitestgehende Unabhängigkeit des Epithels nicht zum Karzinom führt, daß das Epithel vielmehr entweder den Anschluß an das Bindegewebe erreicht bzw. bewahrt, oder (besonders bei Tuberkulose) zugrunde geht. Wir sehen, daß es bei Entzündungen aller Art zur Epithelheterotopie kommt und finden nicht den geringsten Unterschied zwischen

unseren benignen Epithelheterotopien und Ribberts „Anfangstadien“ des Karzinoms. Ist nun doch ein unsichtbarer Unterschied vorhanden, so ist dieser nur hypothetisch zu erklären und es liegt dann kein Grund vor, mit Ribbert die Epitheländerung als sekundär anzusehen.

Nach dem oben Gesagten ist aber Ribberts Deutung der „Anfangstadien“ gänzlich unbewiesen; so daß vorläufig kein Grund vorliegt, die Anfangstadien der benignen und karzinomatösen Heterotopie zu vergleichen. Im Gegenteil bieten meine Befunde eine starke Handhabe gegen die Gleichstellung der zelligen Bindegewebswucherung als auslösende Ursache für einfache und karzinomatöse Heterotopie.

Bei der einfachen Heterotopie ist nämlich in frischeren Stadien fast immer das Epithel auf allen seinen Wegen von dem infiltriert zelligen Bindegewebe begleitet, beim Karzinom ist in frühen Stadien ebenso wie späterhin die zellige Wucherung außerordentlich verschieden, manchmal spärlich, manchmal erheblich, niemals aber gleichmäßig verteilt.

Es ist daher sehr wohl möglich, daß die zellige Infiltration beim Karzinom eine sekundäre Erscheinung ist, wie manche Autoren annehmen. Deshalb ist aber nicht auszuschließen, daß gelegentlich oder oft auch die entzündliche Infiltration die karzinomatöse Tiefenwucherung auslöst oder doch begünstigt, aber nur dort, wo mit destruktiver Tendenz begabte Epithelien, kurz Karzinomzellen präexistieren.<sup>1)</sup>

Daß die Loslösung der Epithelien aus dem Zellverbände nicht ohne weiteres Karzinom macht, ist oft genug betont worden, meine Befunde am frischen Granulationsgewebe, besonders die völlige Loslösung von Serosaepithelien der Tuben von ihrem Mutterboden und ihre höchst lockere Verpflanzung in die von anderen Stellen aus organisierten Adhäsionsmembranen zeigen sehr deutlich, daß die völlige Trennung aus dem Zellverbände keine Karzinombildung veranlaßt.

<sup>1)</sup> Anm. b. d. Korr.: Inzwischen ist eine Arbeit von M. Versé erschienen, welche sich ausführlich mit diesem Gegenstande beschäftigt, s. Arb. a. d. path. Inst. zu Leipzig Bd. I Hft. 5. 1908. Vgl. auch v. Hansemann, Formative Reize und Reizbarkeit. Zschr. f. Krebsf. Bd. 7, Hft. 1, S. 69.

Ohne besondere biologische Abnormität des Epithels ist daher Karzinom durch die Ausschaltung unverständlich.

### Zusammenstellung.

Eine ausgedehnte adenomartige Wucherung dringt von einer in narbiger Heilung begriffenen ulzerierten Schleimhautpartie der Flexura sigmoidea in Submukosa, Muskularis, tief ins Mesokolon und in Lymphdrüsen mit zerstreuten Zügen von schlauchförmigen Hohlräumen, welche bekleidet sind mit einschichtigem Epithel ohne besonderen Typus und begleitet sind teils von Granulationsgewebe, teils von lymphocytärinfiltrierten und stark zellig proliferierten Bindegewebszügen. Die Neubildung erinnert an Adenomyome; da sie ganz augenscheinlich auf entzündlichem Wege von der Schleimhaut herrührt, so ist die von v. Recklinghausen als charakteristisch angesehenen „urnierenähnliche“ Formation auch für die Adenomyome des Uterus belanglos; auch sind die meisten sogenannten Uterus-Adenomyome keine Tumoren, sondern Hyperplasien, deren entzündlicher Ursprung oft genug nachweisbar ist.

Die entzündliche Entstehung der heterotopen Epithelwucherung ist in frischen Fällen leicht nachweisbar, in älteren Fällen sind außer den seltenen Narben die epitheliale Invasion längs der Gefäße, der Befund an Plasmazellen und besonders der Befund von Resten anderer Gewebsarten in dem sogenannten Stroma, welches die Epithelbahnen bekleidet, in Betracht zu ziehen. Namentlich bleiben elastische Fasern nicht selten Zeugen, daß es sich nicht um eine ursprüngliche „Schleimhaut“, sondern um die entzündliche Invasion in ein elastinhaltiges Gewebe (Uteruswand, Tubenwand, besonders oft Adventitia der Gefäße) handelt. Der Gehalt der heterotopen Herde an Elastin ist um so größer, je elastinreicher der von ihnen befallene Boden ist. Die entzündliche heterotopie Epithelwucherung kommt in ganz gleicher Weise im Verdauungstraktus wie im Genitale, an der Serosa, wie an der Schleimhaut vor und wahrscheinlich an vielen anderen Stellen des Körpers. Das Granulationsgewebe und das kleinzellig infiltrierte und frisch proliferierende Bindegewebe sind in gleicher Weise durchlässig für das Epithel.



Das Epithel kann gewöhnliches ursprünglich normales Schleimhautepithel sein. Ein Durchbruch der Epithelien durch die Membrana propria und ihr Vordringen in entzündlich infiltrierten Bindegewebsinterstitien der Schleimhaut selbst ist auch innerhalb der Schleimhautgrenzen dem Wesen nach der Heterotopie gleichzusetzen. Es ist deshalb richtiger, bei den in Frage stehenden Prozessen den Nachdruck auf die epitheliale Invasion entzündlich infiltrierten Gewebes zu legen. Die intramuköse Epithelinvasion kann, wenn der Entzündungsprozeß die Schleimhautgrenze überschreitet, zur extramukösen Epithelinvasion also zur Heterotopie im engeren Sinne werden; letztere kann aber auch direkt von den tiefsten Schleimhautschichten aus den Drüsengründen hervorgehen.

Ein großer Teil der sogenannten glandulären Hyperplasien scheint auf einer intramukösen Epithelinvasion zu beruhen und für den Uterus ist das in manchen Fällen ganz sicher. Die glanduläre Hyperplasie ist meist eine Folge der Entzündung.

Bei der Entzündung spielt die Beteiligung des Epithels, seine Schädigung, Regeneration und Wucherung eine nicht zu unterschätzende Rolle; die Intensität dieser Beteiligung ist so wechselnd, daß man von einer mehr interstitiellen und mehr parenchymatösen Entzündung sprechen darf.

Von Einfluß auf die Art und den Grad der heterotopen Wucherung des Epithels ist die Art und Intensität der Entzündung, ferner chronische Veränderungen der Organe, Degeneration, Atrophie (Alter), welche jedoch nicht unbedingt erforderlich erscheinen. In den Sexualorganen fördert die Gravidität, wenigstens die extrauterine die heterotope Wucherung durch Hyperämie, Ödem, eventuell auch chemisch.

Diesen Bedingungen gegenüber scheint die Art des Epithels von geringerer Bedeutung; eine bereits längere Zeit unterhaltene Proliferation (intramuköse Hyperplasie) mag der Ausbreitung der extramukösen heterotopen Wucherung Vorschub leisten; jedoch darf diese erhöhte Proliferationsfähigkeit nicht als Vorbedingung gelten und kann auch erst später zur Auslösung kommen.

Für das befallene Organ bedeutet die Epithelheterotopie zunächst einen Heilungsvorgang; dagegen ist die hyperplastische heterotope Epithelwucherung mit einer Schädigung des Organs,

z. B. Muskelhyperplasie, Blutung, Schmerzen verbunden, also in gewissem Grade auch von klinischer Bedeutung.

B e n e k e s Annahme, daß das heterotope Epithel die zellige Bindegewebswucherung auslöse, ist nicht richtig, letztere geht unabhängig vor sich und die Epithelheterotopie folgt ihr stellenweise. Dagegen ist ein gewisser formativer Reiz des Epithels, je nach Funktion, auf das Bindegewebe wohl anzunehmen; der Dauerbestand des zelligen Stromas hängt aber nicht nur von dem formativen Reize des Epithels, sondern in erster Linie auch von dem Stande der Entzündung ab.

Die gutartige Epithelheterotopie geht in den Saftspalten vor sich; endothelbekleidete Lymphräume werden nicht nachweislich vom Epithel erobert; dem „Heilungsvorgange“, welcher einer Oberflächenbekleidung mit Epithel verwandt ist, scheint das normale Endothel eine Schranke zu setzen; nur karzinomatöses Epithel scheint das Endothel verdrängen zu können.

Heterotopie an sich ist unter keinen Umständen ausreichend zur Diagnose auf Karzinom; am allerwenigsten zu R i b b e r t s Diagnose: „Anfangsstadium“ des Karzinoms. Einfache Atypie des Epithels, Abweichungen von dem Epithel des Mutterbodens beweisen auch nichts; Unregelmäßigkeiten in der Zellanordnung, stärkere Strukturveränderungen und Destruktion beweisen Karzinom. Die benignen Heterotopien verlaufen zerstreuter und dringen nicht in Lymphräumen vor, welche Endothelbekleidung besitzen.

Sekundärer Übergang von anfänglich benignen Heterotopien in Karzinom ist noch nicht sicher bewiesen. Die zellige Infiltration oder Wucherung des Bindegewebes kann die Heterotopie gewöhnlichen Epithels und ebenso die eines zur Karzinombildung prädisponierten Epithels auslösen; die hierdurch hervorbrachte „Ausschaltung“ aus dem Zellverbände erzeugt an sich kein Karzinom; die negativen Fälle sind so häufig, daß man für das Karzinom eine biologische Änderung des Epithels unabhängig von ihrer Ausschaltung annehmen muß. Es hängt das benigne heterotope Wachstum des Epithels in allen Stadien von der primären zelligen Veränderung des Bindegewebes ab, das Wachstum des Karzinoms dagegen nicht.

## Literatur.

- Albrecht, E., Randbemerk. z. Geschwulstlehre Frankf. Ztschr. f. Pathol. Bd. 1, 1907.
- Aschoff, Bemerkungen z. pathol. Anat. d. Cholelithiasis u. Cholezystitis. Verh. d. Deut. Path. Ges., IX. Tag. Meran 1905, S. 41.
- Askanazy, Verhdl. d. Deut. Path. Ges. zu Stuttgart 1906, S. 34.
- Beneke, R., D. Entstehung d. kongen. Atresie d. großen Gallengänge usw. Marburg 1907.
- Friedländer, C., Üb. Epithelwucherung u. Krebs. Straßburg 1877.
- v. Hanse mann, Ztschr. f. Krebsforsch. Bd. 5, S. 522, 1907.
- Hauser, G., D. chron. Magengeschwür. Leipzig 1883.
- Derselbe, Verhdl. d. Deut. Path. Ges. X. Tag. in Stuttgart 1906, S. 216.
- Hoehne, Z. Frage d. Entsteh. intramuskul. Abzweigungen d. Tuberkulose. Arch. f. Gyn., 1904, Bd. 74, S. 1.
- Koblenz, Z. Genese u. Entwickl. von Kystomen im Bereiche d. inn. weibl. Sexualorg. Dieses Arch. Bd. 84, S. 26, 1881.
- Lexer, Üb. teratoide Geschwülste in d. Bauchhöhle usw. Arch. f. klin. Chir. 1900, Bd. 61, S. 648.
- Lubarsch, Ergebn. d. allg. Pathol. 1895, Bd. 1, 2. Abt., S. 416 u. 419 und Verh. d. Deut. path. Ges. Stuttgart 1906.
- Maresch, R., Üb. Salpingitis nod. Berlin 1908 (S. Karger) u. Verd. d. Deut. path. Ges., XI. Tag. zu Dresden 1907.
- Meyer, R., Üb. adenomat. Schleimhautwuch. in d. Uterus- u. Tubenwand usw. Dieses Arch. 1903, Bd. 172.
- Derselbe, Demonstr. von Uteris wegen unstillbar. Blutungen exstirp. Diskuss. zu einem Vortr. d. H. Czempin. Verhdl. d. Berl. Ges. f. Geb. u. Gyn., 8. Dez. 1899.
- Derselbe, Üb. embryon. Gewebseinschl. in d. weibl. Genit. usw. Lubarsch-Ostertag Ergebn. Bd. 9, 2, S. 608 ff.
- Derselbe, Üb. heterotope Epithelwuch. u. Karzinom. Verh. d. Deut. Path. Ges., X. Tag. Stuttgart 1906, S. 26.
- Niosi, Mesenterialzysten embryonal. Ursprungs. Dieses Arch., Bd. 190, Heft 2, 1907.
- Opitz, Üb. d. Urs. d. Ansiedlung d. Eies im Eileiter. Ztschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 48, S. 1.
- Orth, J., Lehrb. d. spez. path. Anat., Bd. 1, Berlin 1887.
- Derselbe, Üb. d. Bezieh. d. Lieberkühnschen Krypten zu d. Lymphknötchen d. Darms unt. norm. u. pathol. Verhält. Verhdl. d. Deut. Path. Ges. XXXI. Tag. zu Aachen, 1900, S. 135.
- Pforte, Üb. entzündl. Schleimhauteinsenkungen in d. Gebärmutterwand. In.-Diss. Berlin 1903.
- v. Recklinghausen, Fr., D. Adenomyome u. Zystaden. usw. Berlin 1896.
- Ribbert, Beitr. z. Entsteh. d. Geschwülste. Ergänzt. 1906. Zweite Ergänzt. D. Entsteh. d. Karzin. Bonn 1907.

- Richter, J., Z. Kenntn. d. sog. „tuberkul. Neocöcaltumors“. Ziegl. Beitr. Bd. 39, S. 199, 1906.
- Schultze, W., Vhdl. d. Deut. Path. Ges. X. Tag. in Stuttgart 1906, S. 215.
- Derselbe, Üb. Beziehungen d. Lieberkühnschen Krypten zu d. Lymphknötchen d. Dickd. Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1905.
- Verocay, J. Über einige Fälle besonderer retroperiton. Tumoren. Ztschr. f. Heilk. 1906. Hft. 4. S. 176.
- Ziegler, Lehrb. d. spez. path. Anat. 10. Aufl. Jena 1902, S. 574.

### Erklärung der Figuren auf Taf. XIII.

- Fig. 1. Die heterotope Epithelwucherung längs der Gefäße im Mesocolon. Das elastische Gewebe wird von der zelligen Wucherung verdrängt und durchsetzt. (Alaunkarmin, Weigerts Fuchselin.) Zeiss A Ok. 2.
- Fig. 2. Vordringen der zelligen Infiltration mit Epithel in dem elastischen Gewebe der Adventitia. Zeiss A., Ok. 0.
- Fig. 3. Aus einem sogenannten Adenofibrom der Vulva (71, 42). Entzündliche heterotope Epithelwucherung mit zelligem Stroma. Quellung und Schwund der elastischen Fasern. Leitz 3, Ok. 3.
- Fig. 4. Entzündliche heterotope Epithelwucherung der Uterusschleimhaut in der Muskulatur = Adenometritis. An der Peripherie der Wucherung finden sich von der Adventitia der Gefäße = G. ausgehende elastische Fasern zum größten Teil in Quellung und Degeneration. Leitz 7, Ok. 0.

## XIII.

### Über Nasengliome.

(Aus dem Laboratorium des städtischen Krankenhauses Altona.)

Von

Dr. L u d o l f S ü s s e n g u t h ,  
früherem Assistenten.

Gliome sind Geschwülste, deren Histogenese auf das engste mit dem Zentralnervensystem verknüpft ist. Sie haben daher naturgemäß ihre Hauptlokalisationsstätte im Gehirn, Rückenmark und deren nächster Nachbarschaft und stellen den häufigsten und bekanntesten Tumor innerhalb dieser Gegend dar. Eine scheinbare Ausnahme hiervon bildet das extrakraniell gelegene Augengliom, das aber entwicklungsgeschichtlich wieder mit dem Cerebrum in Beziehungen steht. Von französischen Autoren (L a -