

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Helsinki
[Vorstand: Prof. Dr. *Arno Saxén*].)

Heterotopische Papillome und Carcinome von Darmschleimhautbau in der Nase.

Von
Osmo Järvi.

Mit 18 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 17. August 1943.)

Einleitung.

Man hat den harten Papillomen der Nase und der Nebenhöhle seit *Hopmann* (1883) die weichen gegenübergestellt. Während einige ältere Untersucher unter weichen gewisse entzündliche Hyperplasien wie auch andersartige Geschwülste der Nasenschleimhaut verstehen, trennen andere sie als eine besondere Gruppe der eigentlichen papillomatösen Geschwülste der Nase ab, eine Gruppe, die durch Beibehaltung des ort-eigenen, mehrstufigen, prismatischen Epithels charakterisiert ist (z. B. *Toback* 1929, *Kaufmann* 1931). Den harten werden dann alle Papillome mit geschichtetem, verdicktem, prismatischem Epithel (Übergangsepithel) und mit geschichtetem Plattenepithel zugezählt. Mehrere Untersucher der letzten Zeit (*Renys* 1932, *Kramer* und *Som* 1935, *Ringertz* 1938 u. a.) aber verwerfen entschieden die Gruppierung der Papillome in weiche und harte als pathologisch-anatomische Einteilung, da auch die Papillome mit ursprünglich prismatischem Epithel, wie schon aus der obigen Einteilung von *Toback* hervorgeht, hart und umgekehrt pflasterepitheltragende Geschwülste bisweilen ziemlich weich sein können. Von den „harten“ Papillomen im obigen Sinne, die bereits wiederholt ziemlich ausführlich beschrieben worden sind (vgl. *Saxén* 1926, *Eckert-Moebius* 1929, *Renys* 1932, *Kramer* und *Som* 1935, *Ringertz* 1938 u. a.), sei in diesem Zusammenhang abgesehen. Dagegen wurde ich durch einen Fall, von dem mir ein Probestück zur Untersuchung zugeschiedt wurde, auf die sog. weichen Papillome aufmerksam, und es stellte sich heraus, daß sich da noch eine weitere Gruppe unterscheiden ließ, die durch eine mehr oder weniger deutliche Ähnlichkeit in ihrem Bau mit der Darmschleimhaut gekennzeichnet ist. Im ganzen habe ich 6 derartige Fälle sammeln können. Von diesen zeigten 4 bei Fortschreiten der Krankheit eine maligne Entartung zum Krebs, soweit sie es nicht schon bei der ersten ärztlichen Untersuchung getan hatten.

Beschreibung der Fälle.

Fall 1. 28jähriger Soldat, Zivilberuf Arbeiter. Am 2. 11. 42 wurde der Patient in die oto-laryngologische Abteilung des 68. Kriegslazarettes aufgenommen. Mehrere Jahre war der rechte Nasengang nicht mehr durchgängig für Atemluft gewesen. Bisweilen hatte er beim Schneuzen Blutungen aus der Nase gehabt. Das Geruchsvermögen war in den letzten Jahren herabgesetzt. Bei der Untersuchung zeigten sich im Dache und im mittleren Nasengang der rechten Nasenhöhle höckerige, graurötliche, brüchige Geschwulstmassen, die den hinteren Teil der Nase vollständig verstopften. Die hinteren Enden der unteren Muscheln



Abb. 1. Fall 1. Zottiges Geschwulstgewebe 22mal vergrößert. Bei den bezeichneten Stellen kommt spärliche Muscularis mucosae vor (*M. m.*), die man zwar im Bild nicht unterscheiden kann. Azan-Färbung, Gelbfilter.

waren geschwollen. Das rechte Siebbeinlabyrinth gab in der Röntgenaufnahme eine diffuse Verschattung. Den anderen Nebenhöhlen war nichts anzumerken. Nach Entnahme und Untersuchung eines Probestückes wurde die Totalexstirpation der Geschwulst ausgeführt. Dabei wurde die Verbindung des Geschwulstgewebes mit dem Siebbeinlabyrinth und dem Dach der Nasenhöhle bestätigt. 4 Tage später wurde die Operation durch Conchotomie am hinteren Ende der unteren Muschel vervollständigt. Bei der Nachuntersuchung am 11. 6. 43 in der Oto-Laryngologischen Universitätsklinik zu Helsinki konnte man an der Stelle der enträumten vorderen Hälfte der mittleren Muschel ein erbsengroßes Rezidiv feststellen, das entfernt wurde und mikroskopisch dieselbe Struktur aufwies wie die Primärgeschwulst.

Die mikroskopische Untersuchung des zugesandten Probestückes (Samml.-Nr. SX 298—42) zeigte ein mehrfach verzweigtes Papillom mit ziemlich dürrtigem Stroma und dünnem Stiel (Abb. 1). Was in der Geschwulst am meisten ins Auge fällt, ist der besondere Bau ihres Epithels. Dieses ist einschichtig, aus hochprismatischen Zellen aufgebaut, die sich durch Kittleisten aneinanderschließen (Abb. 2, 3, 4). Die für respira-

torisches Epithel so typischen Basalzellen fehlen vollständig. Man kann bei den üblichen Färbungen 3 verschiedene Zellarten unterscheiden. Am meisten kommen protoplasmatische schmale Zellen mit basalgelagerten ovoiden, in der Richtung der Zellachse ausgestreckten Kernen vor. An ihrem Apex tragen die Zellen einen Stäbchensaum, in dem durch besondere Färbungen (Eisenhämatoxylin, Azan) die Innen- und die Außenzone der Stäbchen und ihre Basalkörnchen unterschieden werden können. Ein Flimmersaum ist nirgends im Geschwulstepithel aufzufinden. Über



Abb. 2. Fall 1. Eine mit Krypten gefüllte plumpe Zotte aus der vorhergehenden Abbildung. 100mal vergrößert. Die *Paneth'schen* Zellen schwarz (P. Z.), Becherzellen farblos (Bz.). Beginnende Kryptenknospen (K.). Azan-Färbung, Blaugrünfilter.

dem Kern sieht man ein korbartiges Netz von leeren Kanälchen oder Spalten, das ein Negativ der *Golgi*-Substanz darstellt (Abb. 4). Zwischen diesen Zellen finden sich in ziemlich regelmäßigen Abständen einzeln liegende Becherzellen, die im Gegensatz zu den vorhergehenden in ihrem apikalen, mehr oder weniger aufgeblasenen Teil eine deutliche Mucinfärbung geben (*Delafields* Hämatoxylin, Mucicarmin, *Bauersche* Reaktion, Toluidinblau, Coelestinblau usw.). Aber neben diesen lassen sich auch andersartige Körnchen enthaltende sekretorische Zellen erkennen, die meistens kleinere oder größere Gruppen bilden und deutlich die Neigung aufweisen, sich am Boden der Epithelgruben zwischen den Papillen zu lagern. Diese Zellen unterscheiden sich von den Becherzellen durch vollständiges Beibehalten ihrer Sekretkörnchen bei Formolfixierung, durch ausgesprochene Oxyphilie (mit Hämatoxylin-Eosin rot, mit *van Gieson*-Färbung gelbbraunlich) und durch schlechte oder negative Färbung mit Schleimfarben. Besonders ausgeprägt tritt der Kontrast zwischen den beiden sekretorischen Zellarten mit Azan-Färbung hervor, wobei

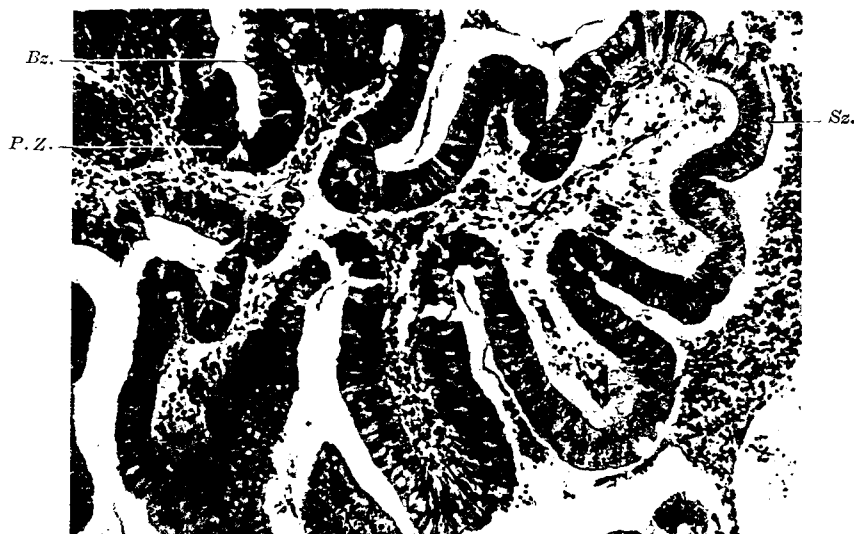


Abb. 3. Fall 1. Eine mehrfach verzweigte Zotte 120mal vergrößert. Bez. und Technik wie in Abb. 2. An den Saumzellen (Sz.) ist der Stäbchensaum zu unterscheiden.



Abb. 4. Fall 1. Geschwulstepithel 750mal vergrößert. In den Saumzellen tritt der Stäbchensaum, in allen Zellen das Golgi-Negativ besonders schön hervor. Bez. und Technik wie in der vorhergehenden Abbildung.

der Schleim der Becherzellen hellblau, die Körnchen der oxyphilen Zellen aber meistens grellrot sich färben, während das Cytoplasma sowie die Saumzellen einen grauen Ton annehmen (Abb. 2, 3, 4). Weiterhin

bestehen kleinere Unterschiede in der äußeren Form zwischen beiden sekretorischen Zellen, während die oxyphilen Zellen eher gleich dick sind, oft sogar an ihrer Basis breiter werden. Niemals zeigen sie die für Becherzellen so typischen Pfropfbildungen, ebensowenig das becherförmige Anschwellen im apikalen Teil des Zelleibs. In ihrer Basis tragen die oxyphilen Zellen stark gefärbte basophile Basallamellen, obgleich auch in differenten Saumzellen das basale Zellplasma ein ziemlich ähnliches Bild aufweisen kann.



Abb. 5, Fall 1. Die basalgekörnzten Zellen (schwarz) im Geschwulstepithel. P.Z. Panethsche Zelle. Hamperlsche Technik. Vergrößerung 550mal.

Nach dieser Schilderung schon würde es dem Leser einleuchten, daß wir es hier nicht mit einem irgendwie modifizierten respiratorischen Epithel, sondern mit einem typischen, *aus Saum-, Becher- und Panethschen Zellen bestehenden Darmepithel* zu tun haben. Noch sicherer wird die Diagnose, wenn man zu einigen Spezialfärbungen greift und auch das Vorkommen der vierten für das Darmepithel charakteristischen Zellart in der Geschwulst, die *gelben oder basalgekörnzten Zellen*, nachweisen kann (Abb. 5 und 6). Sie heben sich schon in ungefärbten Präparaten durch ihre gelbliche Eigenfarbe, die durch die sekundäre Chrombehandlung etwas stärker wird, von ihrer Umgebung ab. Schön treten sie aber durch *Hamperls Silberreaktion*¹ wie auch in geeignet differenzierter Azanfärbung vor. Auch mit den von *Clara* (1935) empfohlenen spezifischen

¹ Nach der Methode von *Masson* (*Lisons* Vorschrift 1936) wird die Schwärzung bei Goldbehandlung von bestimmten oder allen Körnchen abgeschwächt, wie *Hamperl* 1932 schon hervorgehoben hat.

Färbungen mit Molybdänhämatoxylin und mit den wässrigen, 0,1%igen Lösungen von Grublerschem Coelestinblau, Gallaminblau, Alizarincyanin und Kernechtrot war ein positives Resultat erzielbar.

Nachdem wir so die Überzeugung gewonnen haben, daß das Epithel der Geschwulst aus Darmepithel bestehe, kommt es nunmehr auf einen Vergleich zwischen der gröberen und feineren Struktur der Geschwulst mit ihrer Entsprechung in verschiedenen Darmabschnitten an, um zu entscheiden, ob es sich hier um eine Darmepithelinsel von normalem

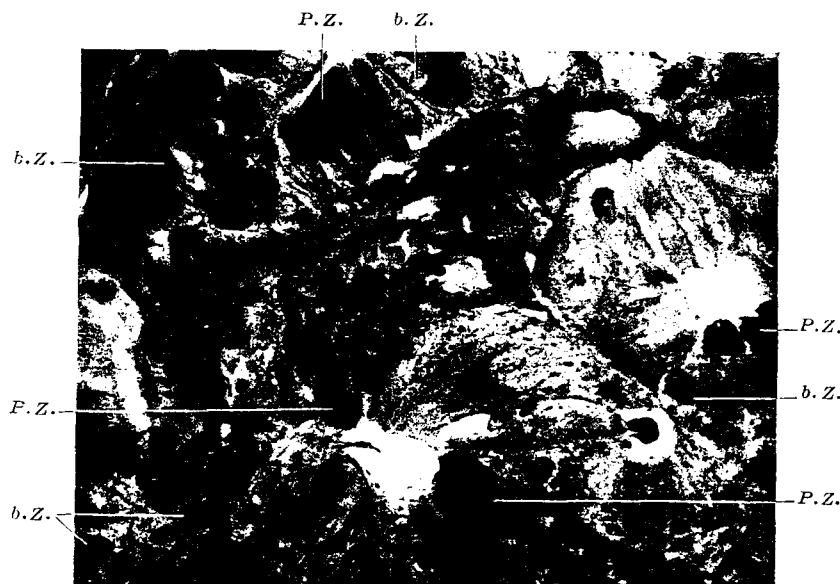


Abb. 6. Fall 1. Azan-Färbung. Eine außerordentlich dichte Anhäufung von basalgekörnten Zellen (P.Z.), deren Körnchen im Bild grau oder schwarz hervortreten. Die desgleichen schwarzen Panethschen Zellen sind alle besonders bezeichnet (P.Z.). Vergr. 450mal.

oder irgendwie abweichendem Bau oder um ein geschwulstmäßiges Wachstum des Inselepthels handelt.

Unterziehen wir unter diesem Gesichtspunkt die Architektur der Geschwulst einer nochmaligen Untersuchung, so ist eben zunächst zu prüfen, ob auch charakteristische Bausteine des Darmmesenchyms irgendwie zu entdecken sind. Und wirklich zeigen sich an den Hauptstämmen des Stielgewebes und an seinen stärkeren und breiteren Ästchen gleich unter dem Epithel zarte Züge glatter Muskelfasern, in der Längsrichtung der Papillen verlaufend (Abb. 1). In das Mesenchym der Papillen kleinster Ordnungen reichen sie nicht hin. Die Muskelfasern bilden somit eine hauptsächlich quer gestellte Lage unter den Basen der Papillen letzterer Ordnungen, d. h. daß neben dem Epithel vom Darmtypus auch eine dem Darmschlauch eigene und dem Atmungs-
weg

fremde *Lamina muscularis mucosae* sich entwickelt hat. Die *Papillen* kleinster Ordnung sind somit den Darmzotten vergleichbar, die größeren Stämme und Ästchen dagegen entsprechen Ausstülpungen von Submucosa-bindegewebe, ganz ebenso wie es bei Entstehung der *Plicae circulares* unter normaler Entwicklung und bei manchen Darmpolyphen unter pathologischen Zuständen geschieht. Daß diese Deutung richtig ist, geht aus der Untersuchung des Bindegewebes in Silberimprägnierungspräparaten nach Gömöri hervor. In den Papillen oberhalb der *Muscularis mucosae* ist dieses von retikularem Bau, nur aus Gitterfasern bestehend, zwischen den Muskelfasern und in dem Gewebe unter ihnen treten aber die für die Darmschleimhaut des Darms typischen kollagenen Faserbündel in den Vordergrund, obwohl auch retikulierte Mesenchym noch hier und da inselweise vorkommt.

Bei einem Vergleich der den kleineren Ordnungen zuzuzählenden Papillen der Darmschleimhautinsel mit den regelmäßigen Zotten im Darm zeigen sich jedoch große Unterschiede. Die Zotten steigen nicht schlank und unverzweigt mit 1—3 Krypten zwischen ihren Basen von der Schleimhaut auf. Sie sind vielmehr bis zur Spitze reichlich gefaltet oder verästelt (Abb. 3)¹, oder sie sind plump und massiv, dicht mit drüsenartigen Epithelschläuchen besetzt (Abb. 2). Dagegen hält sich die Größe der Zotten in normalen Grenzen, indem die Höhe von 0,4—1 mm, die Breite von 0,1—0,6 mm schwankt (vgl. Patzelt 1936).

Die größte Atypie findet man in der Ausbildung der Krypten. Augenscheinlich entwickeln sie sich nicht nur zwischen den Basen der Zotten, sondern an jeder beliebigen Stelle, so auch sogar an der Spitze der Zotten. So sieht man, wie die Krypten das Mesenchym an einigen Zotten ganz ausfüllen (Abb. 2). Im Zottenepithel kommen auch in reichlichem Maße kleine knospenartige Einbuchtungen, oft mit *Panethschen* Zellen vor, die offenbar Anlagen neuer Krypten darstellen (Abb. 2). Diese regelwidrige Entwicklung der Krypten dürfte auch die grundsätzliche Ursache für die erwähnten Unregelmäßigkeiten in der Form der Zotten sein. Die Krypten sind an ihren blinden Enden durch Gruppen von *Panethschen* Zellen gekennzeichnet. Einen engeren Halsteil kann man meistens nicht an den Krypten feststellen. Wie im Darm verschmälert sich auch der Stäbchensaum gegen den Boden der Krypten, nimmt eine mehr cuticulaartige Form an und verschwindet oft schließlich vollständig (Abb. 6).

In der Zellagerung sind viele Unregelmäßigkeiten in den Krypten zu sehen. So kommen die *Panethschen* Zellen nicht nur am Ende der Krypten, sondern oft auch an deren Seitenwänden, gewöhnlich in mehrere Gruppen geteilt, vor. Bisweilen treten sie im Verhältnis zum Darm besonders zahlreich auf und können lange Strecken an den Schläuchen bekleiden. So konnte ich einmal 32 ohne Unterbrechung nebeneinander

¹ Von den bekannten *Heidenhainschen* Mehrlingsbildungen der Zotten (1911 und 1940) unterscheiden sie sich völlig.

liegende Zellen zählen, die zusammen die 250 μ lange Fläche einer Krypte einnehmen (Abb. 2). Aber die *Paneth'schen* Zellen können, wenngleich seltener, auch dem Oberflächenepithel der Zotte eingelagert sein (Abb. 2 und 4). Sie können, wie in den Krypten, in Gruppen oder auch einzeln auftreten.

Die indifferenten Zellen der Krypten lassen auch Abweichungen von dem normalen Verhalten im Darm insofern erkennen, als sie bisweilen vom Boden der Krypten ausgehend teilweise oder vollständig verschleimt sein können. Jede Zelle zeigt dann in ihrem lumenseitigen Cytoplasma kleine, ziemlich gut erhaltene Körnchen, die sich mit Azan blau, mit *Bauerscher* Reaktion rot färben, während die Färbung im Gegensatz zu Becherzellen mit den metachromatischen Farben, wie Toluidinblau, Coelestinblau, Gallocyanin und Gallaminblau¹, negativ, mit Mucicarmin weniger deutlich ist. Daß diese Zellen nicht Vorstufen von Becherzellen darstellen, scheint nach meiner Meinung daraus hervorzugehen, daß bei dieser Sachlage trotz massenhaft vermehrten Vorstufen die reifen Becherzellen keine Zunahme zeigen, daß bei Entwicklung der Becherzellen im Darm immer indifferente oder Saumzellen zwischen diesen stehenbleiben (*Patzelt* 1936), was hier nicht der Fall ist, und daß die verschleimten Zellen im Gegensatz zu den Becherzellen sich ungefähr in gleichem Sekretionsstadium befinden. Ich glaube eher, daß sich hier eine Umwandlung in den Krypten vollzieht gegen pylorusdrüsenähnliche sog. *mucoide* oder „*pseudopylorische*“ Drüsen, die man als Heterotopie im Darm und Fundusteil des Magens (*Konjetzny* 1928, *Hamperl* 1928) und bisweilen auch in den drüsigen Polypen des Dünn-, aber nicht des Dickdarms (*Feyrter* 1931) antrifft. Besonders deutlich geht das aus der *Best'schen* Färbung und Molybdänhämatoxylinfärbung von *Clara* hervor, da die verschleimten Kryptenzellen sich bei diesen Methoden wie die mucoiden Zellen in den Cardia-, Pylorus- und *Brunnerschen* Drüsen sowie auf der Magenoberfläche stark färben, während die Becherzellen farblos bleiben.

Unter den anderen Bestandteilen des Kriptenepithels sind die Becherzellen sowohl an der Oberfläche der Zotten als in den Krypten ziemlich gleichmäßig verteilt, doch kommen sie an den Zottenspitzen etwas spärlich vor, und auch die Kriptenenden sind oft frei von Becherzellen. Häufig wechselt die Menge der Becherzellen in verschiedenen Teilen der Geschwulst beträchtlich. Bisweilen kommen ziemlich große Bezirke vor, in denen sie beinahe völlig fehlen. Recht schwankend ist die Verteilung der basalgekörnnten Zellen; bald treten sie sehr spärlich hervor, bald aber

¹ Bei Gallaminblau in Wasserlösung zeigt sich nur mit *Hollborn'schem* Präparat an den Becherzellen sowie an den Schleimzellen der Nasendrüsen eine metachromatische Färbung, während sie mit *Grüblerscher* Farbe ungefärbt bleiben. Gegenüber den basalgekörnnten Zellen verhalten sich die beiden Präparate umgekehrt; nur mit *Grüblerschem* Gallaminblau war eine positive Färbung zu erzielen.

in so dichten Anhäufungen (Abb. 6), wie man sie nie im normalen Darm findet. Auch diese Zellen können im Oberflächenepithel hervortreten, bevorzugen aber deutlich den Boden der Krypten.

Als besonderes Kennzeichen der Krypten gelten auch die *Mitosen*, die in normalem Darm nur in Krypten und da hauptsächlich in deren Bodenteil vorkommen. Übereinstimmend damit waren die Kernteilungen deutlich in den Krypten am zahlreichsten, doch kamen sie bisweilen auch ziemlich hoch im Zottenepithel vor. Die Zahl der Mitosen war nicht groß. In 50 Gesichtsfeldern (mit Obj. $40\times$ und Okl. $15\times$) konnte ich im ganzen 20 Teilungsfiguren finden, woraus sich also 0,4 Mitose je Gesichtsfeld ergibt. Zur Zeit der Teilung bewegt sich der Kern von der Zellbasis der Oberfläche zu, so daß sich die Mitosen von der regelmäßigen Kernreihe der Zellen deutlich abheben. Die Teilung geschieht quer zur Zellachse.

Schließlich wenden wir unsere Betrachtung nochmals dem inneren Bau der Zellen selbst zu, um zu untersuchen, ob sie sich in irgendeiner Hinsicht von den typischen Darmzellen unterscheiden und vielleicht Züge tragen, die auf eine geschwulstmäßige Entartung hinweisen. Die Höhe des Epithels wechselt zwischen $10\text{--}55\mu$ und beträgt gewöhnlich $30\text{--}45\mu$; in den Krypten ist das Epithel etwas niedriger ($20\text{--}40\mu$). Die Größe der Kerne aller Zellen zeigt keine beträchtliche Schwankungen. Die Länge der größten Kerne variiert zwischen 16 und 7μ , die Breite entsprechend zwischen 2 und $5,5\mu$. Als Beispiele für die größten Kerne seien folgende Zahlen erwähnt: $16\times 2\mu$, $12,5\times 3\mu$ und $9\times 5,5\mu$.

In den Kernen kommen wie im Darm viele Nukleolen (1—6) vor. Mit der *Hamperlschen* Silbermethode (24 Stunden Silberbehandlung), besonders bei etwas überflüssigem Zusatz von Ammoniak in der angewandten *Fontanaschen* Lösung, kann man in jedem Nukleolus in einer helleren Grundsubstanz mehrere kleine schwarze Körnchen, die „Nukleolini“, unterscheiden, die *Carleton* (1920) mit *Cajalscher* Silbermethode für *Golgi*-Substanz und mit Eisenhämatoxylin nach *Champy*-Fixierung in Darmzellen von Katze und Frosch beschrieben hat. Ich habe solche 1935 an respiratorischer Schleimhaut und in ihren Drüsen mit *Bendascher* Krystallviolettfärbung nach *Champy*-Fixierung sowie 1939 in den Zellen der großen Unterzungendrüse der Katze mit der Färbung von *Nassonov-Kull* gefunden. Schon früher hatten *Ciaccio* und *Scaglioni* (1913) die Nukleolini im Plexus chorioideus und *Chaves* (1918) im Pankreas beschrieben. Nach *Carleton* sind sie auch bei den Eizellen beobachtet worden. Wenn in meinen früheren Objekten nur wenige und auch nach *Carleton* in Darmzellen nur 1—2 und selten bis 5 Nukleolini in einem Nukleolus vorkamen, konnte ich in diesem Geschwulstepithel oft bis 8 Körnchen in einem Nukleolus zählen. Auch in den Bindegewebszellen kommen diese Bildungen vor, allerdings wie in der umgebenden respiratorischen Schleimhaut in bedeutend geringer Zahl. Auch ist die Zahl der

Nukleolen in letzteren Objekten nicht so groß wie im Darm. *Die Nukleolinen stellen also*, wie ich schon 1939 vermutet habe, *einen allgemein vorkommenden Bestandteil der Nukleolen dar*, dem man aber nur sehr wenig Beachtung geschenkt hat. Der in der Zahl der Nukleolen und Nukleolinen bestehende quantitative Unterschied zwischen Darm- und respiratorischem Epithel ist so groß, daß man sie schon im Nukleolenbild leicht voneinander trennen kann.

Die Höhe des Stäbchensaumes der *Saumzellen* (Abb. 3, 4) schwankt zwischen 1,5 und 0,5 μ . Am dicksten ist der Saum an der Zottenoberfläche. Wie im Darm färbt er sich oft mit *Bestschem* Carmin und *Bauerscher* Reaktion, auch nach Speichelbehandlung sowie mit Mucicarmin und metachromatischen Farben (Coelestinblau, Gallaminblau), doch beschränkt sich die Färbung auf den oberflächlichen Teil des Stäbchensaumes. Eine ähnliche Beobachtung hat *Feyrter* (1931) an Darmpolypen gemacht. Im Cytoplasma der Saumzellen lassen sich regelmäßig 4 Zonen unterscheiden. Unter dem Stäbchensaum sieht man eine homogene Zone, die in ein dunkleres Gebiet mit dicht gedrängten Mitochondrien übergeht. Unter diesem folgt dann ein hellerer supranukleärer Bezirk, der hauptsächlich durch das netzförmige Negativ der *Golgi*-Substanz bedingt ist. Die Basis der Zelle mit ihren Mitochondrien nimmt wieder eine dunklere Farbe an. Überraschend ist das Vorkommen von *Glykogen* in den Saumzellen, das trotz der Formolfixierung wenigstens im peripheren Teil des Schnittes erhalten ist. Es tritt besonders in der Spitze der Zotten in Form unregelmäßiger Körnchen oder klumpiger Massen auf, die mit *Bauerscher* Reaktion sowie *Bestschem* Carmin sich stark rot färben, nach Speichelbehandlung aber völlig farblos bleiben. Das Glykogen scheint mehr den Zellapex vorzuziehen, kommt jedoch auch in der Zellbasis vor, doch beruht seine Lokalisation in hohem Maße auf der Richtung des eindringenden Fixierungsstromes. Im Darm findet man nur während der fetalen Entwicklung physiologisch Glykogenspeicherung (*Patzelt*).

Die *Becherzellen* sind den im Darm vorkommenden durchaus ähnlich. Dagegen unterscheiden sie sich von den Becherzellen der die Geschwulst umgebenden respiratorischen Schleimhaut durch die etwas mehr ins Rote fallende Metachromasie (z. B. mit Coelestinblau). Bei Toluidinblau kommt dazu ein Unterschied in der Haltbarkeit der Metachromasie. So behalten die Schleimzellen des respiratorischen Epithels ähnlich wie die Mastzellenkörnchen, in Glycerin eingeschlossen, noch etwas von ihrer Farbe, während die Becherzellen der Geschwulst völlig ausbleichen, wie es in Kanadabalsam bei den beiden Zellarten geschieht (vgl. *Järvi* und *Teir* 1940). Auch die Becherzellen weisen oft, wie die *Panethschen* Zellen, ein supranukleär gelegenes *Golgi*-Negativ auf. In weniger gefüllten Zellen sieht man, wie die Sekretkörnchen auf 2 Gruppen, eine apikale und eine in der *Golgi*-Zone untergebrachte, verteilt ist, was mit den auch von Verfasser schon bei vielen Zellarten gemachten Beobachtungen über die Entstehung der Sekretkörnchen in der *Golgi*-Substanz im Einklang steht (*Järvi* 1939 und 1940).

In den *Panethschen* Zellen wechselt die Körnchengröße bis zu 2 μ , und die Körnchen nehmen mit Azan meistens eine rote Färbung an. Doch sieht man einzelne

Zellen, in denen neben den roten auch dunkelviolette (eigentlich dunkelblaue mit rotem Zentrum) oder blaue Körnchen vorkommen oder sogar alle Körnchen diese Färbung aufweisen. Mit metachromatischen Farben bleiben die Körnchen immer farblos, ebenso wie mit Mucicarmin, das höchstens zwischen den Körnchen eine leichte Färbung bewirken konnte. Daneben gehen die *Panethschen* Zellen zum Teil eine deutliche, aber schwache Färbung mit der *Bauerschen* Reaktion, sei es mit oder ohne Speichelprobe. Diese kann alle Körnchen der Zelle oder nur einen Teil derselben betreffen. Oft ist auch hier die Reaktion auf die periphere Circumferenz der Körnchen oder sogar wie bei Mucicarmin auf die Zwischensubstanz beschränkt. Eine ähnliche Beobachtung — eine positive Mucicarmin- und *Bauersche* Färbung der Körnchenzweischensubstanz — machten *Hintzsche* und *Anderegg* (1938) in normalem Mäusedarm, während die *Panethschen* Zellen bei der Ratte und beim Meerschweinchen sich gegenüber denselben Methoden negativ verhielten. Sichere Übergangsformen von den *Panethschen* zu Becherzellen konnte ich nicht auffinden. Die gelegentliche Färbung der *Panethschen* Zellen mit Mucifarben zeigt, daß ihr Sekret wahrscheinlich glykoproteidhaltig ist und daß sie nicht zu den rein albuminösen Drüsenzellen gehören, sondern der sog. amphoteren Gruppe zuzuzählen sind (vgl. *Patzelt*).

Auch die *basalgekörnnten Zellen* (Abb. 5, 6) scheinen den im Darm vorkommenden durchaus ähnlich zu sein. Sie sitzen gewöhnlich mit breiter Basis der Basalmembran an und haben einen keilförmigen Zelleib. Sie können auch mitunter bis an die Oberfläche reichen. Gelegentlich scheinen sie mehr rundlich zwischen den Saumzellen stecken zu bleiben, ohne entweder mit der Basalmembran oder mit dem Lumen in Verbindung zu treten. Die winzigen Körnchen, die gewöhnlich nur unterhalb des Kernes liegen, können diesen dann von allen Seiten umgeben. Die Flachschnitte zeigen, daß die Zellen auch verästelt sein und längs der Basalmembran verlaufen können, wie besonders *Hamperl* (1927) gezeigt hat. Im Bindegewebe waren keine mit Silber schwärzbaren Zellen in der Geschwulst zu finden, dagegen kamen in der respiratorischen Schleimhaut einige geschwärtzte, aber grobkörnige mesenchymale Pigmentzellen vor. Auch in den Epithelzellen dieser Schleimhaut liegende Pigmentgranula konnten zum Teil mitreagieren. Schon bei Anwendung der Silbermethode waren beträchtliche Unterschiede im Schwärzungsgrad der Körnchen zwischen einzelnen Zellen zu erkennen. Bei anderen Methoden tritt dasselbe als Farbwechsel hervor. So konnte man mit Azan neben den gewöhnlichen, gelbe Körnchen enthaltenden Zellen solche mit nur roten oder sogar graublauen und ungefärbten Körnchen finden. Mit den von *Clara* (1935) empfohlenen Farben stimmte die erzielte Farbnuance nicht völlig mit den von ihm erwähnten Farbtönen bei Meerschweinchendarm überein, waren jedoch von der Färbung anderer Strukturen abweichend. So wechselte die Farbe mit Coelestinblau (Färbungszeit 5 Stunden) von Schwarzblau und Dunkelblau bis Bläulichgrau, mit Gallaminblau (5 Stunden) von Schwarzblau bis Rotviolett, mit Alizarincyanin (24 Stunden) wiederum von Dunkelblau bis Grau oder blieben die Körnchen völlig farblos. Auch mit Kernechtrot (24 Stunden) nehmen die Körnchen in einigen Zellen die rote Farbe des Cytoplasmas an, während sie sich in anderen Zellen von schwarz oder schmutziggiolett bis rotbraun färbten. Nur mit Galloeyanin erhielt ich keine spezifische Färbung der basalgekörnnten Zellen, entgegen der Erfahrung von *Clara*.

Der Bau des *Mesenchyms* an der Darmschleimhautinsel, das unter stetiger Wechselwirkung mit der fremden Umgebung der Nasenschleimhaut steht, mag von besonderem Interesse sein. Wir hatten bereits oben durch das Auffinden einer Muscularis mucosae die Retikulinfasern enthaltende Lamina propria von der mehr kollagenen Submucosa unterscheiden gelernt. Die Fasern der Propria bildeten ein sehr lockeres Netz,

das in der Mitte der Zotten um die Blutcapillaren ein dichteres membranartiges Geflecht bildet, ebenso wie es sich gegen das Epithel zur Basalmembran verdichtet. Dies ist gegenüber respiratorischem Epithel eine sehr dünne, deutlich dem Bindegewebe zukommende Struktur, die oft künstlich von den Zellbasen getrennt wird. Die weiten Maschen des Retikulums sind mit Wanderzellen angefüllt, in denen die verschieden weit entwickelten Plasmazellen im Vordergrund stehen, während Lymphocyten ziemlich selten zu sehen sind. Follikelartige Anhäufungen von Lymphocyten kommen gar nicht vor. Dagegen sind neutrophile Granulocyten oft sehr reichlich, besonders in Blutgefäßen zu sehen. Man erkennt ihre Wanderung durch das Epithel, und im Sekret um die Zotten sind sie in großer Menge zu unterscheiden. Nur ganz selten sieht man andere durch das Epithel gebohrte Zellformen. Neben den neutrophilen kommen auch eosinophile Granulocyten, wie im Darm, ziemlich reichlich vor. Merkwürdigerweise fehlen aber die im Darm so häufigen Mastzellen im Bereich der Geschwulst völlig, während sie in der umgebenden respiratorischen Schleimhaut in gewöhnlicher Zahl hervortreten. Bisweilen zeigen sich noch *Russelsche* Zellen und einige Male auch grobgranulierte, ungewöhnlich große Granulocyten mit rundem Kern und beibehaltenem einheitlichem *Golgi*-Negativ daneben, Gebilde, die vielleicht unreife Formen der in der Darmschleimhaut sich entwickelnden Granulocyten darstellen. Neben den Wanderzellen kommen natürlich auch Retikulumzellen vor. In beiden Zellarten sowie in den Endothelzellen lassen sich bisweilen Kernteilungsfiguren beobachten.

Die Muskelfasern der Muscularis mucosa sind ziemlich klein (70 bis 80 μ lang), und in ihnen sind Muskelfibrillen sowie Anastomosen, von Zelle zu Zelle laufend, wahrzunehmen. Bisweilen erstrecken sich einige Muskelfasern auch in das Zottengerüst, was beim Darm ein Normalbefund ist.

In der Submucosa kommen schon größere Gefäße vor. Neben den dichten kollagenen Faserbündeln erscheinen in ihr auch Inseln von retikulärem Bau mit dem oben erwähnten Zellinhalt. Das Bindegewebe gibt mit Toluidinblau im allgemeinen keine metachromatische Färbung, mit *Bauerscher* Reaktion zeigt es jedoch eine schwache Rötung. Doch trifft man bisweilen gallertartig verändertes Mesenchym mit deutlich metachromatischer Färbung an.

Es ist klar, daß die reichlichen Granulocyten sowie wahrscheinlich auch größtenteils die Plasmazellen auf eine Entzündung des Tumors zurückzuführen sind. Zeigt sich doch in der Umgebung der Zotten schleimig fibrinöser Eiter, in dem zahlreiche Bakterien auftreten. Bisweilen sind Zotten anzutreffen, an deren Spitzen ein subepitheliales, mit entzündlichem Exsudat gefülltes Bläschen entstanden ist, oder diese Bläschen sind geplatzt, und aus der des Epithels beraubten Spitze quillt Fibrin hervor (Spitzenerosionen von Darm und Magen). Trotz

dieser Entzündung ist der übereinstimmende Bau des Mesenchyms der Geschwulst auch in den Wanderzellen mit dem der Darmwand zu erkennen. Weil diese also schon zum Normalbild der Darmschleimhaut gehören, kann ihrem reichlichen Vorkommen im Mesenchym bei Schätzung der Malignität von Tumoren dieser Art keine Beweiskraft zugesprochen werden, was ja in diesem Fall auch wegen der ausgesprochenen bakteriellen Entzündung gar nicht in Frage kommt.

Oben haben wir somit gesehen, wie man in zahlreichen Einzelheiten immer wieder eine völlige oder fast völlige Übereinstimmung zwischen Geschwulstgewebe und Darm findet. *Eigentlich sind die Unregelmäßigkeiten in Bau und Gruppierung der Zotten und Krypten sowie die Andeutungen zur Bildung von „pseudopylorischen Drüsen“ die einzigen Abweichungen, die die Geschwulst von einer reinen heterotopischen Darmschleimhautinsel abtrennen. Gewissermaßen gehört hierher auch das Vorkommen von Glykogen im Epithel. Es könnte hier aber auch vielleicht von einer mißbildeten Heterotopie die Rede sein. Aus der makroskopischen Größe sowie aus dem klinischen Verlauf läßt sich jedoch schon auf das geschwulstmäßige Wachstum des Tumors schließen, der somit als ein papilläres Adenom zu betrachten ist¹.* Dagegen scheint die Zahl der Mitosen ungefähr dem normalen Bild im Darm zu entsprechen. Hinweise auf ein bösartiges Wachstum haben wir nicht gefunden.

Fall 2. Von diesem Fall stand nur ein Präparat zur Verfügung, mit der Aufschrift „Adenocarcinom aus der Siebbeingegend“ versehen. Klinische Daten über diesen Fall der aus rhinologischer Privatpraxis vom Jahre 1913 stammte, waren nicht leider zu erhalten.

Schon bei Lupenvergrößerung (Abb. 7) erkennt man die auffallende Übereinstimmung der Geschwulst mit der Darmschleimhaut. Man sieht mehrere axial geschnittene Bindegewebsfalten, denen sich regelmäßige, ungefähr gleich lange Zotten allseitig anschließen. Bei starken Vergrößerungen ist festzustellen, wie wieder *glatte Muskelfasern* quer unter den Zottenbasen verlaufen und so die Zotten und Krypten enthaltende Schleimhaut von dem einheitlichen Submucosamesenchym trennen. Wir haben hier also eine auffallende Ähnlichkeit mit den Querschnitten von Plicae circulares in Dünndarm vor uns, obwohl hier die Bildungen wahrscheinlich nicht Falten, sondern fingerförmige Papillen sind. Auch die Länge (bis 10 mm) und Dicke (2—3 mm) der Bildungen sind den entsprechenden Massen der Plicae circulares vergleichbar. Die *Zotten* haben eine dem Darm entsprechende Größe, oder können sogar etwas länger sein (0,5—1,5, gelegentlich bis 2 mm). Auch ihre Form ist im allgemeinen typisch, einfach fingerförmig (Abb. 8), obwohl auch gelegentlich Verzweigungen an ihnen vorkommen können. Zwischen den Zottenbasen liegen deutliche *Kryptenbildungen*, die durch Einschnürung am Halsteil und durch die für den Dünndarm typische Form und Größe gekennzeichnet sind. Doch treten gerade bei diesen Krypten gewisse Unregelmäßigkeiten hervor, durch die sie sich deutlich vom normalen Darm unterscheiden. Sie können verzweigt sein, und in ihnen kommen oft mehrere Knospen von *Panethschen* Zellen vor. Die *Panethschen* Zellen sind nicht nur auf die Krypten beschränkt, sondern auch am Oberflächen-

¹ Unter Benutzung von *Tönnesens* Einteilung der Darmpolypen (1931): 1. Drüsenpolypen (Adenome), 2. Oberflächenpolypen (villose Polypen), 3. Kombinationsformen (Adenopapilloma, Adenoma villosum).

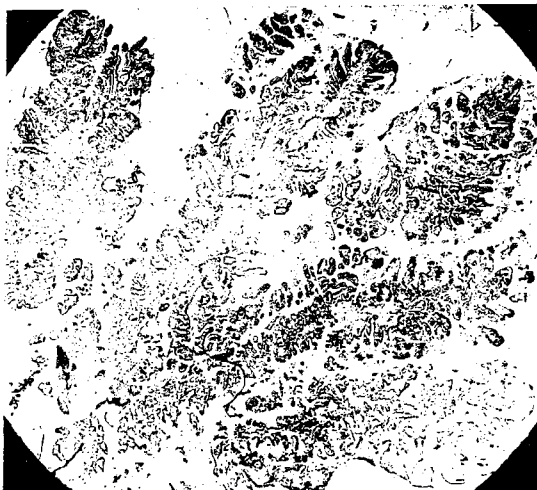


Abb. 7. Fall 2. Geschwulstpapillen, die den Querschnitten der Plicae circulares im Darm gleichen. Vergr. 5mal.

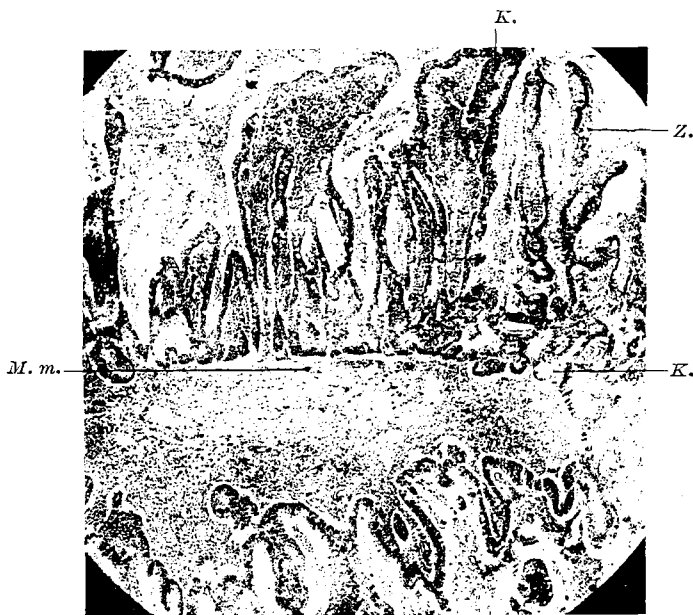


Abb. 8. Fall 2. Eine Papillenspitze aus der vorhergehenden Abbildung. 27mal vergrößert. Fast kein Unterschied gegen Dünndarm. Z. Zotte, K. Krypta, M. m. Muscularis mucosae. Hämatox.-Eosin.

epithel der Zotten anzutreffen. Aber ganz ähnlich wie im vorgehenden Fall kommen die Krypten nicht nur zwischen den Zotten sondern an beliebiger Stelle, oft sogar an ihrer Spitze vor. Sie dringen in das Zottenmesenchym ein und tragen auch dann

regelmäßig mindestens an ihrem Ende eine Gruppe von *Panethschen* Zellen. Doch treten diese „Kryptenheterotopien“ nicht in gleicher Ausdehnung wie im vorgehenden Fall hervor, so daß die Zotten hier noch ihre typische Form beibehalten haben. Auch fehlen hier größere Anhäufungen von *Panethschen* Zellen.

Das *Epithel* ist 20—50 μ hoch und wie im vorigen Fall dem Darmepithel durchaus ähnlich. Es besteht somit aus *Saum-, Becher-, Panethschen* sowie *basalgekörrnten Zellen*, die ungefähr in normalen Verhältnissen vorkommen. Die letzteren Zellen können stellenweise noch zahlreicher als in Fall 1 auftreten, und sie bevorzugen wie im Darm die Krypten. In den Krypten ist der Stäbchensaum weniger auffallend oder völlig fehlend. Die *Kerne* sind ziemlich gleich groß, regelmäßig, doch scheinen sie hier etwas größere Maße erreichen zu können als in Fall 1. Als Beispiele für die größten Kerne seien folgende Zahlen erwähnt: $18 \times 5,4 \mu$, $14,5 \times 5,5 \mu$, $12,5 \times 9 \mu$, $11 \times 9 \mu$. Die *Mitosenzahl*, nach 50 Gesichtsfeldern berechnet, war 0,6 je Gesichtsfeld. Die Kernteilungen kamen vorzugsweise in den Krypten und im Basalteil der Zotten vor.

Das *Mesenchym* ist ähnlich wie im vorgehenden Fall gebaut. In den Zotten ist es hauptsächlich mit Plasmazellen und neutrophilen Granulocyten infiltriert. Ziemlich zahlreich kommen ferner eosinophile Zellen vor, darunter auch sehr unreife Formen mit rundem Kern, was für ihre lokale Entstehung, wie beim Darm, spricht. *Russelsche* Zellen treten ziemlich reichlich auf. Kollagenem Bindegewebe begegnet man erst in der Submucosa, in der auch die größeren Gefäße verlaufen. An einigen Stellen fehlt die Muskelschicht der Schleimhaut. Auch diese Geschwulst ist stark entzündet. An vielen Zotten erblickt man Spitzenerosionen mit Fibrinausscheidung. Granulocyten sind im umgehenden Nasensekret reichlich vorhanden.

Es handelt sich also hier um einen Fall von Darmschleimhautheterotopie, deren Struktur der normalen Dünndarmschleimhaut noch stärker ähnelt als im vorgehenden Fall. Doch kommt auch hier die atypische Entwicklung der Krypten aus Zottenepithel vor, was zusammen mit der Größe und dem makroskopischen Aussehen des Probestückes vielleicht berechtigt, sie als eine polypöse Geschwulst von adeno-papillärem Typus zu deuten. Leider fehlten alle klinischen Angaben, die für die Klärung der Wachstumsart und die weitere Entwicklung des Tumors notwendig gewesen wären. Bei dem untersuchten Stadium ließ sich kein Anzeichen einer malignen Entartung der Geschwulst auffinden.

Fall 3. Der Fall ist früher im Jahre 1926 von Prof. *Saxén* veröffentlicht worden (Fall Nr. 7). 41jähriger Kaufmann. Am 25. 10. 12 wurde er in die Oto-Laryngologische Universitätsklinik zu Helsinki aufgenommen (Journ.-Nr. 279). Seit 3 Jahren Lues, die mit Kalomel und später mit Salvarsan behandelt wurde. Während des letzten Jahres ist die linke Nase verstopft gewesen. Im August und September wurden poliklinisch „Polypen“ aus der Nase entfernt. Bei der Untersuchung wird eine Geschwulst im oberen hinteren Teil der Nasenhöhle vermutet, bei der ausgeführten Operation (Trepanatio cellul. ethmoid. l. sin. a. m. *Moure*, Conchotomia media) konnte eine solche jedoch nicht festgestellt werden. Die Siebbeinzellen enthielten etwas Eiter, und die Schleimhaut war verdickt. In den Kieferhöhlen wurde kein Eiter gefunden. Diagnose: Ethmoiditis l. sin.

Vom 11. 8. 13 bis 26. 9. 13 wurde der Patient wieder in der Klinik behandelt. Nach der obengenannten Operation hatte die Nase sich bald wieder verstopft. Oft hatte er Blutungen aus dem linken Nasengang gehabt, aus dem sich kleine Gewebestücke losgelöst hatten. Bei der Untersuchung war das Allgemeinbefinden gut, Wa.R. +. In der Siebbeingegend wurde eine fingerspitzengroße, hellrote, lobierte, weiche,

sehr leicht blutende Geschwulst gefunden, von der sich beim Berühren kleine Fragmente ablösten. Die Geschwulst schien sich aufwärts bis zum Ductus nasofrontalis fortzusetzen, und durch die Choanenöffnung sah man bei hinterer Rhinoskopie, wie sich die Geschwulst zwischen dem Septum und dem hinteren Ende der mittleren Muschel als kleinfingergroßer Knoten vorschob. In den Stirn- und Kieferhöhlen befand sich Eiter. Auf Grund des mikroskopisch untersuchten Probestückes wurde die Diagnose: Adenocarcinoma reg. ethmoid. l. sin. gestellt. Bei ausgeführter Operation (Op. radic. a. m. *Luc-Caldwell* l. amb.) konnte in den Kieferhöhlen kein Tumor festgestellt werden. Gleichzeitig wurde das Geschwulstgewebe aus der Nase durch die Operationsnarbe vom vorgehenden Jahre entfernt. Nach $\frac{1}{2}$ Jahre fangen die Nasenblutungen wieder an und auch Geschwulststücke lösten sich spontan ab. Das Geschwulstgewebe wurde mehrere Male poliklinisch entfernt. Vom 10. 5. bis 30. 5. 17 wurde er wieder in der Klinik behandelt. Er war durch leichte Schmerzen an Stirn und Nasenwurzel belastigt worden. An der Stelle der weggeräumten mittleren Muschel fand man körnige fingerspitzen große leichtblutende Geschwulstmassen, die entfernt wurden. Nach 2 Monaten war die Geschwulst wieder rezidiert. Weitere intranasale Entfernungsversuche erfolgten noch am 29. 11. 17 sowie 26. 6. 18. Durch hintere Rhinoskopie sieht man jedoch, daß sich die Geschwulst bis zur Grenze des Nasenrachens ausgebreitet hat.

Im Sommer 1919 erschien am linken Augenwinkel eine allmählich zunehmende Anschwellung. Während der Behandlung in der Klinik vom 23. 3. bis 7. 4. 20 wurde das Allgemeinbefinden als gut festgestellt. An der Nasenwurzel mehr nach links sah man eine an ihre Unterlage fixierte, feste, an der Oberfläche glatte, haselnußgroße Geschwulst, auf der die Haut beweglich war. Bei der am 27. 3. ausgeführten Operation (Exstirpatio tumoris a. m. *Preysing*) fand man, wie die Geschwulst ein 0,5 cm großes Loch in der Mittellinie durch die Nasenbeine gefressen hatte und unter die Haut gewachsen war. Die oberen Teile der linken Nasenhöhle waren mit Geschwulstmassen ausgefüllt. Außerdem befand sich Geschwulstgewebe tief zwischen den Schleimhautblättern des Septums. Das gesamte makroskopisch sichtbare Geschwulstgewebe wurde entfernt.

Vom 1. 7. bis 6. 9. 20 stand der Patient zum letztenmal in der Klinik in Behandlung. Seit ein paar Wochen hatte er wieder Schmerzen in der Stirn und Nasenbluten. Bei der Untersuchung war am Allgemeinbefinden nichts zu bemerken. Die Stirn war auf der linken Seite gegen Druck empfindlich. Bei der Operation am 6. 7. fand man in der Gegend der linken Siebplatte in der Keilbeinhöhle und in der linken Stirnhöhle eine leicht blutende Geschwulstmasse, die zusammen mit der umgebenden gesund aussehenden Schleimhaut in großer Ausdehnung entfernt wurde. An die Operation schloß man Röntgenbehandlung an. Schon am 3. 8. war aber Geschwulstgewebe in der linken Infraorbitalgegend unter der Haut festzustellen. Es wurde noch ein erfolgloser Versuch gemacht, dieses Gewebe, das in direkter Verbindung mit der Nasenhöhlengeschwulst stand, operativ zu beseitigen. Auch gegen energische Röntgenbestrahlung war die Geschwulst widerstandsfähig. Sie hatte sich bald wieder neugebildet und breitete sich weiter aus. Der Patient litt an heftigen Kopfschmerzen. Er wurde als unheilbar entlassen und starb im Frühjahr 1921 an Nasenkrebs.

Mikroskopische Proben standen mir aus den Jahren 1913, 1917 sowie 4 Stücke aus dem Jahre 1920 zur Verfügung. In den Präparaten von 1913 erkennt man Geschwulstgewebe, dessen Bau normaler Darmschleimhaut ziemlich fernsteht. Bei schwachen Vergrößerungen sieht man aus einer massiveren Unterlage reichlich schlanke, mehr oder weniger unregelmäßig verästelte Papillen emporsteigen, die eine Höhe bis zu 3,5 und eine Dicke bis zu $\frac{1}{2}$ mm erreichen, aber auch sehr kurz sein können. Wenn man jedoch das Epithel, das einfach und hochprismatisch ist, näher betrachtet, ist mühelos zu erkennen, daß es aus *Saum-*, *Becher-*

und *Panethschen Zellen* aufgebaut ist, und bei Anwendung der *Hamperlschen Silbermethode* können in ihm auch einzelne *basalgekörmte Zellen* hervortreten. Unter den Papillen in der bindegewebigen Unterlage findet man schließlich gegen Papillenachse querlaufende glatte Muskelzüge, die also eine die Geschwulstschleimhaut begrenzende *Muscularis mucosae* bilden. Wir haben es somit hier unwiderleglich mit einer Darmschleimhautgeschwulst zu tun, und die unregelmäßigen Papillen mögen den Darmzotten entsprechen, wofür auch der retikuläre Bau ihres Mesenchyms spricht, während die kollagenen Fasern nur unter der Schleimhautmuskelschicht vorkommen. Die *Krypten* scheinen aber an vielen Stellen beinahe völlig zu fehlen. Doch sieht man bei genauerer Betrachtung im

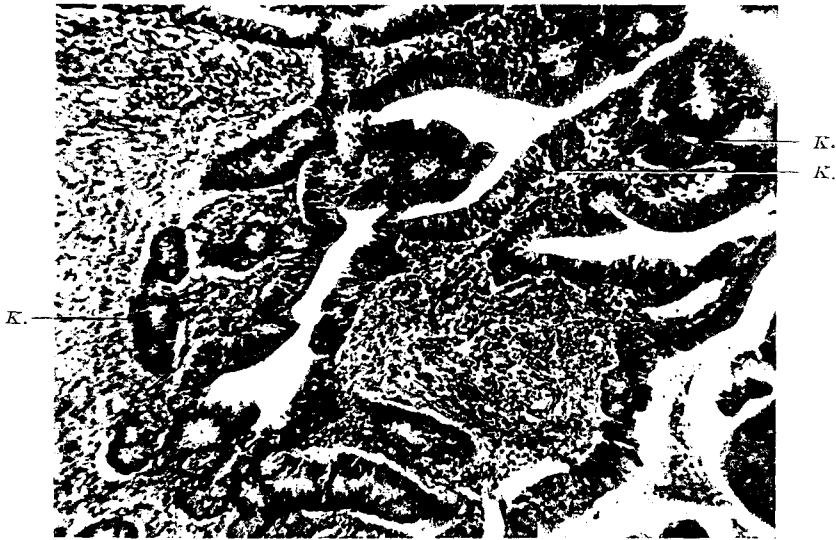


Abb. 9. Fall 3. J. 1917. An unregelmäßigen Papillen sieht man an beliebigen Stellen vom Epithel knospenförmige Krypten (K.) ausgehen, die *Panethsche Zellen* enthalten. Hämatox.-van Gieson. Vergr. 110mal.

Epithel oft sogar dicht nebeneinander kleine knospenartige Einstülpungen oder nur knotenförmige Verdickungen mit zwiebelartiger Lagerung der Epithelzellen. Das basale Ende der Knospen oder der Kern der Zwiebel wird gewöhnlich von einigen *Panethschen Zellen* gebildet. Diese rudimentären oder im Anfang ihres Wachstums stehenden Krypten (endoeitheliale Drüsen) können an jeder beliebigen Stelle gelagert sein — sowohl an der Spitze der Papillen als im Oberflächenepithel der Unterlage (Abb. 9). Neben solchen kommen aber Gebiete vor, die mehr der Abb. 3 des ersten Falles insofern gleichen, als die Enden der Vertiefungen zwischen den reichlich verästelten Zotten jedesmal aus einer oder mehreren *Panethschen Zellen* bestehen.

Das *Epithel* ist dem in den vorgehenden Fällen wahrgenommenen ziemlich ähnlich. Die Höhe wechselt von 15—50 μ , meistens liegt sie zwischen 30 und 45 μ . Der Stäbchensaum tritt oft auch in den Krypten sehr deutlich hervor und kann eine Höhe von 2 μ erreichen. Er färbt sich ziemlich kräftig mit *Bestschem Carmin*, *Bauerscher Reaktion* und mit anderen Schleimfarben. Dagegen ist das Plasma der Zellen stellenweise weniger deutlich in die bekannten 4 Zonen differenziert, entbehrt oft eines deutlichen *Golgi-Negatives* und sieht etwas dürriger und

dunkler aus. In noch beträchtlicherer Menge als in Fall 1 finden *Glykogenablagerungen* in den Zellen statt. Auch die Kerne scheinen oft dichter einander anzuliegen als in den Fällen 1 und 2, und sie zeigen eine Neigung, sich in mehrere Reihen zu ordnen. Die *Größe der Kerne* scheint doch ziemlich konstant zu sein; die Länge der größten Kerne wechselt von $16-9\ \mu$, während die entsprechende Breite zwischen $2,5$ und $5,5\ \mu$ schwankt, also zwischen denselben Grenzen wie im ersten Fall. Es seien noch folgende Beispiele größter Kerne erwähnt: $16 \times 2,5\ \mu$, $12,5 \times 3,5\ \mu$, $11,5 \times 4,5\ \mu$ und $10 \times 5,5\ \mu$. Mit *Hamperscher Silbermethode* lassen sich oft auch hier die vielen Nukleolen des Darmepithels sehr schön zum Vorschein bringen, und merkwürdigerweise kommen die *Nukleolinen* noch zahlreicher in den Nukleolen vor als im ersten Fall — sogar bis 16 Körnchen konnte ich einige Male zählen. Fast ebenso reichlich können die Nukleolinen bisweilen in den Nukleolen des Mesenchymkernes auftreten, doch ist die Gesamtzahl der Nukleolen in diesen Zellen stets geringer. An *Kernteilungsfiguren*, die ziemlich gleichmäßig verteilt sind, jedoch selten an den Zottenspitzen vorkommen und oberflächlicher von der Kernreihe im Epithel gelegen sind, wurden 0,8 je Gesichtsfeld gezählt, also etwas mehr als in den vorhergehenden Fällen.

Zwischen den Saumzellen finden sich in ziemlich regelmäßigen Abständen die *Becherzellen*, die sich in Form und Färbung ganz wie in Fall 1 verhalten, bisweilen aber sehr spärlich auftreten. Sie scheinen, wie *Patzelt* hervorhebt, immer einzeln von den Saumzellen umgeben gelegen zu sein. Bisweilen sind jedoch kleine, ganz begrenzte einheitliche Bezirke zu beobachten, in denen alle Zellen in ihrem apikalen Plasma und oft auch im *Golgi-Feld* winzige, sich mit Azan blau färbende Körnchen enthalten. Auch mit *Bauerscher Reaktion* geben die Körnchen eine deutlich positive Färbung, bisweilen auch mit Mucicarmin, während mit metachromatischen Schleimfärbungen solche nicht nachweisbar waren. Diese Zellen können um die *P. nethschen* Zellen am Kryptenboden vorkommen, einmal habe ich sie aber auch an der Oberfläche einer Zotte gefunden. Meistens läßt sich in solchen Zellen kein deutlicher Stäbchensaum feststellen, bisweilen tritt ein solcher aber doch in voller Ausbildung hervor. Es findet also eine *Verschleimung der Saumzellen* statt, aber nicht, wie man angenommen hat (vgl. *Patzelt*) zu Becherzellen, sondern zu Schleimzellen besonderer Art, die den Zellen der Pylorus- und *Brunnerschen* Drüsen weitgehend ähneln. Diese „pseudopylorische“ Veränderung der Zellen kommt aber hier in noch bescheidenerem Maße als in Fall 1 vor. Mit diesem Befund möchte ich eine Umwandlung von Saumzellen zu Becherzellen und umgekehrt nicht ablehnen.

Die *Panethschen Zellen* zeigen dieselbe Struktur wie in den Fällen 1 und 2. Sie treten in Gruppen vor oder liegen auch einzeln, größere Anhäufungen sieht man im allgemeinen nicht. Bei *Bauerscher Reaktion* geben die Zellen vom ersten Fall gewissermaßen abweichend nur selten eine sehr leichte Färbung. Ungefähr gleichsinnig war das Resultat mit Mucicarmin, während mit metachromatischen Farben kein Effekt erzielbar war. Mit Azan färbten sich die Körnchen fast ausschließlich rot.

Die *basalgekörrnten Zellen* schließlich kommen recht spärlich und nur stellenweise vor und sind im allgemeinen ziemlich klein und unbedeutend.

Auch der *Bindegewebe* der Geschwulst ist dem der vorgehenden Fälle ähnlich. Die Wanderzellen bestehen hauptsächlich aus Plasmazellen. Auch die neutrophilen Granuloeyten sind reichlich, und ihre Wanderung durch das Epithel findet in großer Ausdehnung statt. In der Minderzahl kommen Lymphocyten, *Russelsche Zellen* und eosinophile Granuloeyten, letztere hier merkwürdigerweise hauptsächlich nur in der Submucosa vor. Wie in Fall 1 sind auch hier die Mastzellen völlig fehlend. Auch im Bindegewebe treten Mitosen auf, und zwar zahlreicher als in den ersten Fällen. Die kollagenen Fasern in der Muscularis mucosae und Submucosa geben eine leichte Färbung mit *Bauerscher Reaktion*, aber nur selten und stellenweise Metachromasie mit Toluidinblau. Bisweilen strecken sich die Muskelfasern auch tiefer in das Zottenretikulum hinein.

Das Probestück von 1917 und eines von 1920 zeigen einen dem eben geschilderten ganz ähnlichen Bau. In Präparaten von 1917 tritt allerdings eine Vermehrung der *Mitosen* deutlich hervor. Je Gesichtsfeld wurde hier genau 1 Kernteilungsfigur gefunden. Auch in der *Kerngröße* scheint eine vermehrte Labilität hervorzutreten. Ich konnte Kerne bis zu folgenden Größen finden: $18 \times 7,8 \mu$, $14,5 \times 7,2 \mu$, $12,6 \times 10,8 \mu$. Auch im Bindegewebe kommen häufiger als in den obigen Fällen und im Jahre 1913 Mitosen vor, so daß eine gewisse Parallelität zwischen dem Wachstum des Epithels und des Mesenchyms der Geschwulst zu herrschen scheint. Sonderbarerweise war aber die Mitosenzahl in dem erwähnten Stücke von 1920 nicht größer als in dem von 1913. Als Durchschnittswert je Gesichtsfeld wurde 0,7 berechnet.



Abb. 10. Fall 3. J. 1920. Adenocarcinom, aus heterotopischem Darmepithel entstanden. Im Epithel sieht man viele Knospen. Die Kerne sind groß, rund und hell. Bei \times noch Zellen mit ursprünglicher Kerngröße und -form. Bei $\times \times$ eine einzeln liegende Riesenzelle. Hämatox.-van Gieson. Vergr. 180mal.

Auch die Kernmessungen gaben mit den von 1913 durchaus übereinstimmende Werte. Anzeichen vermehrter Entdifferenzierung in den Epithelzellen waren nicht auffindbar.

Die anderen Stücke aus dem Jahre 1920 geben jedoch ein recht andersartiges Bild. Man sieht unregelmäßige, drüsenimitierende Schläuche mit sehr wechselnden Lumina, die durch die Muscularis mucosae, noch in Spuren an einer Stelle erhalten, tief in das unterliegende Bindegewebe und auch in die Knochen eindringen. Das papillare Wachstum ist ganz verlorengegangen. Von den Schläuchen sieht man in das umgebende Bindegewebe Zellzapfen hineinwachsen, die oft ganz schmal sind und solid bleiben. Die Zellen können aber auch schließlich ganz diffus in das Stroma einwandern. Mehrmals findet man Geschwulstzellen in Lymphgefäßen weiterwachsen. *Es hat sich somit aus der Geschwulst ein ausgesprochenes Adenocarcinom entwickelt* (Abb. 10).

Das Epithel der Krebschläuche ist sehr unregelmäßig, meistens niedriger als früher. Es hat jedoch im allgemeinen seinen einreihigen prismatischen Typus behalten. Größe und Form der Zellen unterliegen beträchtlichen Schwankungen. Neben schmalen Zellen mit den für den Darm typischen langgestreckten Kernen, die sich hier stets dunkel färben, kommen in reichlichen Mengen helle Zellen vor, die durch ihre runden, großen, vesikulösen Kerne gekennzeichnet sind. So konnte ich Kerne wie folgt messen: $17,6 \times 12,8 \mu$, $16,2 \times 10,8 \mu$ und $12,5 \times 12,5 \mu$; in frei im Bindegewebe vorkommenden Riesenzellen konnte man Kerne bis $27 \times 18 \mu$ oder auch mehrkernige Zellen finden. Die Nukleolen scheinen in den Krebszellen weniger zahlreich aufzutreten, sind aber etwas größer als vorher (bis $3,5 \mu$). Die Nukleolinen sind auch hier nachzuweisen, zeigen aber keine Vermehrung. Als *Mitosenzahl* wurde 0,9 je Gesichtsfeld gefunden, doch kommen deutlich weniger Zellen im Gesichtsfeld vor als im papillomatösen Teil der Geschwulst. Die hellen Zellen haben bisweilen ein dürrtiges Plasma und reichen nicht bis an das Lumen, oft ist aber der Zelleib hoch und breit und kann sogar noch ein gut entwickeltes Golgi-Negativ in der supranukleären Zone der Zelle enthalten, obwohl es meistens in den Zellen nicht mehr hervortritt (Abb. 10). Gelegentlich können die Zellen noch den Stäbchensaum tragen, meistens ist er restlos verschwunden. Die basalgekörrnten und *Pumethischen* Zellen, ja sogar die regelrecht gebildeten Becherzellen lassen sich vergebens suchen. Die Zellen färben sich zwar zum Teil mit Schleimfarben, aber gewöhnlich nur in einem schmalen Rand der Zelloberfläche, bisweilen auch im Golgi-Feld. Diese Schleimreaktion ist auch nicht wie bei den Becherzellen in bestimmten Zellen zwischen ungefärbten Zellen gelagert, sondern kommt meistens ganz diffus eine lange Strecke in jeder Zelle im Epithel vor, ein anderes Mal hat in den Schläuchen keine Verschleimung stattgefunden. Man fragt sich, ob es sich hier nicht um eine „pseudopylorische“ Verschleimung der Zellen handelt, wie schon mehrmals festgestellt worden ist (vgl. S. 554 u. 564). Doch färbt sich der Schleim in den Zellen sowie das Sekret im Lumen ebenso gut mit den angewandten metachromatischen Farben wie mit Azan, *Bauerscher* Reaktion und Mucicarmin, so daß die Zellen ähnlich wie die Becherzellen gewöhnliches Mucin und kein Mucoid (*Clara* 1940) ausscheiden.

Das *Stroma* der Geschwulst zeigt nur in den oberflächlichen Teilen, wo es offenbar der ehemaligen *Propria* der Darmschleimhautinsel zugehört, seinen ursprünglichen Bau mit retikulärem Bindegewebe und Wanderzellen. In tieferen Schichten besteht es aus ziemlich straffem kollagenem Gewebe, das neben den Plasmazellen auch viel Lymphocyten sowie auch Mastzellen und Pigmentzellen mit gelben, ziemlich groben, mit *Hamperlscher* Methode sich schwärzenden Körnchen, wie auch sonst in der respiratorischen Schleimhaut, aber nicht in einer Darminsel, enthält. Stellenweise gab das Bindegewebe eine sehr kräftige metachromatische Färbung (Toluidinblau, Coelestinblau, Gallaminblau), während die *Bauersche* Reaktion nur schwach positiv verlief.

Neben diesem krebsigen Teil der Geschwulst findet man in unmittelbarem Kontakt mit demselben an der Oberfläche noch zottig gewachsenes Gewebe, das, obwohl es noch kein ausgesprochen malignes Wachstum zeigt, doch durch bestimmte Merkmale von der ursprünglichen Geschwulst abweicht. Die Zellen haben nur selten einen deutlichen Stäbchensaum. Weite Strecken der Zellen sind in ihrem apikalen Teil verschleimt und färben sich wie die Krebszellen auch mit metachromatischen Farben.

Die vollentwickelten Becherzellen sowie *Panethschen* Zellen treten nicht mehr hervor. Neben diesen Zellen, die alle mehr oder weniger dunkel sich färben, findet man aber hier und da schon hellere Zellen mit undifferenziertem Plasma und großem vesiculösem Kern („*Vorkrebsige Entartung*“ nach *Schmieden* und *Westhues* in Darmpolypen 1927).

Solche Bilder schlagen eine Brücke vom heterotopischen Inselgewebe zum vollentwickelten Krebs und beweisen zusammen mit den Befunden am Stäbchensaum im Krebs epithel, daß der Krebs tatsächlich von der Darmschleimhautinsel ausgegangen ist. Die zweite Frage ist, ob diese dem Krebs vorausgehende Darmschleimhautimitation als Geschwulst oder als mißbildete Heterotopie betrachtet werden soll. Der klinische Verlauf, der von einer hartnäckig rezidivierenden Geschwulst mit ausgesprochener und fortgesetzter Wachstumstendenz berichtet, läßt die Entscheidung leicht zugunsten der Geschwulst fallen, auch wenn man den verzerrten Bau der Heterotopie außer Betracht läßt. Zuletzt interessiert uns der Zeitpunkt, wann die Umwandlung von dem gutartigen Wachstum des Adenopapilloms zum infiltrierend und destruierend wachsenden Krebs stattgefunden hat. Aus dem Krankheitsverlauf geht hervor, daß der Krebs sicher schon im Sommer 1919 beim Erscheinen des Buckels am Augenwinkel vorhanden war. Aber schon 1 Jahr früher hatte man ein ausgesprochenes Flächenwachstum der Geschwulst gegen den Nasenrachen hin wahrgenommen. Mikroskopisch dagegen ist der Krebs erst in den Präparaten vom Jahr 1920 nachzuweisen. Aus der Probe von 1917 ist zwar schon eine gewisse Labilität in den Kerngrößen und eine Vermehrung der Mitosen abzulesen. Sie zeigt aber keine deutlichen Merkmale des bösartigen Wachstums. Auffallend ist, daß man noch im Jahre 1920 ein Probestück genommen hat, das das ursprüngliche Bild des gutartigen Adenopapilloms zeigt. Dies beweist, daß die krebsige Entartung nicht die ganze Darmschleimhautinsel betrifft, sondern nur von begrenztem Gebiet ihren Ausgang nimmt. Die oben beschriebenen Übergänge zeigen wieder, daß dies nicht auf einmal, sondern durch fortgesetzte Entdifferenzierung vor sich geht.

Fall 4. 54-jährige Lotsenfrau. Am 3. 8. 27 wurde sie in die Oto-Laryngologische Universitätsklinik aufgenommen (Journ.-Nr. 399). Sie hatte früher oft Schnupfen gehabt, und seit 1 Jahr war die linke Nase verstopft gewesen. Bisweilen war auch Blut aus der Nase geflossen, und einmal kam ein fingerspitzengroßes Gewebefragment durch die Mundhöhle heraus. Sie litt unter leichten Schmerzen an Stirn und Nasenwurzel, besonders auf der linken Seite. Bei der Untersuchung war das Allgemeinbefinden gut. Die linke Nasenhöhle war eng, und im mittleren Nasengang sah man kleine Polypen und schleimig eitrige Flüssigkeit. In der Röntgenaufnahme erschienen das linke Siebbeinlabyrinth und die Kieferhöhle verschattet. Durch Punktion der Kieferhöhle bekam man aber keinen Eiter. Schon am 1. 8. hatte man poliklinisch von dem Polypen ein Probestück entnommen, es wurde aber als ein gutartiger Polyp gedeutet: „verdickte Schleimhaut. Nichts Bösartiges“. Bei der am 8. 9. ausgeführten Operation (Ethmoidectomy) fand man in vorderen Siebbeinzellen Polypen und etwas Eiter, in mittleren und hinteren Zellen aber mehr geschwulst-

artige Massen. Das erhaltene Präparat wurde wie oben beurteilt. Diagnose: Ethmoiditis chron. purulenta l. sin.

Die Patientin wurde vom 27. 8. bis 6. 9. 28 wieder in der Klinik behandelt. Man hatte etwas früher poliklinisch „Polypen“ entfernt. Die linke Nase hatte sich aber wieder verstopft. Auf Grund der entnommenen Probe wurde die Diagnose „Adenocarcinoma“ gestellt. Bei der Untersuchung sah man im hinteren Teil des mittleren Nasenganges eine kleinfingerspitzen große, graue, höckerige Geschwulst hängen. Am 28. 8. wurde eine Operation (Op. radic. l. sin. a. m. *Denker*. Evacuatio tumoris reg. ethmoid. sin.) ausgeführt. In der Kieferhöhle war kein Geschwulstgewebe zu finden. Durch die Kieferhöhle wurde aus der Siebbeingegend die Geschwulst entfernt, und die noch zurückgebliebenen Siebbeinzellen wurden geöffnet. An die Operation schloß man Radiumbehandlung (1118 mg/st).

Am 18. 10. 28 findet man bei der Nachuntersuchung lateral von der mittleren Muschel mehrere kleine „Polypen“. Durch hintere Rhinoskopie war der Befund normal. Radium 946 mg/st. Am 8. 3. 29 war der Zustand unverändert. Am 6. 5. 29 wurde eine neue Operation (Evacuatio tumoris reg. ethmoidalis l. sin. Trepanatio sinus sphenoidalis) unternommen. In der Keilbeinhöhle wurde jedoch kein Tumorgewebe gefunden. Am 25. 12. 29 konnte ein Rezidiv wieder festgestellt werden, diesmal im oberen Teil des Septums, das polypös verdickt war. Die veränderte Schleimhaut des Septums wurde entfernt und die Stelle mit Radium behandelt (516 mg/st), später auch mit Röntgenstrahlen. Danach war die Patientin noch am 11. 10. 30 symptomfrei, am 19. 12. bemerkte man jedoch wieder im obersten Teil des Septums eine erbsengroße weiche Geschwulst, die entfernt wurde. Radium 960 mg/st. Die weichen Geschwulstgranulationen hatten sich jedoch bis zu der Untersuchung am 11. 6. 31 am oberen hinteren Teil des Septums erneuert. Der ganze hintere Teil des linken Nasenganges war uneben und blutend. Am Hals fühlte man einige erbsengroße, ziemlich harte, unempfindliche Lymphknoten. Sonst war das Allgemeinbefinden noch weiter gut. Radium 480 mg/st. Radiumbehandlung wurde am 7. 9. 31 sowie 13. 1. 32 (960 mg/st) erneuert. Am 31. 1. 32 ist die Patientin nach der Angabe von Angehörigen an einer akuten Fieberkrankheit gestorben. Bis dahin soll ihr Allgemeinbefinden gut gewesen sein.

Während der $4\frac{1}{2}$ jährigen Behandlungszeit wurden nicht weniger als 13 Proben für mikroskopische Untersuchung verfertigt. Die erhaltenen Präparate stellten von Anfang an (1. 8. 27) eine heterotopische Geschwulst dar, bieten jedoch nicht allzu große Variationen in ihrem Bau, weshalb ich von ihrer Einzeldarstellung absehen und nur die Hauptstadien der Geschwulst in ihrer angenommenen Entwicklungsreihe anführen möchte.

Abb. 11 zeigt ein Gebiet der Geschwulst, das dem Darmbau am nächsten kommt. Wir sehen im Bilde, wie eine zottige Schleimhaut durch eine *Muscularis mucosae* von dem unterliegenden Bindegewebe getrennt ist. Die *Zotten* sind aber nicht einfach wie im Darm, sondern recht häufig sogar fächerförmig geteilt. Aus der *Muscularis mucosae* strecken sich aber oft ziemlich reichlich Muskelfasern in den Stiel dieser papillären Zotten, was gewissermaßen zu einem Vergleich mit den *Plicae circulares* berechtigt und jedenfalls zeigt, daß diese Bildungen nicht als reine Schleimhautwucherungen betrachtet werden können. Auch die Größe der Papillenbildungen scheint diese Annahme insofern zu unterstützen, als die größten eine recht beträchtliche Länge bis zu 3 mm erreichen können, während die Darmzotten nicht über eine Länge von 1 mm hinauskommen. Die Breite der Papillen ist äußerst schwankend und nicht von der Länge abhängig (50μ bis 0,5 mm), wenn sie aber dicker sind, so schließen sie große epitheliale Höhlenbildungen ein. In bestimmten Teilen der Geschwulst kann man keine deutlichen *Krypten* unterscheiden, es gibt nur Falten zwischen nebeneinanderliegenden Zotten oder Papillen. Daß jedoch

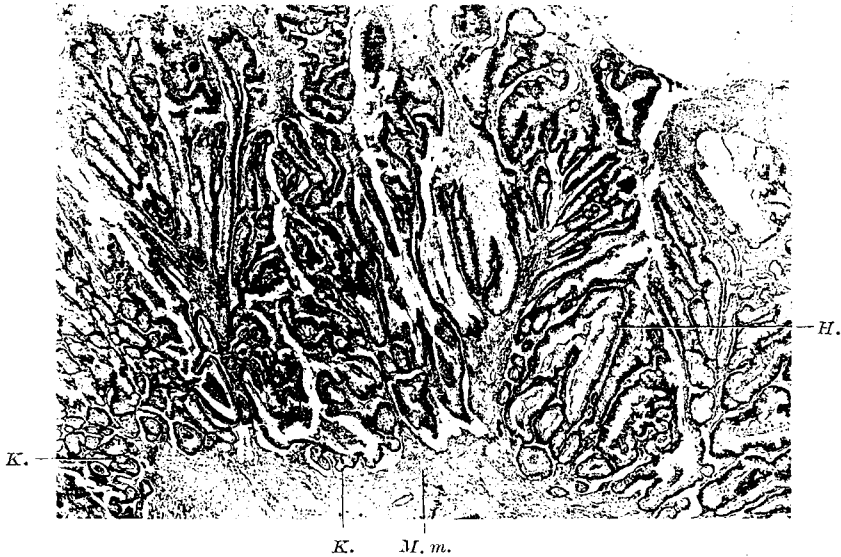


Abb. 11. Fall 4. 17. 7. 28. Geschwulstschleimhaut mit reichlich verästelten Zotten. Von der Mesenchymunterlage ist sie durch Muscularis mucosae (*M.m.*) getrennt. An einer Stelle haben sich die Krypten (*K.*) im Zottenstroma schon zu größeren Höhlen (*H.*) erweitert. Die Saumzellen der Krypten zwischen den Becherzellen mukoid sezernierend. Hämalaun-Mucikarmin. Vergr. 22mal.



Abb. 12. Fall 4. 1. 8. 27. Die Anshöhlung der „Zotten“ hat zur Bildung einer komplizierten Netzstruktur geführt. Die Bez. wie in voriger Abbildung. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 22mal.

auch ein wirkliches Tiefenwachstum des Epithels im Sinne der Krypten in der Geschwulst stattfindet, geht hervor aus den erwähnten innerhalb der Papillen gelegenen eigenartigen Höhlenbildungen, die oft sehr zahlreich vorkommen, sogar das Bild beherrschen können. Man findet nämlich oft Stellen, wo zwei oder mehrere

nebeneinander auftretende „Zotten“ nicht an ihren Spitzen blind enden, sondern wieder miteinander in Verbindung treten (Abb. 12). Das Zottenmesenchym ist somit durch verschieden große, ganz unregelmäßige Lakunen ausgehöhlt, deren Epithel dem der Zottenoberfläche völlig oder beinahe gleicht. Bisweilen können sogar neue Papillen in diese Höhlen vorragen. Stellenweise ist die Aushöhlung der Zotten so weit vorgeschritten, daß nur ringartige Epithelcysten zahlreich nebeneinander auftreten, während sich das dazwischen liegende Bindegewebe zu einigen Fasern vermindert hat oder vollständig zu fehlen scheint. Die Geschwulst kann dann einen recht komplizierten und schwer zu deutenden Bau aufweisen. Eine solche netzartige Struktur der Zotten könnte natürlich auch durch sekundäre Zusammenschmelzung der Zotten an ihrem Spitzenteil entstehen. Dies scheint mir aber schon deswegen nicht wahrscheinlich, weil sich keine Spuren entdecken lassen, die die Stelle eines etwaigen Anschlusses irgendwie andeuten könnten. Zweitens kommen an beliebigen Stellen, so auch in den Spitzen und Verbindungsstücken der Papillen, kleine Knospen oder drüsenartige Schläuche mit engem Lumen ganz wie in den vorgehenden Fällen vor, Schläuche, die in das unterliegende Mesenchym eindringen und offenbar Anfänge neuer Krypten darstellen (Abb. 12). Aus diesen Krypten dürften sich nun die Höhlen durch weiteres Wachstum bilden. *Man entdeckt hier also dieselbe Atypie im Bauplan der Heterotopie wie in allen vorangegangenen Fällen, d. h., daß die Krypten an jeder beliebigen Stelle sich entwickelten. Hier tritt nur diese eigenartige Kryptenbildung stellenweise so in den Vordergrund, daß sie das Stroma der Zotten ganz aushöhlen* und so die Zotten in plumpe, breite, beetförmige Bildungen mit schwammartiger Struktur verwandeln. Gegenüber diesem regelwidrigen Wachstum der Krypten an heterotopischen Stellen ist die Kryptenbildung zwischen den Zottenbasen ganz unvollständig und rudimentär. Jedenfalls werden die Krypten durch die Muscularis mucosae aufgehalten, in die Submucosa hineinzuwachsen.

Das Epithel ist, wie in den vorhergehenden Fällen, einfach hochprismatisch, besteht aber nur aus Saumzellen und Becherzellen, während die basalgekörnnten und Panethschen Zellen vollständig fehlten (Abb. 13). Die Höhe des Epithels beträgt 20–40 μ (45 μ). Die Kerne sind langgestreckt, oft ziemlich dicht nebeneinander gelagert und nicht selten in mehreren Reihen hervortretend, ohne daß die Zellen jedoch ihre streng einschichtige Ordnung im Epithel verlieren. Die Kerne sind recht einförmig, den vorigen Fällen vergleichbar und zeigen durch die ganze Probenreihe fast gar keine Schwankungen in der Größe. Als Beispiel größter Kerne seien folgende Maße angeführt: $16 \times 2,5 \mu$, $14 \times 5,4 \mu$, $13,5 \times 7 \mu$, $10,8 \times 9 \mu$. Wie bei den Darmkernen kommen auch viele Nukleolen in den Kernen und in den Nukleolen viele Nukleolinen (oft bis 10–15) vor¹. Als Mitosenzahl ergab sich 0,6 je Gesichtsfeld, doch konnte sie stellenweise auf 1,2 steigen. Im Zellplasma tritt die Verteilung in den für Saumzellen kennzeichnenden vier Zonen (vgl. S. 556) mit dem Golgi-Negativ hervor, meistens jedoch weniger deutlich als im ersten Fall, manchmal kann aber auch die Differenzierung völlig fehlen. Der Stäbchensaum ist oft gut erhalten, mit einer Maximalhöhe von 1 μ (Abb. 13), oft aber tritt er nur als dünne Cuticula hervor, manchmal scheint er völlig zu fehlen. Das ist besonders im Epithel der oben genannten Aushöhlungen der Zotten der Fall, wodurch ihre Kryptennatur noch deutlicher wird. Schließlich lassen diese Höhlen oft eine diffuse *mucoid* Verschleimung ihrer Zellen erkennen, ganz ähnlich wie in bescheidenem Maß in den Fällen 1 und 3. In der supranukleären Zone sowie im Apex findet man dann oft sehr reichlich kleine mit Bestschem Carmin, Molybdänhämatoxylin von Clara, Azan und Bauerscher Technik gut färbare Körnchen, die aber nur in Spuren Mucicarmin aufnahmen und mit metachromatischen Farben völlig ungefärbt blieben.

¹ Die Kerne in dem der Geschwulst benachbarten respiratorischen Epithel sind im Vergleich mit denen der Darmsinsel etwas kleiner und tragen weniger Nukleolen und weniger zahlreich Nukleolinen.

Sie unterscheiden sich also beträchtlich von den gewöhnlichen Becherzellen und von den Schleimzellen der gemischten Drüsen in der respiratorischen Schleimhaut in der Umgebung der Geschwulst, die sich mit Mucicarmin und metachromatischen Farben stark färbten. *Es ist zu bemerken, daß die Becherzellen in solchen verschleimten Epithelien ganz ebenso zahlreich und nach bestimmten regelmäßigen Abständen wie anderswo vorkommen. Durch den Gehalt an Becherzellen unterscheidet sich das mucoide Epithel in diesem Falle merkbar von dem der typischen „pseudopylorischen“ Drüsen.* Oft ist auch in den mucoiden Zellen der Stäbchensaum erhalten. Die Verschleimung der Epithelzellen ist nicht ausschließlich auf Kryptenbildungen beschränkt, sondern sie können bisweilen auch an der Epitheloberfläche auftreten.



Abb. 13. Fall 4. 8. 3. 31. Geschwulstepithel 750mal vergrößert. Der Stäbchensaum kommt an den Saumzellen (Sz.) deutlich heraus. Daneben gibt es nur Becherzellen (Bz.) im Epithel. Hämatox.-van Gieson.

Diese mucoide Verschleimung des Epithels tritt in großem Umfang nur in einem Teil der Proben hervor, nämlich gerade da, wo die Aushöhlung der Zotten ein besonders hohes Maß erreicht hat. Wenn aber das wilde unregelmäßige Wachstum der zarten Papillen mehr das Bild beherrscht, tritt die Verschleimung in den Hintergrund, scheint aber zugleich einem anderen, den vollentwickelten Darmzellen fremden Vorgang, nämlich der *Glykogenaufstapelung*, Platz zu machen. Das Glykogen kommt in beträchtlich größeren Mengen als in den vorhergehenden Fällen vor. Es füllt den apikalen Teil des Zelleibes aus, wo sie große klumpige Massen bildet, kommt aber auch in der Zellbasis vor.

In einem Präparat war eine Grenze zwischen der Geschwulst und dem respiratorischen Epithel vorhanden. Sie war ganz scharf, während der Übergang in dem Mesenchym undeutlicher war. Mit Coelestinblau gefärbt, unterscheiden sich die Becherzellen der Darmsinsel von denen der respiratorischen Schleimhaut durch ihren mehr roten Farbton.

Das *Bindegerewe* der Zotten unterscheidet sich von dem in den vorangegangenen Fällen durch das beinahe völlige Fehlen von Wanderzellenanhäufungen aus dem überwiegenden Teil der Geschwulst. Bisweilen sieht man zwar Gebiete, in denen das retikuläre Stroma mit zahlreichen Plasmazellen, neutrophilen Granulocyten

sowie Lymphocyten und *Russelschen* Zellen vollgepfropft ist, aber meistens enthält es keine oder nur einige Wanderzellen. Wie in allen anderen Fällen kommen Mastzellen nur in der respiratorischen Schleimhaut vor, fehlen aber in der Geschwulst völlig. Das Bindegewebe der Papillen färbt sich auch mit *van Gieson* rot, ist also zum Teil aus kollagenen Fasern aufgebaut. Bisweilen ist zu erkennen, wie einzelne glatte Muskelfasern von der Muscularis mucosa in das Zottenmesenchym eindringen. Die Muskelfasern sind etwa 80μ lang und enthalten oft Glykogen. In der Submucosa kommen neben den kollagenen auch stellenweise Retikulinfasern vor, oft zusammen mit Einlagerung von Wanderzellen. Das kollagene Bindegewebe färbt sich besonders an den Gefäßwänden mit *Bauerscher* Reaktion und kann auch Metachromasie mit Toluidinblau geben, während sich das Zottenmesenchym gegen die Schleimfarben stets negativ verhält.



Abb. 14. Fall 4. 8. 9. 31. Schleimkrebs, der in die Muskelschicht eindringt. Links ist das Epithel der Schläuche prismatisch, rechts zeigt es Proliferation und Vakuolisierung der Zellen. S. Schleimmasse in Bindegewebsspalten. E. Epithelschläuche, M. Muskelfasern enthaltendes kollagenes Bindegewebe. Hämatox.-van Gieson. Vergr. 90mal.

Die oben gegebene Beschreibung betrifft aber nur einen Teil der entnommenen Probestücke. Schon die Präparate vom 31. 8. 28 zeigen auch Gebiete, in denen die Schläuche zwischen die Bündel der Muscularis mucosae geschoben sind. Um die Schläuche herum sind die Gewebsspalten angefüllt mit schleimigem Sekret, das sich außer mit den anderen Schleimfarben auch metachromatisch färben läßt und somit echtes Mucin darstellt. Bisweilen ist auch das Epithel mehrschichtig geworden, die Zellen sind vakuolisiert und die Lumina der Schläuche stellen unregelmäßige alveolenartige Hohlräume dar, die wahrscheinlich gar nicht mehr miteinander kommunizieren (Abb. 14). Einige Male habe ich auch in Lymphgefäßen drüsenartig geordnete Geschwulstzellen gefunden, und bisweilen sieht man von dem Epithel kleine solide Zellzapfen in das Bindegewebe einwachsen. *Es handelt sich also hier um einen ausgesprochenen Schleimkrebs*, ganz ähnlich, wie man ihn vom Darmschlauch her gut kennt. Ich habe aber auch von den späteren Proben nie ein Bild gefunden, in dem krebssige Schläuche tiefer in das Nasenwandbindegewebe eingedrungen gewesen wären. Immer haben sie die Berührung mit der Schleimhaut

beibehalten, und im Stroma des Krebses ließen sich zwischen den Schleimmassen auch immer aus glatten Muskelfasern bestehende Septen finden. Mit der Wucherung des Epithels war also die der Muscularis mucosae verbunden.

Aber nicht nur gegen die Tiefe sondern auch gegen die Oberfläche hin zeigt die Geschwulst eine ausgesprochene Wachstumstendenz. Die Papillen sind allseitig von ausgeschiedenem Schleim umgeben. Durch Entzündung oder Verletzungen wird das Epithel an den Papillenspitzen oft vernichtet, und aus der Wunde quillt neben Blut fibrinöses Exsudat. Die neutrophilen Granulocyten durchwandern wieder von allen Stellen das Epithel. Die Geschwulst ist somit von schleimig fibrinösen blutigen Massen bedeckt, die oft mit Eiterkörpern durchsetzt sind. Diese



Abb. 15. Fall 4. 13. I. 32. Das Einwachsen von Epithel aus den Zottenspitzen ins umgebende Sekret. Z. Zotte mit Bindegewebe, f. E. freies Epithel im Sekret. Im dunklen Epithel sieht man helle Becherzellen. Toluidinblau. Vergr. 45mal.

Massen scheinen dem Geschwulstepithel als Ernährungsunterlage zu dienen. Aus den Rändern der beschädigten Papillen wächst das Epithel nämlich ohne irgendeine bindegewebige Unterlage weiter in das umgebende Sekret, in dem es Arkaden und Guirlanden bildet (Abb. 15). Manchmal kann man dann den eigenartigen Fund machen, daß zwei in derselben Richtung polarisierte Epithele parallel nebeneinander verlaufen. Eine besondere Neigung zeigt das Epithel, sich zu Höhlen zu gestalten, in denen die sezernierende Fläche nach innen gerichtet ist und die oft ganz frei im Sekret zu schwimmen scheinen. Sie können von den Resten der zum Teil zerstörten Papillen leicht unterschieden werden, indem bei diesen stets das Bindegewebe als widerstandsfähiger unter dem Epithel erhalten ist oder sogar allein vorkommt. Bisweilen sind auch Andeutungen einer Organisation des umgebenden Exsudates insofern wahrzunehmen, als aus dem Bindegewebe der des Epithels beraubten Papillen auch Capillaren in das Exsudat zu wachsen anfangen. Das in das Sekret eingedrungene Epithel unterscheidet sich merklich von dem der regelrechten Papillen. Es ist niedriger (20—10, bisweilen nur 5μ hoch), die Kerne stehen deutlich in einer Reihe, und das Plasma der Zellen sieht hell aus. Wie auch

in den Papillen sind die Zellen glykogenhaltig, im Epithel kommen Becherzellen vor, und es trägt oft einen rudimentären Stäbchensaum.

In Geschwulstteilen, die das Bild von Gallertkrebs darbieten, sowie bei der eben beschriebenen Einwanderung von Epithel in das Sekret sind in großem Umfang vom Epithel abgelöste Becherzellen im Sekret anzutreffen. Die einen färben sich noch stark mit Schleimfarben, von anderen ist der Schleim abgespült worden, noch aber haben die Zellen ihre Wabenstruktur und die abgeplattete Kernform beibehalten („Siegelringzellen“ des Schleimkrebses). In geringerer Menge findet man das Ablösen der Becherzellen schon in rein papillomatösen Teilen der Geschwulst. Bisweilen beobachtet man ganz kleine, eben entstandene Becherzellen zwischen den Basen der Saumzellen an der Basalmembran, die nicht an die Oberfläche reichen, bisweilen wiederum sind Zellen wahrzunehmen, die den Zusammenhang mit der Basalmembran verloren haben oder schon deutlich aus der Oberfläche vorragen.

Es handelt sich somit in diesem Fall um eine Darmschleimhaut-heterotopie, die sowohl im gröberen Bau als auch in der Beschaffenheit des Epithels eine ziemlich starke Atypie aufweist. Das klinische Bild gibt die starke Wachstumstendenz der Geschwulst wieder, die somit als adenopapillomatöser Tumor und nicht als mißbildete Schleimhaut-heterotopie zu betrachten ist. Beinahe vom Anfang der Beobachtung an findet man zwar nur gelegentlich Stellen, die mikroskopisch einen Schleimkrebs darstellen. Diese Stellen bleiben im Verhältnis zu der adenopapillären Struktur völlig im Hintergrund, so daß das klinisch schnelle Wachstum der Geschwulst nicht durch die krebssige Umwandlung zu erklären, sondern in der Hauptsache auf den papillomatösen Teil der Geschwulst zurückzuführen ist. Der Krebs scheint so einen relativ gutartigen Verlauf zu haben, da trotz immer sich erneuernden lokalen Rezidiven während der 4-jährigen Erkrankungszeit keine Fernmetastasen sicher festgestellt werden konnten und auch der Tod durch eine interkurierte Krankheit eintrat. Entgegen dem Fall 3 ist hier die Grenze von gutartig wachsender Geschwulst zum prägnanten Krebs ganz fließend und der Unterschied im Bau der Zellen sehr gering, ja oft gar nicht zu bemerken. So war keine Differenz in der Kernstruktur und Größe zu beobachten. Auch konnte nicht nachgewiesen werden, daß während der Beobachtungszeit eine Umwandlung im Bau oder in der Wachstumsart der Geschwulst stattgefunden hätte. Vielmehr dürfte die Abwechslung der mikroskopischen Bilder auf eine Variation zwischen verschiedenen Teilen der Geschwulst zurückzuführen sein. Doch scheint aus den Präparaten hervorzugehen, daß die Menge des Glykogens mit der Zeit immer mehr zunahm, die mucoide Verschleimung der Saumzellen aber in gleichem Maße seltener wurde. Auch das Einwachsen des freien Epithels in das Sekret kommt in späteren Proben in reichlicherem Maße vor.

Fall 5. Von Prof. *Saxén* im Jahre 1926 veröffentlicht (Fall Nr. 11). 77-jähriger Bauer. Am 13. 6. 18 in die Oto-Laryngologische Universitätsklinik aufgenommen (Journ.-Nr. 99). Seit $\frac{1}{2}$ Jahr war die linke Nasenhöhle verstopft und blutete oft. Einige Wochen später erschien zwischen der Nasenwurzel und dem inneren Augwinkel eine harte Anschwellung, die dann incidiert wurde. Die entstandenen

Fistelöffnungen waren nicht festgewachsen, sondern schieden fortgesetzt Eiter aus. Jetzt war der Knoten bis walnußgroß geschwollen und reichte bis unter die Haut des Unterlides. Die linke Nasenhöhle war erfüllt mit schwammigen, kleinkörnigen, eiterbedeckten und leicht blutenden Geschwulstmassen, die von der lateralen Nasenwand ausgingen und auch die linke Choanenöffnung blockierten. In beiden Kieferhöhlen wurde Eiter festgestellt. Der Patient wurde als inoperabel entlassen. Am 19. 10. 18 starb er an Nasenkrebs.

Das entnommene Probestück stellt das Bild eines *Schleimkrebses* dar. Man findet mit Schleim gefülltes, gequollenes Bindegewebe, in das drüsenähnliche Schläuche, Alveolen oder nur Epithelstücke, die oft Guirlandenform haben, unregelmäßig eingebettet sind (Abb. 16). Von dem Epithel lösen sich in das Sekret



Abb. 16. Fall 5. Schleimkrebs. Azan-Färbung. Gelbfilter. Man sieht deutlich glatte Muskelfasern (*M.*) als graue Streifen im Bild durch den hellen Schleim verlaufen. Daneben spärliche kollagene Fasern (*k.F.*), die hier schwarz hervortreten. Vergr. 180mal.

kleine einzeln liegende, abgerundete Zellen, die vakuolisiert sein können, oder Zellgruppen ab. Oftmals ist auch zu beobachten, wie adenoides Epithel in den Lymphgefäßen weiterwächst oder bisweilen auch in Form kleiner solider Zapfen in das Bindegewebe eindringt. Die Krebschläuche bohren sich auch in den Knochen ein. Was aber besonders die Geschwulst kennzeichnet, ist die große Fülle von *glatten Muskelfasern*, die in dicken Bündeln durch den Schleim zwischen den Epithelschläuchen verlaufen. Auf der Oberfläche des Probestückes zeigt die Geschwulst jedoch einen zottigen Bau, da dort von der Unterlage dicht unverzweigte oder verzweigte unregelmäßige Papillen von maximaler Größe bis 1 mm hervorragen. Deutlich differenzierte Krypten können nicht unterschieden werden.

Das *Epithel* ist wie in den vorgehenden Fällen einschichtig, hochprismatisch, 10—55, meistens 20—30 μ hoch, an den Zotten in der Regel höher als an den infiltrierend wachsenden Schläuchen. Nur eine Zellart, die *Saumzellen*, kommt vor. Basalgekörrnte, *Panethsche* Zellen und sogar vollentwickelte Becherzellen fehlen völlig. An den Zotten sind die Saumzellen dicht gegeneinander gedrängt und die Kerne in mehreren Reihen geordnet; an dem niedrigeren Epithel der Schläuche

stehen sie jedoch meistens in gleichem Niveau. Die Maße der größten Kerne steigen auf $14,5 \times 11 \mu$, $14,5 \times 5,5 \mu$, $12,5 \times 8,6 \mu$, $11 \times 9 \mu$. Meistens sind die Kerne ziemlich gleich groß. Einige Male waren im Bindegewebe auch einzeln stehende mehrkernige Riesenzellen wahrzunehmen, die offensichtlich epithelialen Ursprungs waren. Die Nukleolen treten wie in den vorhergehenden Fällen in der Mehrzahl auf und enthalten viele Nukleolinen. *Kernteilungsfiguren* kommen ziemlich häufig vor; je Gesichtsfeld wurde durchschnittlich 1 Mitose gefunden. Auch atypische Mitosen kommen vor.

Der *Stäbchensaum* kommt nur ausnahmsweise in seiner vollen Ausbildung zum Vorschein, meistens ist er nur als eine dünne cuticuläre Membran vorhanden oder kommt gar nicht vor. Im Zelleib sieht man beträchtliche Mengen *Glykogen* wie im vorhergehenden Fall.

Die *Schleimfärbungen* geben zwar in begrenzten Gebieten der Geschwulst ein positives Resultat, das sich aber in der Regel nur auf die Randzone der Zellen oder bisweilen auch auf das *Golgi*-Feld beschränkt. Volle mit Schleim gefüllte Zellen sind nicht anzutreffen. Bald ist die Schleimreaktion diffus auf eine längere Epithelstrecke verbreitet, bald kommt sie mehr in einzeln liegenden Zellen vor. An den Zotten ist die Schleimreaktion viel seltener als in den Schläuchen im Bindegewebe. Auch die vom Epithel in den Schleim abgelösten Zellen oder Zellgruppen zeigen meistens keine Schleimfärbung, können aber Glykogen enthalten. Dagegen ist der Schleim in ihrer Umgebung wie auch in der unmittelbaren Nähe des Epithels besonders kräftig gefärbt. Trotz des reichen Schleimgehaltes des Mesenchyms scheinen also die Epithelzellen sehr arm an intracellulärem Schleim zu sein. Der in die Gewebespalten eingedrungene Schleim ist von muköser Art und färbt sich kräftig mit metachromatischen Farben.

Das *Mesenchym* der Zotten enthält ein reichliches Retikulinnetz, aber auch kollagene Fasern. Es war, wenn nicht entzündet, frei von Wanderzellen. Ebenso fehlten die Wanderzellen meistens im Stroma des Schleimkrebses, das außer aus Muskelfasern sowohl aus Retikulinnetz- als auch kollagenen Fasern bestand. Meistens war jedoch das Gewebe ziemlich stark entzündet, und es konnten große Ansammlungen von neutrophilen Granulocyten, Plasmazellen und Lymphocyten vorkommen. Dagegen fand ich auch in diesem Fall keine Mastzellen. *Die große Ausbreitung von Muskelfasern weit über die Grenze einer Muscularis mucosae im Geschwulstgewebe spricht dafür, daß sie an der Wucherung der Geschwulst teilnehmen.* Über junge Krebse an Darmpolypen hat *Feyrter* (1931) ähnliches geschrieben und spricht dieselbe Vermutung aus. Zwischen den Muskelbündeln treten die kollagenen Fasern beinahe vollständig zurück. In dem kollagenen Bindegewebe erzielt man mit *Bauerscher* Reaktion eine leichte Färbung, die der metachromatischen Färbung mit Toluidinblau entsprechen dürfte.

Dieser Fall ist also dem Fall 4 sehr ähnlich. Aus zottiger Darmschleimhautheterotopie, die schon große Atypie und einen hohen Entdifferenzierungsgrad des Epithels zeigt, ist ein Schleimkrebs entstanden, der aber hier zum Tode des Patienten geführt hat. Ob das heutige Bild der Darmheterotopie aus derselben höheren Stufe durch fortgesetzte Entdifferenzierung entstanden ist, konnte nicht entschieden werden.

Fall 6. Publiziert von Prof. *Saxén* im Jahre 1926 (Fall Nr. 10). 44-jährige Bäuerin. Am 21. 11. 18 in die Oto-Laryngologische Universitätsklinik aufgenommen (Journ.-Nr. 208). Die Patientin war schon mehrere Jahre von chronischem Schnupfen belästigt gewesen. Seit 1 Jahr war der linke Nasengang verstopft, trotz erneuten Entfernungen von „Polypen“. Oft ist beim Schneuzen aus der Nase blutiger Eiter geflossen. Bei der Untersuchung wurde eine hypertrophische, linke, mittlere Muschel mit ulcerierender, leicht blutender, medialer Oberfläche gefunden. Der

mittlere Nasengang war mit dickem mukösem Eiter gefüllt. Bei der ausgeführten Operation (Op. radic. l. sin. a. m. *Luc-Caldwell*. Exstirpatio tumoris a. m. *Moure*) fand man in der Kieferhöhle eine geschwollene Schleimhaut und etwas Eiter. Die vorderen und mittleren Siebbeinzellen waren mit Geschwulstmassen gefüllt, wogegen die hinteren nicht eingezogen waren. Die Geschwulst schien sich nicht außerhalb des Siebbeinlabyrinthes ausgebreitet zu haben. Die Operationswunden heilten gut, und die Patientin wurde am 6. 12. aus der Klinik entlassen. Das Allgemeinbefinden war gut.



Abb. 17. Fall 6. Papilläres Carcinom. Kein deutliches Tiefenwachstum. Stellenweise trifft man einige glatte Muskelfasern der Muscularis mucosae entsprechend (M.). Die Krypten sind manchmal netzig miteinander verschmolzen (K.). Hämatox.-van Gieson. Vergr. 40mal.

Etwa 3 Monate später hatte sich die Nase aber wieder verstopft, oft traten Blutungen ein, und schließlich war die Geschwulst durch die Haut an den linken Augenwinkel gewachsen. Während des letzten Jahres vor dem Tode, der am 4. 6. 21 eintrat, war die Patientin bettlägerig und stark abgemagert.

Die entnommene mikroskopische Probe zeigt eine papillär wachsende Darmschleimhautheterotopie (Abb. 17), bei der die Submucosa, wie besonders in den Fällen 1, 2 und 4, einen mehrmals verzweigten Stiel bildet, sowie durch die *Muscularis mucosae* von der zotten- und kryptentragenden Schleimhaut abgegrenzt wird. Die Zotten sind aber sehr unregelmäßig verzweigt und mit besonders reichlichen Knospen oder schon ausgebildeten Krypten besetzt, die wie in den vorhergehenden Fällen ohne Wahl an beliebiger Stelle ihren Ursprung nehmen können. Auch die Krypten haben eine recht unregelmäßige Form, und sie können durch das Verschwinden des zwischenliegenden Mesenchyms miteinander verschmelzen, so daß eine epitheliale Netzstruktur entsteht. Doch sind die Krypten meistens durch die spärliche *Muscularis mucosae* von weiterem Tiefenwachstum gut abgehalten. Aber bei genauerer Betrachtung sind auch Abweichungen von dieser Regel zu finden. Es gibt Stellen, an denen solide mantelartige Zellstränge, besonders an den Kryptenenden, sich zwischen das einschichtige Saumepithel und die Basalmembran schieben. Von diesen Zellsträngen können an bestimmten, oft sehr begrenzten Stellen die Zellen die Basalmembran durchbrechen und zu kleinen, oft mehr als soliden oder

unregelmäßig geordneten adenomatösen Zellanhäufungen unter die *Muscularis mucosae* in das Bindegewebe eindringen (Abb. 18). Bisweilen sieht man auch die Geschwulstzellen längs den Lymphbahnen weiterwachsen.

Das *Epithel* ist hochprismatisch, und seine Höhe wechselt zwischen 10 und 35 μ . Es besteht nur aus einer Zellart vom Typ der entdifferenzierten Saumzellen. An den Kernen ist eine gewisse Unruhe festzustellen; sie können im Epithel in mehrere Reihen geordnet sein. Die einen Kerne haben noch ihre ursprüngliche langgestreckte Form behalten, andere sind mehr rundlich, und schließlich kommen besonders in den erwähnten, tiefer wachsenden Epithelzapfen auch große, stark lobierte, unregelmäßige Riesenkern vor (Abb. 18). Die *Kerngröße* schwankt somit innerhalb ziemlich weiter Grenzen. So können die glatten, einfachen Kerne eine Größe wie

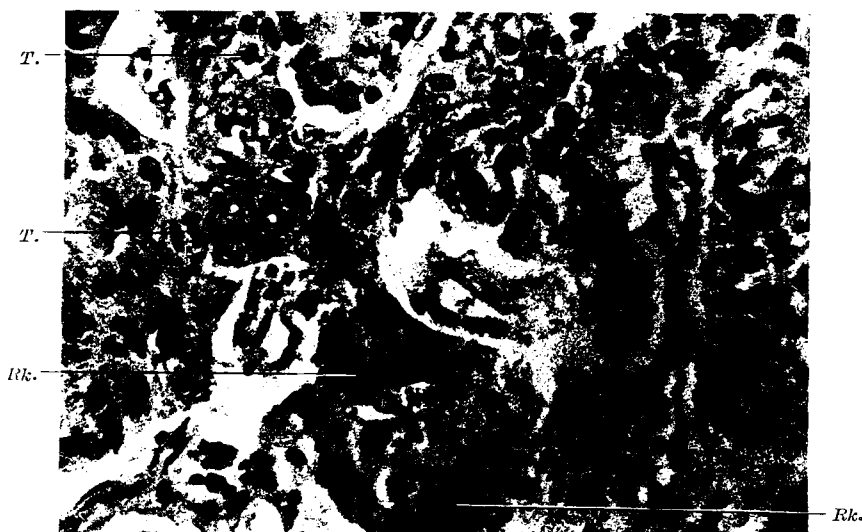


Abb. 18. Fall 6. Beginnendes Einwachsen von kompakten Zellschläuchen (bei *Rk.*) in das submuköse Mesenchym. Beachte die lappigen Riesenkern (*Rk.*) sowie allgemeine Kernpolymorphie. Auch Teilungsfiguren (*T.*) kommen reichlich vor. Hämatox.-van Gieson. Vergr. 450mal.

$18 \times 7,2 \mu$, $14,5 \times 14,5 \mu$, $14 \times 12 \mu$ zeigen, die gelappten Kerne aber auch bis $36 \times 9 \mu$ oder $28 \times 10 \mu$ erreichen. Die Nukleolen sind wie im Darm zahlreich und enthalten viele Nukleolinen. *Kernteilungsfiguren* treten besonders reichlich auf. Ich fand 2,6 Mitosen je Gesichtsfeld, darunter pathologische Formen.

Der *Stäbchensaum* ist manchmal ziemlich gut entwickelt und kann eine Höhe bis 2 μ erreichen. Das Zellplasma enthält reichlich *Glykogen* in Form grober Schollen. Dagegen konnte ich in den Zellen keinen Schleim nachweisen, ebenso wenig in dem die Geschwulst umgebenden Exsudat.

Das *Mesenchym* der Zotten ist zart, enthält oft reichlich Plasmazellen und Granulocyten, kann aber auch vollständig frei von diesen sein. Sehr oft findet man auch im Bindegewebe Kernteilungsfiguren. Die Muskelfasern der *Muscularis mucosae* sind sehr dürrig und können auf weiten Strecken völlig fehlen. Sie werden in solchen Fällen durch gleich gerichtete kollagene Fasern ersetzt, die gegen das Wachstum der Krypten auch ein Hindernis bilden. Die Submucosa besteht aus ödematösem, kollagenem Bindegewebe und enthält auch Entzündungszellen. Sie wird, wie in allen vorigen Fällen, leicht mit *Bauerscher* Reaktion gefärbt.

In diesem Falle handelt es sich also um eine Darmschleimhautheterotopie, die in Form eines weit entdifferenzierten Adenopapilloms hervortritt und den malignen Papillomen im Darm äußerst ähnlich ist. Ein krebsiges Wachstum konnte hier schon festgestellt werden, was durch den klinischen Verlauf bestätigt wurde.

Besprechung der Befunde.

Es sind oben also 6 Fälle von Nasengeschwülsten mitgeteilt worden, die alle die Darmschleimhaut besonders des Dünndarms in ihrem Bau nachahmen. In 3 Fällen bestand das Epithel aus allen im Darm vorkommenden vier verschiedenen Zellarten: Saum-, Becher-, *Panethschen* und basalkörnigen Zellen, in einem nur aus den zwei erstgenannten und in den 2 letzten Fällen eigentlich nur aus Saumzellen, die gelegentlich jedoch eine Schleimsekretion aufweisen konnten. In allen Fällen kam eine mehr oder weniger verzerrte Zotten- und Kryptenbildung vor, die als schleimhautartige Gebilde durch eine auch in ihrer Menge sehr schwankende Muscularis mucosae von der Submucosa getrennt war. In den 3 erstgenannten Fällen hatte auch die Propria einen dem Darm entsprechenden Bau, und auch in den anderen war das Bild nicht weit davon entfernt, obwohl die Wanderzellen stellenweise fehlten.

Aber keiner von diesen Fällen scheint eine reine einfache Darmheterotopie darzustellen. Bei allen wurde bei klinischer Untersuchung eine deutliche Geschwulst gefunden, und der Verlauf besonders in den Fällen 3 und 4, bei denen sich die Krankheit eine längere Zeit verfolgen ließ, spricht von sehr hartnäckigem, ziemlich schnellem, unbegrenztem Wachstum der Geschwulst. Während der Behandlung wurde in diesen beiden Fällen eine Umwandlung der heterotopischen Geschwulst zum Krebs festgestellt, obwohl der Zeitpunkt dieses Ereignisses besonders bei dem letzten Fall nicht genau bestimmbar war. Bei den Fällen 5 und 6 lag schon bei der ersten Untersuchung Krebs vor. Auch bot keine der Heterotopien das mikroskopische Bild einer regelrechten Darmschleimhaut, sondern alle wiesen — ganz abgesehen, ob Krebs entwickelt war oder nicht — eine mehr oder weniger ausgesprochene adenopapillomatöse Struktur auf, in oft ganz ähnlicher Weise, wie man sie von den Darmpolypen her kennt (Polypenform der Geschwulst, Atypie in gegenseitiger Lagerung der Krypten und Zotten und ihrer Zellen, mucoide Verschleimung sowie Glykogengehalt der Saumzellen, Entdifferenzierung der Epithelzellen).

Bei dieser ziemlich komplizierten Sachlage steht der Forscher vor vielen Fragen, die auf Beantwortung warten: Wie sind diese Geschwülste entstanden? Handelt es sich erstens um kongenitale oder erworbene Heterotopie? Haben wir eine mißbildete Heterotopie vor uns, aus der später Krebs entsteht, oder ist aus regelrechter Heterotopie zuerst ein gutartiges Adenopapillom entwickelt, das später weiterhin krebsig entartet?

Schließlich aber wäre vielleicht noch an die Möglichkeit zu denken, daß die Geschwulst primär wäre und in ihr erst sekundär eine Metaplasie vom Darmtypus entstände. Es sei jedoch sogleich bemerkt, daß ich keine Anhaltspunkte für eine solche Hypothese gefunden habe, da der Bau der Geschwulst immer durchweg ganz einheitlich, aus heterotopem Epithel besteht.

Darmschleimhautheterotopien in der Nase sind meines Wissens nicht früher beschrieben worden. Wir wissen also nichts von einem etwaigen Vorkommen regelrecht gebauter Darmepithelinseln in der Nase, ganz zu schweigen von ihrem Verhältnis zum Alter. *Ein in dieser Hinsicht sehr gründlich untersuchtes Objekt ist dagegen der Magen, in dem Heterotopien aus Darmepithel reichlich hervortreten.* Die Untersuchung hat hier herausgestellt, daß die Heterotopien nur selten angeboren (*Konjetzny* 1928, *Hamperl* 1928) und auch dann meistens nur in der Nähe des Pylorus gelegen sind, wo die Magenschleimhaut in die des Duodenums übergeht. Sie können jedoch auch bis zur Kardia vorkommen (*Schaffer* 1897). Die Inseln werden aber zum weitaus größten Teil erworben und sollen auf entzündlicher Basis durch Fehlregeneration entstanden sein (*Schmidt* 1896, *Lubarsch* 1906, *Lange* 1910, *Salzman* 1913, *Moscowicz* 1922 und 1924, *Chuma* 1924, *Kalina* 1924, *Koch* 1926, *Konjetzny* 1928, *Hamperl* 1928, *Magnus* 1937 u. a.). Doch erklärte *Ascoli* (1901), der bei Embryonen sowohl in der Kardia als im Pylorusteil entgegen den Untersuchungen von *Lange*, *Salzman*, *Chuma* und *Magnus* regelmäßig Darminseln fand, die Entstehung der bei chronischer Gastritis vorkommenden großen Gebiete von Darmepithel durch eine von diesen angeborenen Inseln ausgegangene Regeneration. *Plenk* (1932) bestätigt *Ascolis* Resultate über den Pylorusteil der Feten; nach *Clar* (1934) hingegen kommen die Darminseln nur bis zum 7. Fetalmonat vor, nach dem sie zum großen Teil zurückgebildet werden sollen. Bei der Erklärung der Darminseln pathologischer Mägen schließt sich *Clar* der Auffassung von *Ascoli* an. Eine besondere Neigung dieser Darmepithelheterotopien zur Geschwulstbildung wird ganz allgemein abgelehnt. Es ist aber möglich, daß auch in solchen Gebieten wie anderswo bisweilen eine Geschwulst entsteht (*Borrmann* 1926). Selbst habe ich ein Adenocarcinom in der Kardia gefunden, wo die Zellen oft mit einem Stäbchensaum versehen waren, die anderen für das Darmepithel spezifischen Zellen aber fehlten. Auch sind einige Fälle beschrieben worden, bei denen aus heterotopen mucoiden Drüsen Krebs entstanden sein soll (*Beitzke* 1914, *Konjetzny* 1928 unsicher).

Nach den über den Magen gesammelten Erfahrungen müßten wir somit auch hinsichtlich der Nase in erster Linie an eine regeneratorsche erworbene Heterotopie denken. Wäre es aber möglich, daß eine so vollständige Nachahmung — nicht nur das Epithel, sondern auch die Propria und Muscularis mucosae — ortsfremd durch Regeneration entstehen

könnte? Ein solches aus mehreren verschiedenen Gewebearten zusammengesetztes Regenerat wäre jedenfalls als Heterotopie etwas ganz einzig Dastehendes in der Pathologie, wenn auch nicht völlig undenkbar, denn das Epithel könnte vielleicht organisatorisch auf seine Unterlage einwirken. Wenn dem aber so wäre, dürfte man ein allgemeines Vorkommen dieser Heterotopien über die ganze respiratorische Schleimhaut erwarten. Wie noch weiter unten eingehender darzulegen, sind sie aber auf ein ganz bestimmtes Gebiet beschränkt, auf die Siebbeingegend, die nahe bei der entwicklungsgeschichtlich wichtigen Grenzzone zwischen Ekto- und Entoderm liegt. Auch die Seltenheit der Heterotopien in der Nase spricht gegen eine regenerativ erworbene Entstehungsweise. Wenn sie wie im Magen ein Resultat von Entzündungen darstellten, so dürften sie bei den äußerst häufigen Infektionen in der Nase einen ganz gewöhnlichen Befund bedeuten. *Auf Grund des histologischen Baues und der spezifischen Lokalisation der Darmschleimhautheterotopien in der Nase ist meines Erachtens somit anzunehmen, daß sie durch Entwicklungsstörungen bei der Ausbildung der Nasenhöhle aus ektodermaler Riechgrube und entodermalem Urdarm entstehen und somit das Endresultat einer Keimversprengung im Sinne der Cohnheimschen Theorie (Heteroplasie, Choristom) darstellen.*

Die Heterotopien des Magens und die hier beschriebenen Fälle in der Nase scheinen somit genetisch ganz verschiedenartige Bildungen zu sein. Es bestehen aber auch beträchtliche Unterschiede zwischen ihnen in ihrem Bau, die sie ebenfalls morphologisch weniger vergleichbar machen. Ganz abgesehen von den Schwierigkeiten, beim Magen zu bestimmen, ob mit der Epithelheterotopie auch eine des mesenchymalen Gewebes verbunden ist, bleibt als großer Unterschied zwischen beiden die polypöse Form und das geschwulstmäßige Wachstum der Nasenheterotopien bestehen, die beide in der Regel den Magenheterotopien fehlen, bei denen es nicht einmal zur Bildung von wirklichen Darmzotten kommt. Als Mittelform zwischen diesen beiden morphologischen Heterotopietypen sei der vereinzelte Fall von *Schaffer* (1897) erwähnt, bei dem in der Kardial eine Darmschleimhautinsel mit eigener, von der des Magens getrennter Muscularis mucosae hervortrat, das Epithel aber ganz regelmäßig gebildet war. Interessant ist es auch festzustellen, daß *Tönnesen* (1931) alle Polypen von einem Fall von Polyposis ventriculi mit Darmepithel bedeckt gefunden hat, obwohl er selbst die Geschwülste mit ihrem heterotropischen Epithel auf entzündliche Grundlage zurückführt. In seinem zweiten Fall kam jedoch das Darmepithel nur inselweise an den Polypen vor. Gestützt auf das obige, dürfte man vielleicht vermuten können, daß die angeborenen Heterotopien mehr zu geschwulstiger Wucherung geneigt sind als die erworbenen.

Der Darm trägt schon normalerweise ein den Nasenheterotopien entsprechendes Epithel. In ihm aber kommen mikroskopisch ziemlich

ähnlich gebaute Geschwülste in Form von *Darmpolypen* vor, und man ist deswegen interessiert zu wissen, ob diese etwa auf angeborener Grundlage entstehen. Man entbehrt aber auch hier einer sicheren Entscheidung. Während die einen Forscher alle polypösen Geschwülste auf entzündliche Basis zurückzuführen und die festgestellte offenbare Erbllichkeit der Polyposis durch eine vererbte pathologische Reaktionsanlage (Disposition) zu erklären versuchen (*Verse* 1908, *Lubarsch*, *Borelius* und *Sjövall* 1916, *Erdmann* und *Morris* 1925, *Tönnesen* 1931), halten andere einen Teil der Polypen für angeborene Entwicklungsstörungen mit weniger reifer oder unrichtiger Differenzierung (*Ribbert* 1909, *Wechselmann* 1910, *Lahm* 1914, *Staemmler* 1924, *Borrmann* 1926 u. a.). Andere wieder wie *Oberndorfer* (1926) legen dagegen mehr Gewicht auf chemische und mechanische Reize, während *Feyrter* (1931) für die Geschwulstentstehung die anabiotische Gewebswucherung in der örtlichen oder mehr allgemeinen Alterskatabiose des Organs (Organismus) hauptsächlich verantwortlich macht. *Schmieden* und *Westhues* (1927) wiederum legen eigentlich nur der erblichen Disposition eine Bedeutung zu, und der letztere hat in jüngster Zeit (1942) beim Magen sich entschieden gegen die Auffassung von *Konjetzny* (1938) gewandt, der die geschwulstartig gebauten Drüsenpolypen als ein Endresultat der chronischen Gastritis erklärt hat. Doch sind auch beim Darm Polypen beschrieben worden, die ganz allgemein als Entwicklungsstörungen gedeutet worden sind. Solche stellen die heterotopischen Dünndarmpolypen von *Poindecker* (1912) und *Feyrter* (2 Fälle) dar, die alle aus Magenepithel bestanden, wenn auch einer davon nur teilweise. Dagegen können nach *Feyrter* die beschriebenen Polypen mit Dickdarmbau im Dünndarm (*Sorge* 1913, *Feyrter*) insofern auch erworbene sein, als ebenfalls im Dickdarm während der Entwicklung zuerst Zotten hervortreten und erst später wieder verschwinden. Es sei hier zuletzt auch auf die in dem *Meckelschen* Divertikel und in der Speiseröhre auftretenden Magenepithelinseln hingewiesen, die ganz allgemein als angeboren gelten, obwohl sie als Anfangspunkte der Geschwülste keine größere Rolle zu spielen scheinen¹. Meines Erachtens geht aus dieser Literaturübersicht somit wenigstens soviel hervor, daß eine entwicklungsgeschichtliche Erklärung für die Entstehung der den Heterotopien in der Nase ähnlichen Geschwülste auch anderswo im Magendarmschlauch nicht ausgeschlossen ist.

Wenn wir also die Nasenheterotopien als angeborene annehmen, so erfordert das späte klinische Auftreten der Geschwulst (von 28—77 Jahre) eine Erklärung. Man könnte sich vielleicht vorstellen, die Heterotopien wüchsen so langsam weiter, daß sie erst allmählich, nach Jahrzehnten, eine belästigende und auf klinische Symptome hinwirkende Größe erreichten. Die nicht zu lange Anamnese und das schnelle Wachstum, das

¹ Heutzutage werden die letzteren als ein ancestrales Organ aufgefaßt (vgl. *Schumacher* 1927).

die Geschwulst bei Rezidiven zeigte, sprechen aber für ein ganz andersartiges Wachstumstempo. *Es ist somit viel wahrscheinlicher, daß versprengte Keime lange Zeit ganz unbeteiligt im Gewebe steckenbleiben, bis sie durch irgendeinen Reiz — am ehesten denkt man da an Entzündungen — in ihrem Wachstum angeregt werden und bald eine papillomatöse Geschwulst bilden.* Wie die primären Keime aussehen, ob sie aus den auf höherem oder gleichem Differenzierungsniveau befindlichen Zellen bestehen oder vielleicht nur eine Anlage in embryonalem Zustand bilden, können wir in Ermangelung von Hinweisen nicht entscheiden. Der ziemlich einheitliche Bau in allen Teilen derselben Geschwulst gegenüber den recht großen Unterschieden zwischen den verschiedenen Geschwülsten (z. B. dem Vorkommen von 1—4 Zellarten im Epithel) spricht vielleicht eher für einen verschiedenartigen Zustand schon im Anlagestadium der Geschwulst als für eine sich allmählich fortsetzende Entdifferenzierung.

Meistens, vielleicht immer scheint aus dem Keim zuerst ein gutartig wachsendes Adenopapillom zu entstehen. Bei späterer Entwicklung der Geschwulst ist aber doch auch eine weitere Entartung möglich, indem eine Umwandlung zum Krebs stattfindet (Fall 3—6). Entgegen der adenopapillären Struktur, die durch die ganze Geschwulst verbreitet war, kommt Krebs anfangs nur an bestimmten Stellen vor, während andere Teile noch den ursprünglichen Zustand beibehalten haben. *Der Krebs entsteht also nicht direkt aus den bei der Entwicklung versprengten Keimen, sondern tritt erst in einer aus dem Keim entstandenen histologisch gutartigen Geschwulst wahrscheinlich durch irgendeinen äußeren Reiz auf*, der eben für die ortsfremde Darmschleimhaut in der Nase sehr beträchtlich sein mag. Bei krebsiger Umwandlung wurde bei hochdifferenzierten Adenopapillomen eine starke Entdifferenzierung der Epithelzellen beobachtet (Verschwinden der vier spezifischen Darmzellen, oft auch das Verlieren des Stäbchensaumes und ebenfalls der Sekretionsfähigkeit). Solche Fälle zeigen besonders deutlich die Unrichtigkeit der alten Auffassung von *Ribbert*, der bei Darmpolypen, die er als angeboren betrachtete, die Ursache der Krebsentwicklung in der Veränderung der bindegewebigen Unterlage sah und die fortgesetzte Entdifferenzierung der Epithelzellen durchaus leugnete. Sie zeigen auch, daß die von *Schmieden* und *Westhues* (1927) gegebene histologische Einteilung, bei der es besonders auf die Beurteilung der Malignität der Geschwülste ankommt, wenigstens bei der Nase insofern nicht stichhaltig ist, als hier aus einem besonders hoch organisierten Papillom mit vollendifferenziertem Epithel doch ein Krebs entsteht, während derartige Polypen nach diesen Autoren gutartig sein sollen. Auch bei Darmtumoren lehnen einige die Einteilung von *Schmieden* und *Westhues* ab (*Kaufmann*, *Tönnesen* und *Feyrter*). Doch ist zu erwähnen, daß auch *Schmieden* und *Westhues* einen ausnahmsweise eintretenden Krebsausgang von gutartigen Polypen

zugeben. Bei den Adenopapillomen von niedrigem Bau ist dagegen der Unterschied zwischen den Zellen der ursprünglichen Geschwulst und des Krebses weniger auffallend. Zugunsten einer Krebsumwandlung scheint auch die Vermehrung der Mitosen, bisweilen desgleichen eine Vergrößerung der Kerne zu sprechen.

In gutem Einklang steht die *Häufigkeit krebsiger Entartung* bei heterotopischen Nasengeschwülsten mit den im Darm vorkommenden Polypen, besonders mit der Polyposis, bei der sich nach den letzten Untersuchungen bei 80% (Grösch 1938) Krebs entwickelt. Der Autor behauptet sogar, daß, wenn die Patienten alle lang genug lebten und sie das Krebsalter erreichten, der Hundertsatz beinahe auf 100 steigen würde. Von unseren 6 Fällen waren 4 zu Krebs entartet, während von einem die klinischen Daten nicht zur Hand lagen, der andere wiederum erst im Anfang seiner Krankheit stand.

Sehr bemerkenswert ist der *Sitz der Geschwülste*. Alle waren nämlich von der Siebbeingegend oder der lateralen oberen Nasenwand ausgegangen. Das Vorkommen von angeborenen Entoderminseln an dieser Stelle scheint mit der heutigen Auffassung der Entwicklungsgeschichte im Widerspruch zu stehen. Alle Fachlehrbücher (Broman 1911, 1927, Keibel und Mall 1911 u. a.) erklären nämlich übereinstimmend, daß die Nasenschleimhaut in ihrer Ganzheit ektodermalen Ursprungs sei. Die vorderen oberen Teile, die vor eine Linie vom Ductus incisivus bis zum vorderen unteren Rand des Keilbeinkörpers fallen, entstehen aus Riechgrubenektoderm, die von dieser Linie nach unten und hinten gelegenen Teile wieder aus der primären Mundbucht. Die Grenze zwischen Ento- und Ektoderm wird oben an die Hypophysentasche gelegt. Nach Clara (1943) soll die Grenze dann im Bereich der Nasenhöhle am vorderen Rand des Tubenwulstes, im Bereich der Mundhöhle am hinteren Rand des vorderen Gaumenbogens laufen. Eine genaue Festlegung der Grenze ist aber bei Vollerwachsenen unmöglich. „Sicher scheint jedenfalls nur zu sein, daß das Epithel im Vorhof des Mundes und im vorderen Abschnitt der Mundhöhle einschließlich des Zungenkörpers sowie im vorderen Teil der Nasenhöhle ektodermaler Herkunft ist“ (Clara). Bei den Fällen 1, 3, 4 und 6 in meinem Material hat sich die Geschwulst anfangs deutlich auf die Siebbeingegend beschränkt. Bei Fall 6 wurden bei der Operation die hinteren Siebbeinzellen, bei Fall 4 die Keilbeinhöhle als frei von Geschwulst festgestellt. Diese Fälle sprechen also dafür, daß die Darminseln ziemlich weit von der angenommenen Ekto-Entodermgrenze versprengt werden können oder daß vielleicht das Entoderm schon normalerweise entgegen der heutigen Auffassung an der Bildung der oberen Nasenhöhle gewissermaßen teilnimmt. Doch sind auch diese Entfernungen nicht groß, wenn man die frühe Zeit der Entwicklung berücksichtigt, in der das Zusammenschmelzen von Ento- und Ektoderm stattfindet und die Inseln entstehen müssen.

Ferner sind noch einige Worte über die *Häufigkeit der heterotopischen Darmgeschwülste* in der Nase hinzuzufügen. Die hier beschriebenen 6 Fälle stammen aus einem Material von 24 Papillomen und 103 Carcinomen der inneren Nase. (Zwei Fälle rein epidermaler Septumpapillome wurden hier nicht mit aufgenommen.) Das Material bestand erstens aus der Sammlung von Prof. *Saxén* (1926), das 8 Papillome und 25 Carcinome enthielt und die Fälle der Oto-Laryngologischen Universitätsklinik zu Helsinki von 1909—1923 einschließt, zweitens aus 8 Papillomen und 10 Carcinomen von den an das Pathologisch-Anatomische Institut zur Untersuchung eingesandten Proben. Den Rest bildet das Material der Otiatrischen Universitätsklinik von 1930—1942, zusammen 8 Papillome und 68 Carcinome. Aus diesen Zahlen ergibt sich als Häufigkeitsprozent der heterotopischen Nasengeschwülste 4,7% der erwähnten epithelialen Nasengeschwülste. Im Verhältnis zu den Papillomen berechnet, ist die Prozentzahl 16,6, wenn nur die reinen adenopapillomatösen Heterotopien berücksichtigt werden. Werden aber auch die 2 Fälle (5 und 6), bei denen schon bei der ersten Untersuchung an dem Papillom eine krebsige Wucherung festgestellt wurde, mitgezählt, so steigt das Verhalten auf 23, was aber nicht ganz korrekt ist, weil die krebsig entarteten harten Papillome zu den Krebsen gerechnet wurden. Doch war bei diesen der papillomatöse Bau nie so ohne weiteres ins Auge fallend wie bei den erwähnten zwei Heterotopiefällen. Die erhaltenen Zahlen scheinen ein Minimum darzustellen. Unter den Krebsen gibt es nämlich sehr atypische Geschwülste, bei denen sich der Ausgangspunkt nicht mehr bestimmen läßt. Zum Beispiel sei hier aus meinem Material ein Krebs erwähnt, in dessen Stroma in sehr reichlicher Menge glatte Muskelfasern vorkamen, das Epithel aber nur aus wenig differenzierten polygonalen Zellen bestand, die in soliden Strängen wuchsen. Die Muskelfasern weisen in diesem Fall auf Heterotopie hin, was sich allerdings nicht am Epithel bestätigen läßt.

Von den 24 Papillomen scheinen — es wurden nur ein oder einzelne Schnitte untersucht — 5 nur aus mehrschichtigem Platten- oder Übergangsepithel zu bestehen, ohne jedoch irgendwo oder höchstens stellenweise Keratinbildung (gelegentlich mit Spuren von Keratohyalinkörnchen) zu zeigen. In 13 Fällen kam neben diesem Epithel auch mehr oder weniger mehrreihiges prismatisches Epithel mit Flimmerbesatz vor¹. Diese beiden Gruppen bilden zusammen nach *Tobeck* die „harten“ Papillome und zeigten alle, mit Ausnahme eines mit mehrschichtigem Plattenepithel bedeckten zottig gebauten Papilloms, mehr oder weniger deutlich eine einwärts wachsende pseudopapilläre Struktur (vgl. *Renys* und *Ringertz*). Es fanden sich nur zwei Fälle, die ausschließlich aus Flimmerepithel bestanden, aber auch in diesen zeigte sich eine Neigung

¹ Unter diesen befand sich ein Fall mit vorwiegend mehrreihigem Epithel, in dem reichlich Zelleinschlüsse vorkamen und der auf eine Virusinfektion zurückgeführt wurde. Über ihn wird in einer anderen Mitteilung in den *Acta oto-laryng.* 1944 berichtet.

zur Verdickung des Epithels durch Zunahme der Zellreihen oder -schichten. Die Gruppe der „weichen“ echten Papillome bestand somit neben diesem Falle nur aus heterotopischen Geschwülsten von Darmbau.

Auf die verschiedenen Arten der untersuchten Krebse brauche ich in diesem Zusammenhang nicht weiter einzugehen. Es genügt hervorzuheben, daß unter ihnen kein einziger Schleim- oder Gallertkrebs auftritt, abgesehen von den zwei heterotopischen Darmschleimhautgeschwülsten (den Fällen 4 und 5). Wir können also das Obige kurz wie folgt zusammenfassen: *Ein echtes „weiches“ Papillom ohne Neigung zu Mehrschichtigkeit sowie Schleimkrebs in der Nase sind in hohem Grade auf heterotopische Geschwülste von Darmbau verdächtig.*

Nach Obigem scheinen die heterotopischen Nasengeschwülste somit nicht ganz selten zu sein. *Es ist also wahrscheinlich, daß solche sich auch unter den schon mitgeteilten über 100 Fällen von Nasenpapillomen (Kramer und Som, Greschickter, Ringertz) sowie zahlreichen Carcinomen vertreten waren.* Es ist aber auch fast unmöglich, sie wegen des Fehlens von Abbildungen sowie wegen oft mangelhafter Beschreibung sicher wieder zu erkennen. Aus der gut bebilderten Arbeit von Ringertz möchte ich jedoch zu schließen wagen, daß vielleicht die meisten der von ihm unter der Überschrift „Adenocarcinom“ besprochenen 10 Fälle, und zwar sowohl die vom alveolaren als auch die vom pseudopapillären Typus, unseren heterotopischen Krebsen zuzuzählen sind. Über den pseudopapillären Typus dieser Geschwülste schreibt er ja selbst: „These tumors show a striking likeness to the papillary adenocarcinomas of the intestinal canal, principally the colon, both as regards structure and celltype. The epithelium covers gracefull papillae in a strictly simple layer and surrounds aggregations of lumina formation often bulging into them in knobs. The cells are not ciliated. There are numerous goblet cells dispersed in the cell rows. The tumor stroma is composed of more or less abundant and dense connective tissue usually with excessive inflammatory infiltration.“ Da alle diese Geschwülste auch bei seinem Material von dem oberen Teil der Nasenhöhle, von unmittelbarer Nachbarschaft des Siebbeines ausgingen, nahm Ringertz an, daß sie vielleicht aus dem Riechepithel entstanden seien. Ein Fall der alveolären Form der Ringertzschen Adenocarcinome bot das Bild eines Schleimkrebses. Die anderen mir bekannten im Schrifttum beschriebenen Schleim- oder Gallertkrebs (Meyer 1921, Güttich 1925, Klestadt und Martensen [3 Fälle] 1925, Seiferth [2 Fälle] 1927, Barnes 1927, Ofner 1939) standen alle mit dem Siebbeinlabyrinth oder mit der Keilbeinhöhle im Zusammenhang, einige reichten daneben auch bis in die Kieferhöhle hinein, die Seiferth für einen seiner Fälle als primäre Ausgangsstelle betrachtet. Der Meyersche Fall von Gallertkrebs sowie die zweite von ihm veröffentlichte papilläre Nasengeschwulst scheinen auch auf Grund ihres Epithelbaues zu unseren heterotopischen Tumoren zu gehören.

Gegen den oben gegebenen Hintergrund betrachtet, scheinen die heterotopischen Darmschleimhautgeschwülste in der Nase eine recht gefährliche Krankheit darzustellen. Schon in ihrem adenopapillären Stadium zeichnen sie sich durch ihre besonders hartnäckige Neigung zum Rezidiv aus. Diese muß, wenn wir die Geschwülste nun einmal als angeborene betrachten, auf eine unvollständige Beseitigung der Geschwulst bei der Operation beruhen. Bei der *Behandlung der Geschwülste* ist wenigstens vorläufig — bis wir mehr Erfahrung über diese Geschwülste gesammelt haben werden — zu empfehlen, die Operation schon bei der ersten Entdeckung auch einer nicht krebsig wachsenden Heterotopie möglichst radikal auszuführen. Natürlich muß der Patient längere Zeit wegen der Rezidivgefahr unter Kontrolle bleiben. Von Strahlentherapie ist, wenigstens vor der krebsigen Entartung, nicht viel zu erwarten, da die heterotopischen Geschwülste aus hochdifferenzierten Zellen bestehen. Im *klinischen Bild* der Krankheit scheinen die Blutungen mit spontaner Ablösung von Gewebsfragmenten besonders kennzeichnend zu sein.

Die klinischen Data der *Ringertz*schen Fälle bestätigen gut meine Erfahrungen über die hier dargelegten Geschwülste. Unter 9 operierten Fällen wurde bei 8 ein Rezidiv festgestellt, und auch der letzte Fall wurde nicht mehr über 1 Jahr hinaus verfolgt. Von den 10 Fällen waren 6 am Krebs und 2 an den Komplikationen bei der Operation gestorben, und die 2 übrigen wurden nur 1½ Jahr verfolgt. Mit Strahlentherapie war keine merkbare Wirkung zu erzielen.

In diesem Zusammenhang möchte ich dem Vorsteher des Instituts Herrn Prof. Dr. med. *Arno Saxén*, der mir seine wertvolle Sammlung an Nasengeschwülsten gütigst zur Verfügung gestellt und die Ausarbeitung meiner Untersuchung mit besonders großem Interesse verfolgt hat, meinen besten Dank zum Ausdruck bringen. Zugleich danke ich auch aufs beste dem Vorsteher der Oto-Laryngologischen Universitätsklinik zu Helsinki, Herrn Prof. Dr. med. *Y. Meurman*, wie auch dem Oberarzt der oto-laryngologischen Abteilung im 68. Kriegslazarett, Herrn Oberstabsarzt Dr. med. *A. J. Seppälä*, für das aus ihren Krankenhäusern erhaltene Material nebst Krankheitsberichten.

Zusammenfassung.

Aus einem Material von 24 Papillomen und 103 Carcinomen in der Nase wurden 6 Fälle ausgewählt, die als heterotopische Geschwülste von Darmschleimhautbau gedeutet wurden. Sie zeigten folgende Merkmale:

Das Epithel war einschichtig hochprismatisch und bestand in 3 Fällen aus Saum-, Becher-, *Paneth*schen und basalkörnten Zellen, in einem Fall aus den zwei erstgenannten Zellarten, während in zwei Fällen nur Saumzellen oder daraus entdifferenzierte Zellformen vorkamen. In allen Geschwülsten enthielt das Epithel Glykogen (in einem Fall nicht untersucht). In den Nukleolen kamen winzige Körnchen „Nukleolinen“ vor.

Die *Panethschen* Zellen zeigten eine leichte Färbung mit *Bauerscher* Reaktion.

Der Bau der Geschwülste war im großen ganzen papillomatös, mehr oder weniger dem Zottenbau des Dünndarms vergleichbar, doch konnte die Kryptenbildung nicht nur zwischen den Zotten, sondern auch an deren Spitze ebenso wie in allen beliebigen Stellen stattfinden. In 4 Fällen waren die Krypten teilweise durch mucoide Verschleimung gekennzeichnet („pseudopylorische Drüsenbildung“). Die mucoiden Zellen entstanden durch Verschleimung der Saumzellen, und zwischen ihnen kamen gewöhnliche muköse Becherzellen vor. Die Schleimhaut war in allen Fällen durch eine *Muscularis mucosae* gegen die bindegewebige Unterlage abgegrenzt. Die *Propria* war in drei Fällen wie im Darm aus retikulärem Bindegewebe mit typischen Wanderzellen aufgebaut, in den restlichen Fällen auch gewissermaßen mit dem Darm übereinstimmend. Doch fehlten allen die Mastzellen. Erst in der Submucosa kamen kollagene Fasern in größeren Mengen vor.

In 2 von diesen heterotopischen Geschwülsten konnte während der Beobachtung des Kranken eine Umwandlung zum krebsigen Wachstum festgestellt werden. In 2 Fällen wurde neben dem adenopapillomatösen Bau der Geschwulst schon bei der ersten Probe Krebs beobachtet. In den 2 übrigen Fällen war der Ausgang der Krankheit nicht bekannt, oder noch nicht beendet. Der Krebs wies in 2 Fällen das Bild eines Schleimkrebses auf, in einem Fall war ein einfaches Adenocarcinom mit starker Entdifferenzierung des Epithels entwickelt, und in dem letzten Fall war die adenopapilläre Struktur erhalten, zeigte aber deutlich ein infiltrierendes Wachstum (Ca. papillosum). Der von den Krebsen ausgeschiedene Schleim war stets muköser, nicht mucoider Art.

In einem Fall war das Stroma des Krebses mit metachromatischen Farben stark färbbar, was für das Vorkommen von hochmolekulären Esterschwefelsäuren im Gewebe sprechen soll (vgl. *Sylvén*). Die *Bauersche* Reaktion, die unter anderem die Zuckerkomponente der esterschwefelsäurehaltigen Glykoproteiden darstellen soll, gab oft ein von dem Färbungseffekt der metachromatischen Farben ziemlich abweichendes Resultat.

Die Geschwülste werden als kongenitale Keimversprengungen gedeutet, die vielleicht durch äußere Ursachen zur Wucherung gereizt werden und während fortgesetzter Reizung sowie wegen der ungeeigneten, aus respiratorischem Epithel gebildeten Umgebung schließlich zum Carcinom entdifferenziert werden.

Literaturverzeichnis.

Ascoli, C.: Arch. Sci. med. **25**, 257 (1901). Ref. nach *Plenk*. — *Barnes, H. A.*: Arch. Otolaryng. **6**, 123 (1927). — *Beitzke*: Verh. dtsch. path. Ges. **1914**, 433. — *Borelius u. Sjövall*: Beitr. klin. Chir. **99**, 424 (1916). — *Borrmann, R.*: Geschwülste

des Magens und Duodenums. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie (Henke-Lubarsch), Bd. IV/1. 1926. — Carleton, H. M.: Quart. J. microsc. Sci., N. s. **64**, 329 (1920). — Chaves, P. R.: Bull. Soc. Sci. nat. (portug.) **8** (1908). — Chuma, M.: Virchows Arch. **247**, 236 (1923). — Ciaccio, C. u. S. Scaglioni: Beitr. path. Anat. **55**, 131 (1913). — Clar, F.: Beitr. klin. Chir. **160**, 145 (1934). — Clara, M.: Z. Zellforsch. **22**, 318 (1935). — Z. mikrosk.-anat. Forsch. **47**, 183 (1940). — Entwicklungsgeschichte des Menschen, 3. Aufl. Leipzig 1943. — Eckert-Möbius, A.: Gutartige Geschwülste der inneren Nase. Handbuch der Hals- usw. Heilkunde (Denker-Kahler), Bd. V. 1929. — Erdmann, J. F. and H. Morris: Surg. etc. **40**, 460 (1925). — Feyrter, F.: Beitr. path. Anat. **86**, 66 (1931). — Z. mikrosk.-anat. Forsch. **27**, 519 (1931). — Greschickter, Ch. F.: Amer. J. Canc. **24**, 637 (1935). — Grösch, K.: Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. 1938. — Güttich: Z. Hals- usw. Heilk. **12**, 703 (1925). — Hamperl, H.: Virchows Arch. **266**, 509 (1927); **286**, 811 (1932). — Beitr. path. Anat. **80**, 307 (1928). — Heidenhain, M.: Anat. Anz. **40**, 102 (1912). — Z. mikrosk.-anat. Forsch. **47**, 522 (1940). — Hintzsche, E. u. P. Anderegg: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **43**, 143 (1938). — Hopmann, C. M.: Virchows Arch. **93**, 213 (1883). — Järvi, O.: Ann. Acad. Sci. fennicae, Ser. A **43**, 5 (1935). — Z. Zellforsch. **30**, 98 (1939); **31**, 1 (1940). — Järvi, O. u. H. Teir: Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim, Ser. A **23**, 7 (1940). — Kalimu, T.: Arch. klin. Chir. **128**, 20 (1924). — Kaufmann, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 10. Aufl. Berlin 1931. — Klestadt, U. u. H. Martensen: Beitr. klin. Chir. **133**, 626 (1925). — Koch, W.: Mißbildungen von Magen und Darm. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie (Henke-Lubarsch), Bd. IV/1. 1926. — Konjetzny, G. E.: Die Entzündungen des Magens. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie (Henke-Lubarsch), Bd. IV/2. 1928. — Der Magenkrebs. Stuttgart 1938. — Kramer, R. and M. L. Som: Arch. Otolaryng. **22**, 22 (1935). — Lahm, W.: Beitr. path. Anat. **59**, 276 (1914). — Lange, G.: Diss. Kopenhagen 1910. — Lison, L.: Histochemie animale. Paris 1936. — Lubarsch: Verh. dtsch. path. Ges. **1906**, 12, 208. — Magnus, H. A.: J. of Path. **44**, 389 (1937). — Meyer, W.: Z. Ohrenheilk. **81**, 179 (1921). — Moszkowicz, L.: Arch. klin. Chir. **122**, 144 (1922); **132**, 558 (1924). — Oberndorfer, S.: Die Geschwülste des Darmes. Handbuch der speziellen Pathologie (Henke-Lubarsch), Bd. IV/3. 1926. — Ofner: Arch. Ohr- usw. Heilk. **146**, 184 (1939). — Patzelt, V.: Der Darm. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen (v. Möllendorff), Bd. V/3. 1936. — Plenk, H.: Der Magen. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen (v. Möllendorff), Bd. V/2. 1932. — Poindecker, H.: Zbl. Path. **23**, 481 (1912). — Renys, H.: Z. Hals- usw. Heilk. **30**, 421 (1932). — Ribbert, H.: Frankf. Z. Path. **2**, 449 (1909). — Ringertz, N.: Acta oto-laryng. (Stockh.) Suppl. **27** (1938). — Saltzman, F.: Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena) **1**, 335 (1913). — Saxén, A.: Arb. path. Inst. Helsingfors (Jena) **4**, 1 (1926). — Schmidt, A.: Virchows Arch. **143**, 477 (1896). — Schmieden, V. u. H. Westhues: Dtsch. Z. Chir. **202**, 1 (1927). — Schumacher, S.: Die Speiseröhre. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen (v. Möllendorff), Bd. V/1. 1927. — Seiferth, L. B.: Passow-Schaeffers Beitr. **25**, 177 (1927). — Sorge: Med. Klin. **1913** **I**, 749. — Staemmler, M.: Die Neubildungen des Darmes. Neue deutsche Chirurgie, Bd. 33. 1924. — Sylén, B.: Acta chir. scand. (Stockh.) Suppl. **66** (1941). — Tobeck, A.: Passow-Schaeffers Beitr. **27**, 432 (1929). — Tönnesen, H.: Acta chir. scand. (Stockh.) Suppl. **17** (1931). — Versé: Verh. dtsch. path. Ges. **1908**, 95. — Wechselmann, L.: Beitr. klin. Chir. **70**, 855 (1910). — Westhues, H.: Arch. klin. Chir. **203**, 390 (1942). — Dtsch. med. Wschr. **1942** **I**, 649. — Münch. med. Wschr. **1942** **I**, 192.