

Aus der Pathologisch-Anatomischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses
Am Urban, Berlin SW 29 (Dirig. Arzt: Dr. H. LESCHKE)

Über schleimbildende Bronchusadenome

Von

HEINZ LESCHKE

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 22. September 1956)

Die mikroskopischen Befunde der gewöhnlichen Bronchusadenome sind im deutschen Sprachgebiet vor allem durch GEIPEL und HAMPERL erarbeitet worden und allgemein geläufig. Weniger bekannt ist aber, daß in diesen vorwiegend solid gebauten Geschwülsten manchmal Veränderungen auftreten, die als Sekretionsvorgänge zu deuten sind. Solche Befunde kommen in einzelnen Abschnitten sonst solid gebauter und nicht sezernierender Adenome häufiger vor. Die Sekretion kann aber so stark ausgeprägt sein, daß die Geschwulst mit Recht als sezernierendes bzw. schleimbildendes Bronchusadenom bezeichnet wird (ENGELBRETH-HOLM; CARLENS und Mitarbeiter). Die schleimbildenden Adenomvarianten sind allerdings selten und über ihre histologischen Befunde ist wenig bekannt. Im Anschluß an die Mitteilung von 3 eigenen Fällen soll deshalb eine zusammenfassende Besprechung der eigenen und der Literaturbefunde erfolgen. Für die vergleichende Betrachtung mit anderen Geschwülsten ergeben sich dadurch neue Aspekte.

Fall 1. G. D., 21 Jahre alter Mann. Aufn.-Nr. 637/1952. Städt. Krankenhaus Am Urban. Seit 9 Jahren rezidivieren pneumonische Krankheitsbilder. Seit 3 Jahren besteht blutiger Auswurf. Nach den Röntgenbefunden ist der Unterlappen der rechten Lunge grotesk geschrumpft. Der Lappenbronchus ist durch eine bläulichrote, bei der Probeexcision stark blutende Geschwulst verlegt (Chefarzt Dr. Dr. W. HÜSTEN). Die Ektomie des schwartig verwachsenen Unterlappens (Prof. Dr. M. MADLENER) war sehr schwierig.

Makroskopisch (U 875/1952) liegt eine kirschgroße, blutreiche Geschwulst vor. Ein Drittel von ihr liegt endobronchial und versperrt die Lichtung des Unterlappenbronchus. Die anderen zwei Drittel des Tumors sitzen extrabronchial. Das Lungengewebe ist durch chronische Bronchiektasenerweiterung und chronische Pneumonie verödet.

Mikroskopisch überwiegen in der Geschwulst kompakte Epithelstränge aus kleinen polygonalen Zellen mit gleichförmigen chromatinreichen runden Kernen und eosinophilem Cytoplasma (Abb. 1a). Vereinzelt sind wasserklare Epithelien und große polygonale Zellen eingeschaltet, wie sie in den sezernierenden Abschnitten häufiger sind (Abb. 1b). In größeren Arealen liegen hochkubische oder zylindrische Epithelien mit mehr länglichen Kernen in Palisadensträngen rings um die Capillaren („Honigwabenstruktur“ nach WELT und WEINSTEIN). Ein Sekretionsprodukt ist in diesen Abschnitten färberisch nicht nachweisbar — auch

nicht in den wasserklaren Zellen (Mucicarmin, Weinstensäure-Thionin-Einschlußfärbung nach FEYRTER, PAS). Das Bindegewebe besteht überwiegend nur aus Capillaren. In einem faserreichen Abschnitt ist es in Knochen umgewandelt. Die Geschwulstkapsel ist örtlich infiltriert.

Tumorabschnitte, die an eine Sekretion der Zellen denken lassen, bestehen aus eng verschlungenen, 2—5 Zellen breiten Epithelsäulen und aus größeren Häuf-

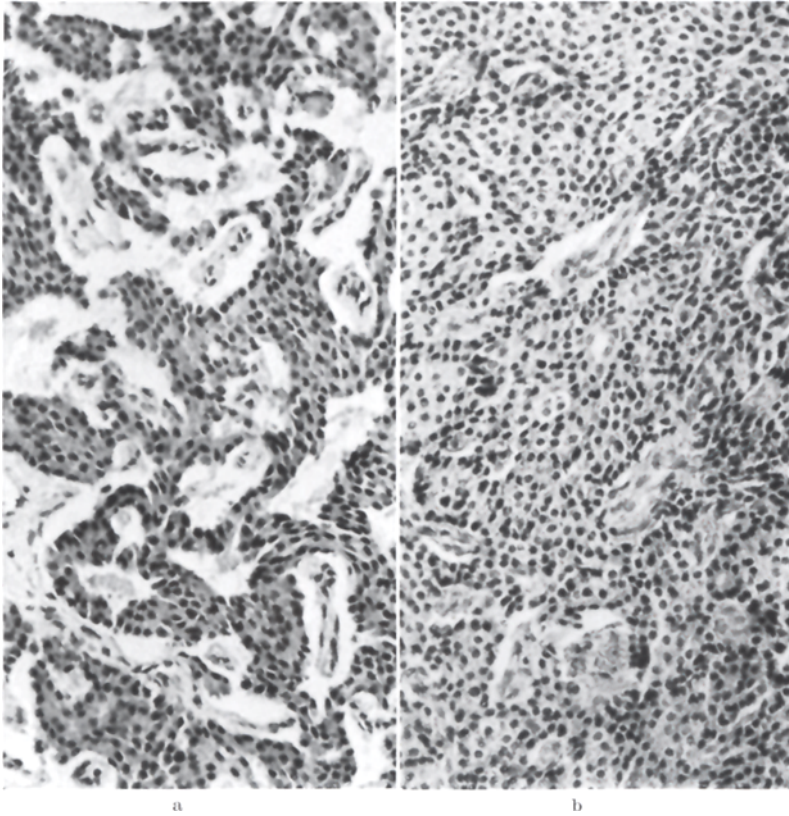


Abb. 1a u. b. Fall 1. a Stränge aus gleichförmigen kleinen polygonalen Adenomzellen sind durch artefizielle Schrumpfung von schmalen capillarreichen Stromazügen abgehoben. b Die polygonalen Adenomzellen sind oben besonders groß und haben durchsichtiges, helles Cytoplasma. Hämatoxylin-Eosin-Färbungen. Aufnahmen mit Objektiv 10 \times , Okular 10 \times , $5\frac{1}{2}$ fach nachvergrößert

chen mit vereinzelt drüsenartigen Rosetten (Abb. 2). Vom Stroma sieht man nur Capillarkerne. Die Geschwulstzellen und ihre Kerne wechseln in Größe, Form und Färbbarkeit sehr (Abb. 3). Hohe zylindrische Elemente und sehr große polygonale Zellen sind jedoch am häufigsten. In den polygonalen, manchmal auch zweikernigen Zellen liegen hier und da kugelige Einschlüsse bzw. Vacuolen, die z. T. den Kern verdrängen und verformen. Sie enthalten mucoiden Substanzen in wechselnder Menge und mit unterschiedlicher Färbbarkeit. Sie sind mit Mucicarmin, PAS und nach MALLORY verschieden färbbar und auch verschieden metachromatisch (Thionin-Weinstensäure-Einschlußfärbung nach FEYRTER). Seltener

sind eosinophile Tropfen ohne positive Fibrinfärbung. Vereinzelt Einschlüsse sind maulbeerförmig verkalkt.

In den Lichtungen der wenigen drüsenartigen Bläschen (Abb. 2) liegen Mucoidstoffe außerhalb der zylindrischen oder prismatischen Randzellen. Sie färben sich mit Mucicarmin kaum positiv. Etwas Flüssigkeit mit noch geringerem Mucoidgehalt (Mucicarminfärbung) liegt zwischen verdrängten und am Rand komprimierten Epithelien sowie im aufgelockerten kollagenen Faserwerk des Stromas. Ihre Entstehung deuten wir aus großen geschwollenen in Verflüssigung begriffenen

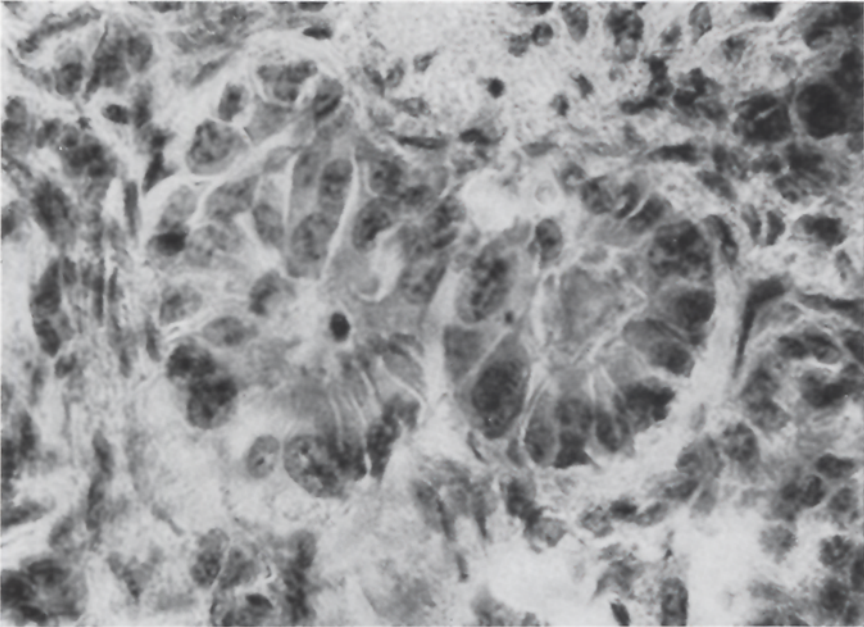


Abb. 2. Fall 1. Drüsenartige Lichtungen begrenzt durch sezernierende hochzylindrische oder prismatische Zellen. Links ist ein isolierter geschrumpfter Zellkern in die Lichtung ausgestoßen. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Aufnahme mit Öl-Immersion 100 \times , Okular 9 \times , nachvergrößert

Epithelien, deren Nachbarzellen bereits komprimiert sind und neben denen das Bindegewebe eigenartig aufgelockert bzw. verquollen, aber nicht hyalin umgewandelt ist.

Außerdem sind noch große Geschwulstzellen nachweisbar (Abb. 3), die zahlreiche Fetttropfchen enthalten (Färbungen mit Sudan und Scharlachrot), neben denen nach längerer Formalinfixation der Geschwulst im polarisierten Licht doppelbrechende — mit den Fettfarbstoffen nicht gefärbte — nadelförmige Kristalle ausgefallen sind. Zellen, welche Fettstoffe und großtropfige mucoide Einschlüsse zugleich enthalten, sind nicht aufgefunden.

Diagnose: Bronchusadenom mit schleimbildenden Zellen.

Fall 2. H. S., 42 Jahre alte Frau. Aufn.-Nr. 3339/55. Städt. Krankenhaus Am Urban. Im Alter von 19 Jahren erstmalig Verschickung wegen eines Lungenleidens, das seither alljährlich kontrolliert wird. Röntgenologisch bestanden wechselnde Verschattungen des linken Oberlappens. Einweisung wegen Tumor-

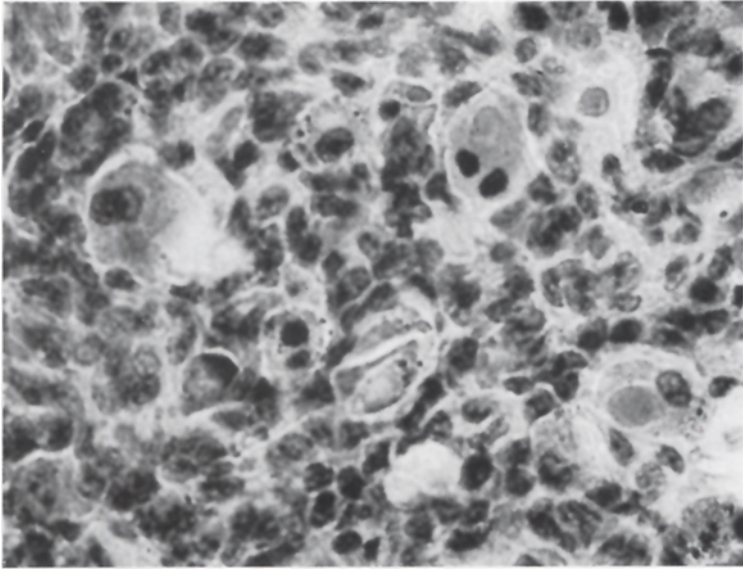


Abb. 3. Fall 1. Ungewöhnlich große sezernierende Adenomzellen mit großen kugelförmigen Einschlüssen und mit kleinen, fast schwarz wiedergegebenen Fetttropfchen. Gefrierschnitt. Fettfärbung. Aufnahme mit Objektiv 40 ×, Okular 9 ×, 5 $\frac{1}{2}$ fach nachvergrößert

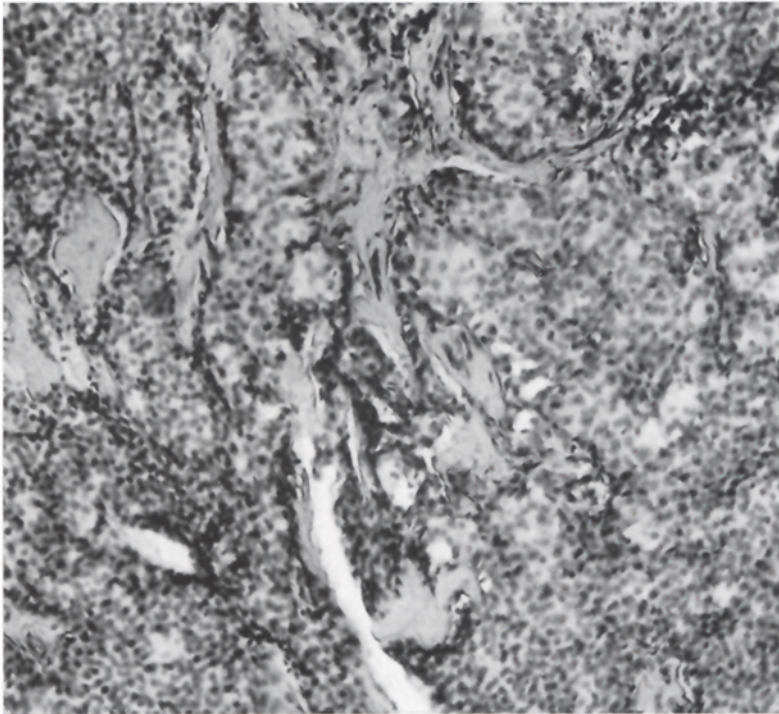
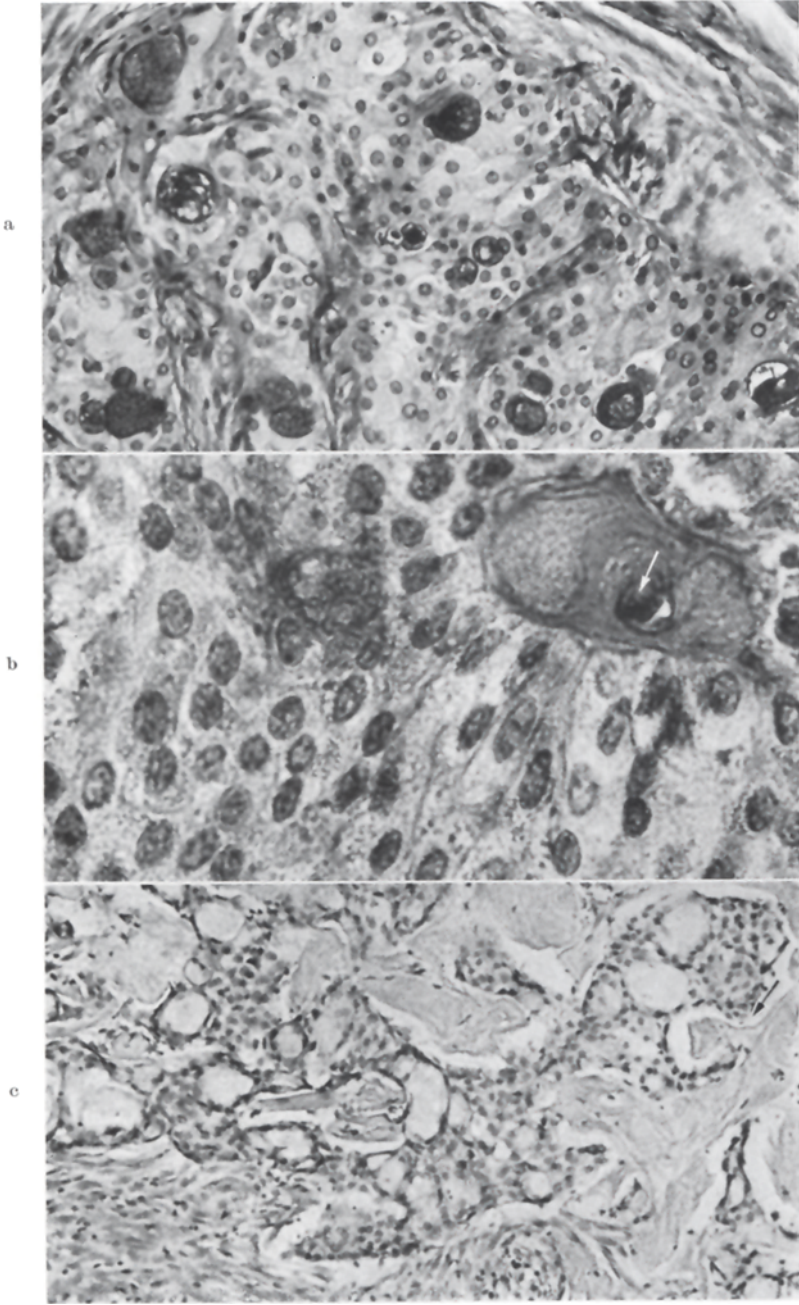


Abb. 4. Fall 2. Nicht sezernierender Geschwulstteil aus Komplexen kleiner polygonaler Zellen zwischen hyalin verbreiterten Bindegewebszügen. Gefrierschnitt. Orceinfärbung. Aufnahme mit Objektiv 6,3 ×, Okular 10 ×, 5 $\frac{1}{2}$ fach nachvergrößert



verdachts bei sehr gutem Allgemeinzustand und völliger Beschwerdefreiheit. Nach dem Röntgenbefund besteht jetzt eine Schrumpfung des linken apikalen und basalen Oberlappensegmentes bei gleichzeitigem Emphysem des ventralen Segmentes. Der linke Oberlappenbronchus ist verschlossen (Bronchographie: Chefarzt Dr. MATIL). Bronchoskopisch ist der Tumor auch mit Winkeloptik nicht zu sehen (Chefarzt Dr. Dr. HÜSTEN). Lobektomie des linken Oberlappens (Prof. Dr. M. MADLENER) mit glattem Heilverlauf.

Makroskopisch (U 1396/1955) ergibt sich in der Lichtung des dorsalen Segmentbronchus ein obturierender walzenförmiger Tumor mit 3,2 cm Länge und 1,8 cm Durchmesser. Mit einem 1 cm langen Zapfen verlegt er auch den ventralen Segmentbronchus. Am Sporn zwischen beiden Bronchien ist die Geschwulst in der Bronchuswand verankert. Der Tumor ist mit der dilatierten Bronchialwand stellenweise locker verwachsen, fühlt sich derb an und sieht hellgelb aus. Er enthält zahlreiche, bis erbsgroße Cysten mit fadenziehender Flüssigkeit.

Mikroskopisch besteht die Geschwulst aus kleinen, nicht schleimbildenden Epithelien (Abb. 4) und aus ungleich großen kantig-polygonalen Epithelien mit scharfen Zellgrenzen, eosinophil gekörntem Cytoplasma und kleinen runden Kernen (Abb. 5). Mitosen, Kernunregelmäßigkeiten und Nekrosen fehlen vollständig. Die Zellen liegen fast immer in größeren Arealen und sind von verhältnismäßig breiten, meist zellreichen Stromazügen umgeben. Innerhalb der Epithelkomplexe finden sich nur noch Capillaren. Ohne erkennbare Regel sind die großzelligen Epithelverbände von mehr oder weniger reichlichen Lücken durchbrochen. Sie erinnern an Drüsenlichtungen und enthalten Schleimstoffe, die hier und da verkalzt sind. Durch Konfluenz sind die großen Schleimcysten entstanden, in denen neben Kerntrümmern auch desquamierte, von Schleimtropfen durchsetzte und teilweise verfettete Epithelien nachweisbar sind. Färberisch handelt es sich um ein Mucoïd (Mucicarminfärbung positiv, gelbbrauner Farbton bei van Gieson-Färbung, deutliche Metachromasie bei FEYRTERS Weinsteinsäure-Thionin-Einschlußfärbung, PAS-Reaktion positiv). Die Schleimstoffe entstehen in großen geschwollenen Zellen mit vacuolig aufgetriebenen oder verklumpten Kernen. An Stelle der Cytoplasmagranula sind hier intracellulär mucoide Substanzen nachweisbar (Abb. 5b). Die Nachbarzellen sind teilweise sichelförmig komprimiert. Echte Drüenschläuche fehlen vollständig. Siegelringzellen kommen vereinzelt vor. Nach längerer Lagerung des Tumors in Formalin sind, wie in Fall 1, nadelförmige Kristalle entstanden.

An einigen Berührungstellen von Mucoïd und Capillare bzw. Bindegewebe sind die direkt angrenzenden Fasern zu hyalinähnlich färbaren Balken umgewandelt (van Gieson-Färbung rot, PAS-Reaktion positiv, Mucicarmin negativ, Fettfärbung teilweise positiv; vgl. Abb. 5 unten). Reste des ehemals zellreichen Bindegewebsgerüsts sind im Innern derart umgewandelter Stromazüge oft noch nachweisbar. Für eine örtliche Erschöpfung der Wachstumstendenz des Tumors sprechen

Abb. 5a—c. Fall 2. Schleimbildender Geschwulstteil. a Große polygonale, scharf begrenzte Zellen mit teilweise hellem Cytoplasma und dunkelrote, PAS-positive Sekretropfen in drüsenartigen Lichtungen. Keine Durchtränkung des Bindegewebes. Paraffinschnitt. PAS-Reaktion. Aufnahme mit Objektiv 10 ×, Okular 10 ×, 5 $\frac{1}{2}$ -fach nachvergrößert. b Anschnitt einer durch den Endothelkern (Pfeil) fast verlegten Capillare mit mantelartig gequollener blaßrot gefärbter Grundsubstanz. Die großen Adenomzellen enthalten zahlreiche tiefrot gefärbte Granula. Paraffinschnitt. PAS-Reaktion. Aufnahme mit Objektiv 40 ×, Okular 10 ×, 5 $\frac{1}{2}$ -fach nachvergrößert. c Das im Epithel zwischenzellig angesammelte Sekret steht mit dem gequollenen Stroma in Verbindung (Pfeil). Das Tumorbild ist dadurch cylindromähnlich. Paraffinschnitt. Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

Aufnahme mit Objektiv 6,3 ×, Okular 10 ×, 5 $\frac{1}{2}$ -fach nachvergrößert

an seiner Basis Gesichtsfelder mit vielen konkretartig verkalkten Sekretseen. Sie liegen entweder unvermittelt im Bindegewebe oder sind von einer schmalen Tumorzelllage umgeben. Gleichzeitig ist das Bindegewebe besonders faserreich und z. T. in Knochen mit blutbildendem Knochenmark umgewandelt. Solche Knochenespangen, die niemals aus den Tumorzellen selbst entstehen, sind auch im Anschluß an Knorpelringe der Bronchuswand nachweisbar.

Am Sporn des apikalen und dorsalen Segmentbronchus ist faserreiches Schleimhautbindegewebe von Tumorzapfen infiltrierte, die aber nicht zwischen die Bronchusknorpel vorgewachsen sind. Das Schleimhautepithel ist mit einer schmalen Bindegewebslage von der polypösen Tumorportion vorgestülpt. An verschiedenen Stellen sind Geschwulstausläufer mit der Basis des Oberflächenepithels verschmolzen. Durch so entstandene Lücken im Epithelbelag sind örtlich Geschwulstanteile prolapsartig vorgewachsen. In der Peripherie des apikalen und dorsalen Segmentes besteht eine chronische nicht eitrig obstruktive Pneumonitis (McDONALD und Mitarbeiter 1949, McBURNEY und Mitarbeiter, LÜDEKE). Tumormetastasen sind nicht nachgewiesen.

Diagnose: schleimbildendes Bronchusadenom mit ganz überwiegend polypösendobronchialer Ausbreitung.

Fall 3¹. 10 $\frac{1}{2}$ Jahre alter Junge (J.-Nr. 2071, 2253, 2750/1955. Pathologisches Institut der Universität Marburg a. d. Lahn). Im Alter von 9 $\frac{1}{2}$ Jahren erstmalig pneumonisch erkrankt. Weitere Schübe ohne vollständige Ausheilung in den nächsten Monaten. Verschiedene stationäre Behandlungen wegen zunehmender Dyspnoe und Verschattung des linken Oberfeldes. Bronchoskopisch wird ein gestielter kirschkernegroßer Tumor mit grauroter Oberfläche im linken Hauptbronchus gesichert, dessen Lichtung fast vollständig verschlossen ist (Befund der Chirurgischen Klinik der Universität Marburg a. d. Lahn). Endoskopische Abtragung des Tumors in 2 Sitzungen (Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Marburg a. d. Lahn). Ektomie des Oberlappens mit Excision der Tumorbasis (Prof. Dr. ZENKER, Chirurgische Klinik der Universität Marburg a. d. Lahn). Glatte Heilverlauf.

Mikroskopisch (Abb. 6) hat die Geschwulst sehr große Ähnlichkeit mit der des Falles 2. Wieder finden sich größere, nur von Capillaren mit spärlichen Bindegewebsfasern durchzogene Geschwulstkomplexe. Sie bestehen überwiegend aus mosaikartig zusammengesetzten, ziemlich großen kantig-polygonalen Zellen. Einzelne Stränge sind aus zylindrischen oder prismatischen Zellen gebildet. Auch Becherzellen kommen vor (Abb. 6b). Die Kerne sind gleichmäßig blaß färbbar, in den polygonalen Zellen klein und rund, in den höheren Zellen mehr länglich geformt. Das Cytoplasma ist fein gekörnt oder hell vacuolisiert. Das Bindegewebe zwischen den Tumorarealen ist frei von entzündlichen Infiltraten und ziemlich zellreich. Ganz vereinzelt finden sich neben den Epithelien bandartige homogene Faserzüge, die sich wie Hyalin anfärben lassen (eosinophil, Mucicarmin negativ).

Viele Geschwulstzellen enthalten in kleinen intracellulären Vacuolen mit Mucicarmin färbbare Substanzen. Die Vacuolen sind nach Untergang der mucoidbildenden Epithelien an vielen Stellen zu zwischenzellig liegenden Tropfen zusammengelassen, deren Randzellen je nach der Mucoidbildung verschieden geformt sind. Die kompakten Zellverbände sehen deswegen drüsenartig durchbrochen aus. Echte Drüsenläuche finden sich aber nicht. Die größten Sekretseen sind

¹ Für die Überlassung der Krankengeschichte danke ich Herrn Prof. Dr. ZENKER, Direktor der Chirurgischen Klinik der Universität Marburg a. d. Lahn. Für die Überlassung der histologischen Präparate danke ich Herrn Prof. Dr. J. LINZ-BACH, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Marburg a. d. Lahn.

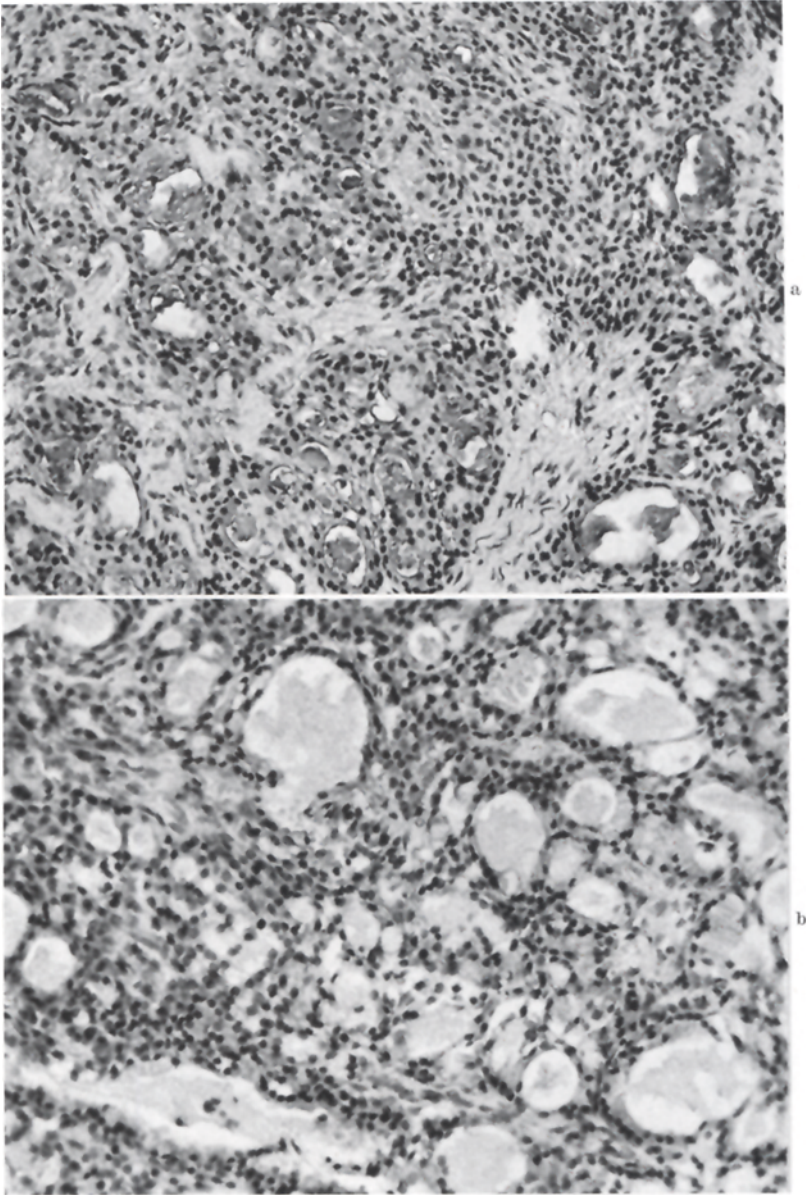


Abb. 6a u. b. Fall 3. a Meist solide Adenomkomplexe aus kleinen und großen polygonalen Zellen mit bläschenförmigen Lücken. Das zwischenzellig im Epithel gestaute Mucoid ist unterschiedlich intensiv gefärbt oder ungefärbt geblieben. Paraffinschnitt. Mucicarmin. b Die Uferzellen der drüsenartigen Lücken und Spalten sind je nach ihrem Sekretionszustand flach-kubisch, zylindrisch oder becherförmig. Paraffinschnitt. Aufnahmen mit Objektiv $10\times$, Okular $10\times$, $5\frac{1}{2}$ fach nachvergrößert

mit kleinen Cysten vergleichbar. Außerdem sieht man noch häufiger gruppiert im Cytoplasma optisch leere Vacuolen, aus denen bei der Einbettung der Tumorstückchen möglicherweise Fettstoffe ausgelöst wurden.

An der Oberfläche des Geschwulstpolypen ist das vorgewölbte Schleimhautepithel stellenweise mit Tumorausläufern verschmolzen, meist aber durch eine schmale Bindegewebslamelle vom Tumor getrennt. Querschnitte durch die Bronchuswand ergeben an der Geschwulstbasis nur noch vereinzelt Zapfen mit größeren Schleimansammlungen. Sie liegen in narbig umgewandelter entzündlich infiltrierter Schleimhaut und erreichen nirgends die Höhe der Knorpelspangen.

Diagnose: schleimbildendes Bronchusadenom mit ganz überwiegend polypöser Wuchsform.

Die 3 geschilderten Geschwülste sind von dem gewöhnlichen soliden carcinoidähnlichen Typ der Bronchusadenome mit gleichförmigen kleinen polygonalen Zellen und Zylinderzellen in Palisadensträngen deutlich unterschieden. Obwohl solche Komplexe in unserer ersten Beobachtung eindeutig überwiegen, sind teilweise gehäuft größere polygonale Zellen mit Mucoïdtropfen eingestreut. Bei dem 2. und 3. Fall sind diese großen polygonalen Zellen in der Überzahl vorhanden. Entsprechend sind bei diesen 2 Beobachtungen die Sekretionsmerkmale markanter und häufiger. Trotzdem sind auch bei diesen Tumoren kleinere polygonale und zylindrische Zellen ohne jedes Sekretionszeichen nachweisbar. Diese Befunde, die unten ausgeführten differentialdiagnostischen Erwägungen vor allem gegenüber dem Cylindrom und das klinisch-anatomische Gesamtbild der Geschwülste führen zwingend zu der Schlußfolgerung, daß hier schleimbildende, also wohl sezernierende Varianten des gewöhnlich carcinoidähnlichen soliden Adenoms der Bronchien vorliegen. Die Auffassung einer amerikanischen Autorengruppe (TINNEY und Mitarbeiter, McDONALD und Mitarbeiter, WALDECK), wonach es eine Schleimbildung in Adenomen nicht geben soll und entsprechende Tumoren als Cylindrome einzugruppieren seien, ist schon von IWEMA (1949) mit Recht zurückgewiesen worden.

Die Befunde bei schleimbildenden Bronchusadenomen

Makroskopisch sind die schleimbildenden Varianten von den soliden, rein zelligen Adenomen bisher nicht zu unterscheiden. In mehreren Fällen liegen in der Bronchuslichtung kleine oder große polypöse Zapfen vor (Fall 2—4), die gestielt sein können (Fall 3, 4, 13). Der Tumor in Fall 1 ist mehr in die Tiefe als zur Oberfläche entwickelt. Die in Fall 2 und 3 vorhandenen Verschmelzungen zwischen dem Tumor und dem Oberflächenepithel der Schleimhaut und dessen allmählicher Ersatz ermöglichen im weiteren Verlauf auch Verbindungen mit der gegenüberliegenden Bronchuswand (Fall 2). Diese lockeren Verwachsungen des endobronchialen Tumorzapfens sind in der Literatur bei den gewöhn-

lichen Adenomen bisher nicht angegeben.— Über die Eigenfarbe der schleimbildenden Geschwülste läßt sich nichts Sicheres sagen. Es ist noch nicht zu entscheiden, ob die besonders in Fall 2 vorhandene, mit Gelbfärbung einhergehende intensive Verfettung, die sonst nur angedeutet (Fall 1) oder fraglich (Fall 3) ist, einen Hinweis auf gleichzeitig vorliegende Sekretion der Tumorzellen geben kann. Sicher sind aber für den makroskopischen Befund mit Sekret gefüllte Cysten (Fall 2) wichtig. Sie können sehr zahlreich sein und den Tumor vollständig durchsetzen (Fall 2); diese Geschwulst fühlte sich deshalb hart und prall elastisch an. In den makroskopischen Beschreibungen der Beobachter sind Cysten nur bei Fall 13 erwähnt. Ihre Größe und Häufigkeit hängt von der Menge des zwischenzellig angehäuften Sekrets ab, das bei hohem Mucoidgehalt fadenziehend sein kann (Fall 2). Vereinzelt degenerativ entstandene Cysten im Stroma von gewöhnlichen Adenomen (Fall bei MALLORY 1949 a) sind nur mikroskopisch abzutrennen.

Die 22 in der Literatur gefundenen und hier zusammen mit den 3 eigenen Beobachtungen verwerteten Geschwulstfälle¹ liegen an den Haupt- oder Lappenbronchien, aber auch in der Lungenperipherie (Fall 10, 15). An der Trachea ist keine Beobachtung mitgeteilt. Entsprechend der Tumorlokalisation besteht klinisch und röntgenologisch meist ein Bronchostenosesyndrom. Bei den peripheren Tumoren sind röntgenologisch Rundherde gefunden worden (Fall 10, 15).

Mikroskopisch ist die Anordnung der Zellen bei den schleimbildenden und nicht schleimbildenden Varianten gleich. Es wiederholen sich größere oder kleinere Komplexe aus polygonalen Epithelien und Palisadenstränge aus zylindrischen bzw. prismatischen Zellen. In den schleimbildenden Tumoren kommen aber große polygonale Epithelien gehäuft vor, während die „kleinen polygonalen Zellen“ (HAMPERL 1937), die zu keiner erkennbaren oder färberisch nachweisbaren Leistung befähigt sind, weitgehend zurücktreten können. Außerdem führen die in den großen Zellen entstehenden und später in drüsenartigen Lichtungen intercellulär zusammenfließenden Schleimstoffe zu einer Umgestaltung

¹ Fall 1—3: eigene Beobachtungen; Fall 4: HEINE 1927; Fall 5: HAMPERL 1937 (Fall 3); Fall 6—9: ENGELBRETH-HOLM 1944/45 (Fall 4, 7, 11, 12); Fall 10: CRAFOORD und LINDGREN 1945 (Fall 3); Fall 11: IWEMA 1949 (Fall 15 mit Fig. 46; identisch mit HUIZINGA und IWEMA 1950, Fall 7); Fall 12: MALLORY 1949 b; Fall 13: GOLDMAN 1950 (identisch mit GOLDMAN 1951, Fall 3; 1952, Fall 3; GOLDMAN und CONNER 1950, Fall 35); Fall 14: LANGER 1952, LANGER und GUSMANO 1955; Fall 15: FELTON, LIEBOW und LINDSKOG 1953 (Fall 3); Fall 16: JAEGER 1954 (Fall 2); Fall 17—23: CARLENS, WIKLUND und BERGSTRAND 1954 (Fall 2, 7, 25, 34, 48, 54, 58); Fall 24: KIRSCHNER und KNY 1954/55 (Fall 8); Fall 25: LESCHKE 1956 (Fall 3).

des sonst carcinoidähnlichen Aufbaues und auch zu Veränderungen im Charakter des Zwischengewebes.

Die schleimbildenden großen polygonalen Zellen haben wabenartig aufgelockertes oder eosinophil granuliertes Cytoplasma. Die Zellgrenzen sind ganz gut markiert. Die Kerne sind wie bei den kleinen polygonalen Zellen rund, in der Größe allerdings etwas wechselnder (CARLENS und Mitarbeiter), keineswegs aber klecksig färbbar. Die großen polygonalen Zellen ähneln den serösen und schleimbildenden Epithelien der Bronchusdrüsen am meisten (CLERF und BUCHER, SANO und MEADE, FRIED). Die Zellen sind bereits von CLERF und BUCHER als Hauptbestandteil eines besonderen Adenomtyps erkannt worden. HAMPERLS Onkocyten und ihre Übergangsformen (bei v. ALBERTINI) sind wahrscheinlich enge Verwandte.

Auch die wasserklaren Zellen in Adenomen (Abb. 1 b), die „clear cells“ im anglo-amerikanischen Schrifttum¹ kann man zu den sezernierenden Adenomenzellen rechnen, obwohl färberisch kein Mucoid (ENGELBRETH-HOLM, Fall 9 und 11) nachweisbar ist. GOLDMAN (Fall 13) fand nämlich Cysten mit einer Begrenzung durch wasserhelle Epithelien. Er bezeichnete die Zellen als serös und seine Beobachtung als „serous glandular adenoma“. Für die Deutung als sezernierende Zellen spricht auch der Fall von HUIZINGA und IWEMA (Fall 11), wo extracelluläre Sekretlacunen neben wasserhellen Zellen beschrieben sind. Die Zellen können sich auch an tubulären Bildungen beteiligen (MADELUNG, Fall 3).

Fraglich ist, ob man die in Fall 1 und 2 nachgewiesenen, in Fall 3 vermuteten Fettstoffe in den Geschwulstzellen als Sekretionsprodukt ansprechen soll. Man könnte in diesem Zusammenhang an die von HAMPERL (1931) beschriebene heterotope holokrine Fettsekretion im Ausführungsgangsystem menschlicher Speicheldrüsen denken.

Intracellulär finden sich in den großen polygonalen Epithelien, aber auch in Zylinderzellen mucoidhaltige tropfenförmige Einschlüsse oder Vacuolen (Fall 1—3, 7, 9, 24), die konkrementartig verkalken können (Fall 1). Spongioses oder vacuolig aufgelockertes Cytoplasma allein kommt auch in nicht schleimbildenden Bronchusadenomen vor (z. B. bei FOSTER-CARTER, Fall 3; BARRET und BARNARD, Fall 2; KIRSCHNER und KNY, Fall 8). Schleimkörnchen, wie sie HAMPERL bereits 1937 in Zylinderzellen abgebildet hat, sind als Einzelbefund häufiger erwähnt (Fall 10—12. REISNER; JACKSON und KONZELMANN; GOWAR; ZAMORA und SCHUSTER; FOSTER-CARTER; LECOEUR). Die intracellulären Mucoidtropfen sind qualitativ unterschiedlich zusammengesetzt. Dafür sprechen die verschieden intensive Färbbarkeit mit Mucicarmin und PAS sowie die mehr oder weniger ausgeprägte Metachromasie bei der Einschlußfärbung mit Thionin-Weinsteinsäure nach FEYRTER. Die Eosinophilie einzelner Tröpfchen (Fall 1) beruht wahrscheinlich auf einer eiweißhaltigen Komponente.

¹ Fälle bei: GOWAR (Fall 1); FOSTER-CARTER (Fall 8); MADELUNG (Fall 3); IWEMA 1943 (identisch mit Fall 5 von 1949, Fall 6 bei HUIZINGA und IWEMA 1950); FRIED 1947 (Fall 2); KLEIN (identisch mit Fall 3 bei ESSER, GREINER); VIKING; JACQUEMENT und MORY (Fall 2); ROBBINS; STADLER; KIRSCHNER und KNY (Fall 3); sezernierende Adenome Nr. 7—9, 11, 13.

Extracellulär liegt das Mucoïd in bläschen- oder drüsenartigen Lochbildungen (Fall 1—3, 5, 6, 8, 10, 16, 25) und in gangähnlichen Spalten mit zylindrischen Randzellen (Fall 3). LANGER (Fall 14) spricht von echten Drüsenlichtungen mit schleimnegativen Sekrettröpfchen, andere von Acini (Fall 15) und leiten das z. T. schleimhaltige Sekret von einer Zellverflüssigung her (Fall 16). Das Sekret kann verkalkt sein. Die kleinen Lichtungen sind in Palisadenstränge, aber auch in sonst solide Komplexe aus polygonalen Zellen eingeschaltet. Der Aspekt kann dadurch zylindromatös werden. Alle Übergänge von winzigen Sekrettröpfchen bis zu größeren intercellulären Lacunen (Fall 2, 3, 11), ja bis zu erbsgroßen cystischen Depots kommen vor (Fall 2). Diese retinierten Massen sind z. T. von Zellen umgeben, die je nach der jeweiligen Sekretionsleistung wie bei Abb. 5b zylindrisch, becherförmig oder flach kubisch (Fall 2, 3), bzw. wasserklar (Fall 1, 13) aussehen. Die Uferzellen können zugrunde gehen, wenn ihre Regenerationsfähigkeit erschöpft ist (Fall 2). Durch verschieden starke Eindickung ringförmig geschichtete und unterschiedlich eosinophile (Fall 3), z. T. auch verkalkte Sekretmassen liegen dann unvermittelt im narbig sklerosierten Zwischengewebe (Fall 2).

Die Zusammensetzung des zwischenzellig gestauten Sekrets ist sehr verschieden geschildert und selbst innerhalb eines Tumors uneinheitlich (z. B. Fall 14). Manche sprechen von Schleim (Fall 10, 11) oder Schleimzellen (Fall 8) bzw. betonen den Schleimgehalt (Fall 16). Andere geben z. T. feinkörniges acidophiles Material an (Fall 14, 15). Der wechselnde Mucoïdgehalt kommt in der unterschiedlich intensiven Rötung bei Färbungen mit Mucicarmin und PAS zum Ausdruck. Alle Übergänge von blaßrosa bis tiefrot sind beobachtet (Fall 1—3). Die Metachromasie bei FEYRTERS Thionin-Weinsteinsäure-Einschlußfärbung geht damit nicht parallel und ist nicht so sehr ausgeprägt (Fall 1). Mucoïdfreies, offenbar dünnflüssigeres „wäßriges“ Sekret (Fall 1, 4, 13) könnte als „serös“ aufgefaßt werden.

Die bei der Mucoïdbildung entstehenden Tropfen sind teilweise in den Zellen als Einschluß liegengelassen (Fall 1), weil offenbar die Sekretionsleistung der Zellen sich schnell erschöpft hat. Zahlreiche andere Zellen haben aufgeblähte, mit Mucoïdtropfen prall angefüllte Leiber. Ihre pyknotischen oder verklumpten Kerne deuten auf den Untergang der Zellen hin (Fall 2, 3). Isolierte Kerntrümmer in den qualitativ unterschiedlichen Sekreten (Fall 1—3) sprechen ebenfalls dafür. LANGER (Fall 14) beschreibt eine „Umwandlung der Geschwulstzellen zu eosinophilen, sekretähnlichen Massen“ mit positiver PAS-Reaktion (LANGER und GUSMANO). An den Geschwulstzellen, die den Becherzellen gestaltlich gleichen, scheint der Sekretionsvorgang dem normalen Vorbild

vollständig angepaßt zu sein. An die apokrine Sekretionsform erinnert der in Abb. 2 wiedergegebene Befund.

Die Befunde am Bindegewebsgerüst verleihen den schleimbildenden Bronchusadenomen einen speziellen Charakter, der ursächlich mit dem Eindringen von Sekret in das Geschwulststroma zusammenhängt (vgl. Abb. 5 c). In vielen Abschnitten besonders des ersten Falles ist das Bindegewebe wie bei den gewöhnlichen carcinoidähnlichen Adenomen faserarm, capillarreich und teilweise durch Blutstauung hervorgehoben (Fall 1, 4). Bei den Geschwülsten mit stärkerer Schleimbildung und Schleimstauung (Fall 2, 3) kann das Gerüst zell- und faserreicher oder verknöchert sein (Fall 1, 2, 8, 14). Auch Knochenmark kann nachweisbar sein (Fall 14). Neu im Gewebsbild sind bandartig homogenisierte hyalinähnlich umgewandelte, eosinophile Faserabschnitte, deren Fibrillen nicht mehr erkennbar sind. Diese meist auch mucicarminpositiven (Fall 2, 3) Stromateile liegen oft, aber nicht immer, direkt oder dicht neben schleimbildenden Epithelformationen. Der positive Mucoidbefund deutet auf eine Entstehung durch Verschmelzung des epithelialen Sekrets mit der Bindegewebsfaser und der Grundsubstanz hin. Leider ist die Mucicarminfärbung zu unspezifisch, als daß man umgekehrt von einem positiven Färbefund im Stroma sonst nicht schleimbildender Bronchusadenome (z. B. bei CRAFOORD und LINDGREN Fall 2 und 4) auf das Vorhandensein eines Sekrets schließen könnte. HAMPERL hat solche Befunde schon im Sinne von MASSON als „évolution cylindromateuse“ gekennzeichnet. Die Homogenisierung der fibrillären Elemente bleibt vielleicht aus, wenn die in das Interstitium eingedrungene sekretartige Flüssigkeit sehr mucoidarm ist.

Das Verhalten der schleimbildenden Bronchusadenome zu ihrer Nachbarschaft entspricht den Erfahrungen bei den gewöhnlichen carcinoidähnlichen Tumoren weitgehend. Während das Oberflächenepithel ganz oder teilweise erhalten bleibt (Fall 1—4, 10), infiltrieren einzelne Geschwülste den Stiel (Fall 2—4) oder wachsen in die Kapsel und bei peripherem Sitz in das Lungengewebe ein (Fall 15). Eine Besonderheit bei unseren Adenomfällen 2 und 3 mit sehr reichlicher Schleimbildung liegt darin, daß das Oberflächenepithel vom Geschwulstgewebe ersetzt werden kann und daß im weiteren Verlauf hernienartige Tumorausläufer durch diese Lücken wachsen können. Übergänge zu regionär bösartigen Tumoren (LESCHKE) kommen also vor. Auch krebsig entartete Adenome mit den Anzeichen für eine Art von Sekretbildung sind bekannt (Fall 16, 25) und kürzlich besprochen worden (LESCHKE).

Die mikroskopischen Befunde legen eine *Unterteilung der schleimbildenden Bronchusadenome* in 2 Gruppen nahe.

Die 1. Gruppe umfaßt Bronchusadenome mit vereinzelter Schleimbildung in wenigen Zellen oder Zellgruppen (Fall 1, 4—10, 12, 13, 15—25). Diese Tumoren entsprechen histologisch fast vollständig der häufigeren carcinoidähnlichen Geschwulstform. Die Tumoren enthalten lediglich mehr oder weniger ausgeprägt an Drüsenstrukturen erinnernde Baupattern oder Einzelzellen mit einer Art von Sekretbildung.

Die 2. Gruppe umfaßt Bronchusadenome mit ausgesprochener Schleimbildung und teilweise enormer Schleimstauung (Fall 2, 3, 11, 14). Diese besonders seltenen Tumoren enthalten außer den kleinen polygonalen Adenomzellen ohne nachweisbare Sekretbildung noch zylindrische, teilweise becherförmige Zellen und große polygonale Epithelien, die Schleimstoffe bilden können. Durch die Schleimstauung wird der gewöhnliche Adenomaufbau abgewandelt. Die Imprägnation des Bindegewebsgerüsts mit dem Mucoïd kann das mikroskopische Bild cylindromähnlich machen (Fall 2, 3).

Zur Differentialdiagnose der schleimbildenden Bronchusadenome

Voraussetzung zur Erkennung und Abgrenzung der Tumoren sind völlig einwandfreie Schnittpräparate, keine Gefrier-Schnellschnitte, weil Fehlbeurteilungen dabei viel häufiger sind (z. B. bei Fall 15).

1. Die Abgrenzung von den gewöhnlichen carcinoidähnlichen Bronchusadenomen gelingt leicht durch den Nachweis der Sekretbildung: Färbungen mit Mucicarmin, PAS und im Thionin-Weinsteinsäure-Gemisch nach FEYRTER. Es bestehen auch Unterschiede im Zellbild. Die sezernierenden Adenomzellen sind größer als die kleinen polygonalen Zellen HAMPERLS in den gewöhnlichen Adenomen.

2. Die Abgrenzung vom Cylindrom ist nur bei der 2. Gruppe schleimbildender Bronchusadenome mit sekundärer Stromaimprägnation (Fall 2 und 3) schwierig, jedoch prognostisch höchst bedeutungsvoll, weil nur die Cylindrome wie Carcinome eingestuft werden sollten. Die Adenome enthalten unter anderem mosaikartig abgegrenzte, große polygonale und zylindrische Zellen. Der Schleim entsteht dabei intracellulär als eine Art Sekretionsprodukt innerhalb der anfangs soliden Zellverbände. Der Schleim wird frei durch Überfüllung und Auflösung des Zellkörpers und dann in kleinen Lücken, in Cysten oder großen Lacunen zwischenzellig gestapelt. Die mucoïden Massen in Cylindromen entstehen während des Zellunterganges und werden nicht intracellulär gestapelt. Cylindromzellen sind von Anfang an nicht gegeneinander abgrenzbar; sie haben größere und meist klecksig dunkel färbbare, in der Größe variierende Kerne. Cylindromzellen haben sehr wenig und kaum erkennbares Cytoplasma ohne acidophile Granula und ohne Vacuolen. Die Kerne von

Cylindromzellen scheinen oft nackt zu liegen. Richtige Zylinderzellen oder Becherzellen fehlen in Cylindromen immer. Cylindrome wachsen mehr in die Tiefe und in die Breite, weniger polypös. Sie neigen zu Rezidiven, Metastasen und geweblicher Entdifferenzierung. Cylindrome kommen viel häufiger an der Trachea oder nahe der Carina vor; sie sind an den kleineren Bronchien bisher nicht sicher und in der Lungenperipherie niemals beobachtet. Schleimbildende Adenome sind bisher nur an den Bronchien bekannt geworden.

3. Die Abgrenzung vom cylindromatösen Basalzellencarcinom ist nicht schwer. Die sich aufsplitternde Zellwucherung mit dichtliegenden, meist nackten Kernen überwiegt die Schleimbildung. Mitosen sind vorhanden. Das Gewebsbild und auch der makroskopische Befund sprechen für einen Krebs. Die Anamnese ist kurz. Krebspatienten sind älter als Adenompatienten.

4. Die Abgrenzung vom Adenocarcinom der Bronchien ist oft schon nach dem Zellbild möglich. Zahlreiche Drüsenschläuche sind dabei englumig und ausgesprochen atypisch epithelisiert. Schleimcysten fehlen. Die Krebse gehen überwiegend von der Lungenperipherie aus, wachsen und metastasieren sehr schnell, haben also eine kurze Anamnese.

Die Bedeutung der schleimbildenden Varianten für die Histogenese der Bronchusadenome

Die hier zum Mittelpunkt der Betrachtung erhobene Schleimbildung und damit in Zusammenhang stehende, an Drüsenbildungen erinnernde Formationen in den Bronchusadenomen können ihr normales Analogon nur in sezernierenden Drüsenzellen und deren Formationen haben. Die in einzelnen Beobachtungen bis zur Selbstvernichtung der Zellen gesteigerte Schleimbildung (Fall 2, 3, 11, 14) stellt eine seltene Ausreifung des Tumorgewebes dar und gibt erneut Veranlassung, über die Ableitung dieser Geschwülste und ihre Einordnung nachzudenken. Auf eine Darstellung der ganzen Problematik, insbesondere auf einen Vergleich mit den soliden Adenomen der Speicheldrüsen muß hier leider verzichtet werden.

Die ausgesprochene Mucoidbildung in Adenomzellen widerspricht dem Vergleich der Bronchustumoren mit den Darmcarcinoiden. Diese von HAMPERL u. a. in zahlreichen Arbeiten seit 1937 immer wieder begründete Vergleichung ist von FEYRTER zur völligen Entsprechung und Identität erhoben worden. Fehlende Übereinstimmungen sind dabei als Standortvarianten aufgefaßt (HAMPERL 1952 A). Hierzu rechnen die Untersucher unter anderem auch die Schleimbildung. Wie Schleim färbbares Material ist nämlich in den Darmcarcinoiden nur vereinzelt in und neben Zylinderzellen gefunden worden (z. B. bei FEYRTER 1934,

S. 386, erwähnt). Eine Mucoidbildung mit intra- und extracellulärer Sekretstauung, wie wir sie für einzelne Bronchusadenome in eigenen Fällen abbilden und aus der Literatur sichern konnten, ist bei den viel häufiger und genauer untersuchten Darmcarcinoiden niemals beobachtet worden. Allein dieser Unterschied geht weit über das hinaus, was wir uns als ein besonderes Lokalkolorit zweier an sich gleicher Geschwülste an verschiedenen Örtlichkeiten vorstellen können. Wir sind unter anderem deshalb zu der Überzeugung gekommen, daß es sich bei Bronchus-

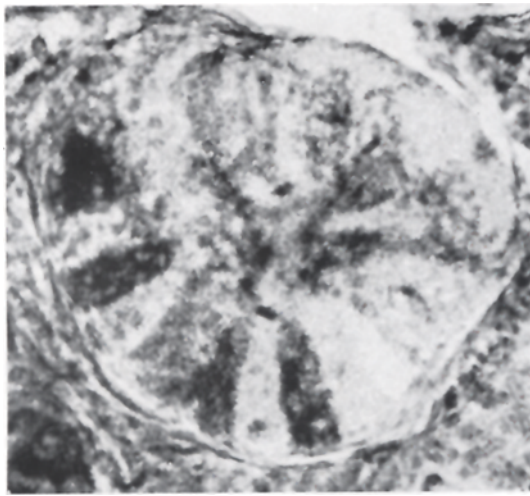


Abb. 7. Bronchusdrüse mit argyrophilen Granula in den Schleimzellen. Technik: Bodian geändert nach HAMPERE 1952 B, Vgl. hierzu den Text. Paraffinschnitt. Aufnahme mit Objektiv 40 \times , Okular 9 \times , 5 $\frac{1}{2}$ fach nachvergrößert

adenomen und Darmcarcinoiden um verschiedene, nur aus gleich gefügten Bausteinen (meist kleine polygonale Zellen und Zylinderzellen) zusammengesetzte Geschwülste handelt, die gesondert benannt werden sollten.

Den positiven Versilberungsbefunden bei Bronchusadenomen und ihren Metastasen (JAEGER. Technik: Bodian geändert nach HAMPERL 1952 b) sowie bei einzelnen Zellen in der Bronchialschleimhaut (FEYRTER 1954) messen wir in der Frage der Identität der 2 Geschwülste keine entscheidende Bedeutung zu. In monatelangem Bemühen haben wir an den eigenen Fällen bei immer wieder neuen Versuchen mit Protargol verschiedener Herkunft keine argyrophilen Granula nachweisen können. Dagegen gelang uns mit der oben genannten Methode in einer Versuchsserie regelmäßig ein anderes Ergebnis, nämlich die Versilberung von Granula in den mukösen Zellen der Bronchusdrüsen (Abb. 7), in den

schleimbildenden Zylinderzellen aller Körpergewebe und in schleimbildenden Krebszellen. Diesen Befund, den wir in späteren Serien nicht mehr reproduzieren konnten, führen wir an, weil er uns vor der Überbewertung einzelner Versilberungsbefunde im Rahmen groß angelegter Reihenuntersuchungen zu warnen scheint. Und doch denken wir an die Möglichkeit, daß die in Adenomen und schleimbildenden Zellen nachgewiesenen argyrophilen Granula auf Strukturen beruhen, die zwar mit Mucicarmin und PAS nicht — noch nicht? — darstellbar sind, die aber doch mit der Mucoïdbildung in Zusammenhang stehen.

Die zusammengestellten Befunde von den schleimbildenden Varianten sind unserer Meinung nach ein wichtiges Argument für die histogenetische Ableitung aller Bronchusadenome, auch der nicht sezernierenden nur carcinoidähnlich aussehenden Tumoren, vom Drüsengewebe der Bronchien bzw. von einem Blastem, das sich in der gleichen Richtung differenzieren kann. Die Architektur der Geschwülste fassen wir im Sinne von RIBBERT und BORST als eine unharmonisch verzerrte Wiederholung der normalen Drüsenentwicklung auf. Die soliden Zellkomplexe und die Zellstränge entsprechen einem frühen Stadium embryonaler Drüsenentwicklung. Die sezernierenden Geschwülste mit Schleimbildung sind etwas weiter differenziert, ohne jedoch — von örtlichen Ausnahmen abgesehen — strukturell drüsenähnlich gegliedert zu sein. Bei den sezernierenden Adenomen mit erheblicher Schleimbildung und Sekretstauung stellen wir uns eine weitere teilweise Ausreifung des Tumorgewebes vor, das bei kaum fortgeschrittener Gliederung der einzelnen Baumuster in den Bausteinen und der Mucoïdbildung aber schon viel mehr schleimsezernierenden Drüsenepithelien entspricht.

Zusammenfassung

Die makroskopischen und mikroskopischen Befunde von 3 schleimbildenden Bronchusadenomen werden mitgeteilt. Die Zusammenstellung von diesen 3 eigenen und von 22 Fällen aus der Literatur führt zu folgendem Ergebnis:

Makroskopisch ist eine Unterscheidung von schleimbildenden und nicht schleimbildenden Adenomen nur möglich, wenn das Sekret in sichtbaren Cysten angesammelt ist.

Mikroskopisch werden die schleimbildenden Adenome in 2 Gruppen eingeteilt:

1. Tumoren, die die schleimbildenden Zellen einzeln verstreut oder in drüsenartiger Anordnung enthalten und die sonst den viel häufigeren nicht sezernierenden Geschwülsten völlig gleichen.

2. Tumoren mit kleinen polygonalen Epithelien und mit ausgeprägter Schleimbildung in Zylinderzellen, Becherzellen und großen polygo-

nalen Zellen, die den Drüsenepithelien der Bronchien sehr ähnlich sehen. Die intra- und extracelluläre Schleimstauung und die damit in Zusammenhang stehende mucoide Durchtränkung des Geschwulststromas wandeln das gewöhnliche Tumorbild ab. Weitgehend cylindromähnliche Bilder können entstehen.

Eine früher veröffentlichte eigene Beobachtung belegt unter anderem, daß die schleimbildenden Adenomvarianten auch krebsig ausarten können.

Die Differentialdiagnose gegen solide, nicht sezernierende Bronchusadenome, gegen Cylindrome, cylindromatöse Basalzellencarcinome und gewöhnliche Adenocarcinome wird besprochen.

Die mehr oder weniger ausgeprägte, allerdings seltene Schleimbildung in den Tumoren führt zu folgenden Rückschlüssen auf die sonst nicht weiter diskutierte Histogenese der Bronchusadenome:

a) Die Schleimbildung spricht gegen eine Gleichstellung mit den Darmcarcinoiden, weil entsprechende Befunde dort nicht vorkommen. Argyrophile Granula in den Bronchustumoren werden eigenen Befunden von argyrophilen Granula in schleimbildenden Zellen aller Körpergewebe, z. B. der Bronchusdrüsen und schleimbildender Krebse gegenübergestellt.

b) Die den Sekretionsvorgängen vergleichbare Schleimbildung in den Bronchusadenomen und die dabei beobachteten Zelltypen sprechen für eine Ableitung der Tumoren von den bronchialen Schleimdrüsen oder von einem Blastem mit gleicher Entwicklungsmöglichkeit.

Literatur

- ALBERTINI, A. V.: Schweiz. Z. Path. u. Bakter. 8, 162 (1945). — BARRET, N. R., and W. G. BARNARD: Brompton Hosp. Rep. 14, 110 (1945). — CARLENS, E., T. H. WIKLUND and A. BERGSTRAND: Acta chir. scand. (Stockh.) Suppl. 185 (1954). — CLERF, L. H., and C. J. BUCHER: Ann. of Otol. 51, 836 (1942). — CRAFOORD, CL., and A. LINDGREN: Acta chir. scand. (Stockh.) 92, 481 (1945). — ENGELBRETH-HOLM, J.: Acta chir. scand. (Stockh.) 90, 383 (1944/45). — ESSER, C.: Fortschr. Röntgenstr. 71, 217 (1949). — FELTON II, W. L., A. A. LIEBOW and G. E. LINDSKOG: Cancer (N. Y.) 6, 555 (1953). — FEYRTER, F.: Erg. Path. 29, 307 (1934). — Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938. — Virchows Arch. 325, 723 (1954). — FOSTER-CARTER, A. F.: Quart. J. Med., N. S. 10, 139 (1941). — FRIED, B. M.: Arch. Int. Med. 79, 291 (1947). — Bronchiogenic Carcinoma and Adenoma. Baltimore 1948. — GOLDMAN, A.: Ann. d'Otolaryng. 68, 598 (1951). — J. Thorac. Surg. 23, 237 (1952). — GOLDMAN, A., and CH. L. CONNER: Dis. Chest 17, 644 (1950). — GOWAR, F. J. S.: Proc. Soc. Med., Lond. 30, 673 (1937). — GREENEDER, K.: Das Schichtbild der Lunge. Leipzig: Georg Thieme 1941. — HAMPERL, H.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 27, 1 (1931). — Virchows Arch. 300, 46 (1937). — Strahlenther. 86, 377 (1952a). — Virchows Arch. 321, 482 (1952b). — HEINE, J.: Zbl. Path. 40, 249 (1927). — Verh. dtsch. path. Ges. 22, 293 (1927). — HUIZINGA, E., et J. IWEMA: Ann. d'Otolaryng. 67, 743 (1950). — IWEMA, J.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1943. — Het bronchus adenom. Thesis, Groningen 1949. — JACKSON, CH. L.: Amer. J. Med. Sci. 153, 371 (1917). —

JACKSON, CH. L., and F. W. KONZELMANN: *J. Thorac. Surg.* **6**, 312 (1936/37). — JACQUEMENT, X., et MORY: *J. franç. Méd. et Chir. thorac.* **8**, 48 (1954). — JAEGER, J.: *Z. Krebsforsch.* **59**, 623 (1954). — KAHLAU, G.: *Erg. Path.* **37**, 399 (1954). — KERNAN, J. D.: *Ann. of Otol.* **44**, 1167 (1935). — KIRSCHNER, H., u. W. KNY: *Thoraxchirurgie* **2**, 362 (1954/55). — KLEIN, H.: *Zbl. Path.* **86**, 294 (1950). — LANGER, E.: *Zbl. Path.* **89**, 39 (1952). — LANGER, E., u. G. GUSMANO: *Z. Krebsforsch.* **60**, 259 (1955). — LECOEUR, J.: *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **59**, 63 (1943). — LESCHKE, H.: *Virchows Arch.* **328**, 635 (1956). — LÜDEKE, H.: *Dtsch. Z. Chir.* **277**, 36 (1953). — MADELUNG, I.: *Arch. Ohr- usw. Heilk.* **150**, 188 (1941). — MALLORY, T. B.: *New England J. Med.* **240**, 435 (1949a); **241**, 30 (1949b). — MCBURNEY, R. P., O. T. CLAGETT and J. R. McDONALD: *J. Thorac. Surg.* **24**, 411 (1952). — McDONALD, J. R., S. W. HARRINGTON and O. T. CLAGETT: *J. Thorac. Surg.* **18**, 97 (1949). — McDONALD, J. R., H. J. MOERSCH and W. S. TINNEY: *J. Thorac. Surg.* **14**, 445 (1945). — REISNER, D.: *Arch. Surg.* **16**, 1201 (1928). — ROBBINS, L. L.: *Acta radiol. (Stockh.) Suppl.* **116**, 263 (1954). — SANO, M. E., and R. MEADE jr.: *Arch. of Path.* **43**, 235 (1947). — STADLER, L.: *Z. klin. Med.* **146**, 338 (1950). — TINNEY, W. S., H. J. MOERSCH and J. R. McDONALD: *Arch. of Otolaryng.* **41**, 284 (1945). — VIKING, B.: *Acta chir. scand. (Stockh.)* **102**, 378 (1952). — WALDECK, K.: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1947**, 3077. — WELT, B., and S. WEINSTEIN: *Laryngoscope* **47**, 30 (1937). — ZAMORA, A. M., and N. SCHUSTER: *J. Laryng. a. Otol.* **52**, 337 (1937).

Dr. HEINZ LESCHKE,

Pathologisch-Anatomische Abt. des Städt. Krankenhauses Am Urban, Berlin SW 29