

(Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität in Wien und dem Laboratorium der österreichischen Gesellschaft zur Erforschung und Bekämpfung der Krebskrankheit in Wien. — Vorstand: Prof. R. Maresch.)

## Über die „gelben (chromaffinen)“ Zellen im gesunden und kranken Magendarmschlauch<sup>1</sup>.

Von

**H. Hamperl.**

Mit 20 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Juni 1927.)

### *Einleitung.*

Seit etwa 2 Jahrzehnten kennen wir im Darmepithel außer Zylinderzellen, Becherzellen und Panethschen Zellen noch eine 4. Zellart, die von den einzelnen Untersuchern als chromaffine, enterochrome, argentaffine, Schmidtsche, Ciacciosche, Kultschitzkysche, Nicolassche oder auch gelbe Zellen bezeichnet worden sind. (Ich habe mich in einer früheren Arbeit für die Bezeichnung *Schmidts* „Gelbe Zellen“ entschieden und möchte diese Benennung [abgekürzt „g. Z.“] aus später zu erörternden Gründen auch jetzt beibehalten.) Die Bedeutung der g. Z. im gesunden Darm, sowie ihr Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen des Verdauungsschlauches hat seit ihrer Entdeckung stets die Aufmerksamkeit der Untersucher wachgehalten. Da wir über ein Verfahren verfügen, das uns gestattet, diese Zellen ohne besondere Schwierigkeiten bei gesunden und krankhaften Zuständen darzustellen und auf ihr Verhalten zu prüfen, möchten wir in dieser Mitteilung den Versuch machen, einen Überblick über die bisherigen Ergebnisse einschlägiger Untersuchungen zu geben.

Dementsprechend soll im folgenden zunächst die normale Histologie der g. Z. besprochen werden (I.) (S. 510);

auf Grund dieser Kenntnisse wird es uns leicht sein, das Auftreten von g. Z. im Magen (II.) (S. 521)

und schließlich ihr Verhältnis zu den Geschwülsten des Magendarmschlauches zu erklären (III.) (S. 537).

Andererseits kann uns aber auch die Beobachtung der g. Z. bei krankhaften Zuständen zur richtigen Deutung normal-histologischer und physiologischer Tatsachen leiten.

<sup>1</sup> In stark gekürzter Form als Vortrag gehalten auf der XXII. Tagung der Dtsch. pathol. Ges. in Danzig 1927 (s. a. d. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1927).

### I. Normale Histologie.

In der Absicht, „pathologisch-histologischen Untersuchungen eine sichere Grundlage zu geben“, habe ich vor 2 Jahren eine zusammenfassende Darstellung über das Verhalten der g. Z. im normalen Darm gegeben. Mehrere seither erschienene Arbeiten (*Cordier, Clara* u. a.) haben die dort niedergelegten Ergebnisse in weitem Umfange bestätigt, so daß ich, auch was die einschlägige Literatur anlangt, auf diese Arbeit verweisen kann. Ich möchte hier nur die zum Verständnis pathologischer Befunde notwendigen Tatsachen kurz wiederholen und zugleich die in der Zwischenzeit von verschiedenen Seiten veröffentlichten, neuen Beobachtungen besprechen, sowie auch diejenigen Punkte berühren, wo meine seinerzeit ausgesprochenen Ansichten auf Widerspruch gestoßen sind.

Als erster hat wohl *Nicolas* (1891) g. Z. im Darmepithel der Eidechse gesehen. 6 Jahre später wurden sie wahrscheinlich von *Kultschitzky* und bald darauf auch von mehreren anderen Untersuchern (*Zimmermanns* „flaschenförmige Zellen“) beobachtet. Erst mit der Entdeckung *Schmidts* (1905, s. auch *Aschoff*), daß die beim Menschen an der Zellbasis gelegenen Körnchen sich bei Fixierung mit chromsalzhaltigen Flüssigkeiten gelb färben (*Henlesche* Chromreaktion), begann sich die Anschauung durchzusetzen, daß es sich in diesen Zellen um ein eigenes, wohl gekennzeichnetes Element des Darmepithels handle. Immerhin haben später noch *Eklöf* und *Ellenberger* an dem Bestehen einer solchen eigenen Zellart gezweifelt. Schließlich hat *Masson* gefunden, daß die erwähnten Körnchen Silber aus einer ammoniakalischen Silberlösung zu reduzieren vermögen, und diese Eigenschaft zur Ausarbeitung einer Methode benützt, die, wenn auch in unwesentlichen Einzelheiten abgeändert, bis jetzt die sicherste bleibt, um die g. Z. darzustellen.

Nunmehr sind die g. Z. als Gebilde eigener Art der Darmschleimhaut allgemein anerkannt und erscheinen durch die charakteristischen Eigenschaften ihrer Körnchen, sich bei Einwirkung von Chromsalzen gelb zu färben und Silber reduzieren zu können, genügend gekennzeichnet. Verschieden sind nur noch die Deutungen, die von den einzelnen Untersuchern dem Ausfall der Chrom- und Silberreaktion gegeben werden. Da diese auch für die Wertung pathologischer Befunde von ausschlaggebender Bedeutung sind, müssen wir uns eingehender zunächst mit der Silbermethode befassen.

Die ursprüngliche Methode *Massons* ist folgende:

Fixierung in *Bouinscher* Flüssigkeit, Paraffineinbettung:

1. Entparaffinierte Schnitte, 2 Stunden in destilliertem Wasser waschen.
2. Versilbern unter Lichtabschluß in einem gut verschlossenem Behälter durch 36 bis 40 Stunden in folgender Lösung: Zu einer 5proz. Silbernitratlösung so lange Ammoniak zusetzen, bis sich der anfänglich entstandene Niederschlag wieder gelöst hat, dann tropfenweise 5proz. Silbernitratlösung bis zur bleibenden Opaleszenz der Flüssigkeit zusetzen, die nun nicht mehr nach Ammoniak riechen darf (*Fontanasche* Flüssigkeit).
3. Destilliertes Wasser.
4. 10 Minuten mit folgender Flüssigkeit behandeln:

- A. 2proz. wässrige Rhodanammoniumlösung . . . . . 3 g  
 Natriumhyposulfit . . . . . 3 g  
 Wasser . . . . . 100 ccm  
 B. 1proz. wässriges Goldchlorid . . . . . 10 „  
 Zum Gebrauch gleiche Teile von A und B mischen.

5. Abspülen mit Wasser.
6. Eine Minute in Hyposulfit waschen.
7. 15 Minuten in fließendem Wasser waschen.
8. Nachfärben nach *Cajal* oder mit Carmin.
9. Entwässern und Einschluß in Balsam.

Ich habe mit folgender Methode gute Erfahrungen gemacht, die etwas einfacher und billiger ist, da die Behandlung mit Goldchlorid wegfällt:

Fixierung in 5—10proz. Formalin; Paraffineinbettung.

1. Entparaffinierte Schnitte, 2 Stunden in destilliertem Wasser waschen.
2. 24 Stunden in der *Fontanaschen* Lösung bei Licht- und Luftabschluß versilbern.
3. Destilliertes Wasser.
4. Eine Minute in 5proz. Natriumthiosulfat waschen.
5. 15 Minuten in fließendem Wasser waschen.
6. Nachfärben mit Carmin.
7. Entwässern und Einschluß in Balsam.

Bei dieser Methode ist die Zeit der Versilberung mit 24 Stunden festgesetzt, da wir die Erfahrung gemacht haben, daß diese Zeit genügt, um klare Bilder zu erzielen, länger dauernde Versilberung jedoch, wie schon *Masson* sagt „enlèvent toute spécifité à la methode, car peu à peu les produits de la désintégration cellulaire, puis noyaux, puis tous les tissus finissent par réduire l'argent“, eine Erfahrung, die ich durchaus bestätigen kann, und die, wie später gezeigt werden soll, verschiedene Mißdeutungen erklärt. Ist die Versilberung gelungen, so erscheinen nur die Körnchen der g. Z. tief dunkelschwarz, das übrige Präparat vollkommen farblos. Um solche, einwandfreie Bilder zu erhalten, ist allerdings ein äußerst reinliches Arbeiten Voraussetzung.

Während die beiden erwähnten Methoden an entparaffinierten Schnitten auszuführen sind, stellt eine dritte, von *Hasegawa* angegebene Methode eine Stückversilberung dar:

1. Kleine Stückchen eines in 10proz. Formol fixierten Materials wässern.
2. 2proz. Silbernitratlösung durch 24 Stunden bei 37°.
3. Abspülen in destilliertem Wasser.
4. Durch 24 Stunden bei 37° die Stückchen in folgender Flüssigkeit belassen:

Zu 10 ccm einer 2proz. Silbernitratlösung 7 Tropfen einer 10proz. Kali- oder Natronlauge tropfenweise zusetzen, dann den entstandenen Niederschlag mit Ammoniak lösen.

5. Fließendes Wasser.
6. Entwässern. Paraffineinbettung.

Bei Anwendung dieser Methode erhält man nur in einer bestimmten Tiefe des Stückes brauchbare Ergebnisse, da die Silberlösung an der

Oberfläche einen schwarzen Niederschlag bildet und in die innersten Schichten nicht eindringt. Die Methode ist aus diesem Grund nicht so einwandfrei wie die zwei zuerst beschriebenen, doch gibt sie, wie die Erfahrungen von *Windholz* zeigen, auch in Fällen ein positives Ergebnis, wo beide anderen Methoden versagt haben.

Was sagt uns nun der positive Ausfall der Silberreaktion? Während bei den anderen, in der histologischen Technik gebräuchlichen Versilberungsmethoden das Silbernitrat, das die Gewebe durchtränkt hat, erst durch den Zusatz eines Reduktionsmittels in die schwarzen Silberkörnchen übergeführt wird, sind es hier die Zellkörnchen selbst, die das Silber aus der ammoniakalischen Silberlösung reduzieren. Der positive Ausfall zeigt somit nur die Anwesenheit einer energisch reduzierenden Substanz an (s. auch *Cordier*); es besteht daher unseres Erachtens kein Anlaß, von einer wirklichen, etwa im chemischen Sinne aufzufassenden Affinität der Körnchen zum Silber zu sprechen, da sie genau so wie das Silber auch andere, zum Nachweis reduzierender Stoffe verwendete Mittel, wie Kaliumpermanganat, zu reduzieren vermögen, in einer reinen Silbernitratlösung jedoch keine augenfällige Affinität zum Silberion zeigen. Es ist auch ohne weiteres klar, daß sich im menschlichen Organismus noch andere reduzierende Substanzen finden werden, die bei Anwendung der geschilderten Methoden in gleicher Weise reagieren, so z. B. die Pigmente und Propigmente, zu deren Darstellung diese Silberimprägnationsverfahren sich vorzüglich eignen (s. *Masson*); daß es nur ektodermale Substanzen sein sollen, wie *Danisch* meint, ist somit durchaus nicht richtig, finden wir doch z. B. das Pigment in den glatten Muskelzellen des Darmes oft deutlich geschwärzt. Es wird uns auch nicht wundern, daß sich in den Leberzellen unter Umständen schwarze Körnchen darstellen lassen, oder daß sich solche Granula in einem „primitiven Lebertumor“ (*Peyron*) finden, der nicht den geringsten Zusammenhang mit den g. Z. des Darmes aufweist. Es ist eben der positive Ausfall dieser Silberreaktion zwar außerordentlich charakteristisch für die g. Z., jedoch in keiner Weise nur an diese Zellen gebunden. Wenn wir uns diese Tatsache vor Augen halten, werden wir nicht in Irrtümer verfallen, zu denen die Überschätzung dieser Silberreaktion bzw. ihrer Spezifität für die g. Z. leicht führen kann.

*Danisch* hat sich zur Darstellung der g. Z. der Methode von *Bielschowsky-Agduhr* bedient, die sich von den eben besprochenen Verfahren grundsätzlich dadurch unterscheidet, daß nach einem Silberbad Formalin zur Reduktion verwendet wird. Wie ich seinerzeit gezeigt habe, genügt allein das Silberbad bei der Bielschowsky-Färbung, auch ohne folgende Reduktion, um die g. Z. darzustellen, was auch *Cordier* bestätigt hat. Bei der Reduktion mit Formalin kann außerdem

an verschiedenen anderen Orten Silbernitrat reduziert werden, das Bild wird die wünschenswerte Klarheit und Eindeutigkeit vermissen lassen. Auf keinen Fall jedoch läßt sich aus dem positiven Ausfall dieser Reaktion an den g. Z. und an anderen Zellen deren Gleichheit beweisen, da diese sicher vor dem Formalinzusatz, jene vielleicht erst unter dem Einfluß desselben Silber reduziert haben. Es erscheint uns daher unzulässig, wenn *Danisch*, der bei Anwendung der Versilberungsmethode nach *Bielschofsky-Agduhr* g. Z. und Zellen des Nebennierenmarkes geschwärzt gefunden hat, deshalb beide Zellen als zu demselben System gehörig ansehen will. Abgesehen davon gelang es uns ebensowenig wie *Cordier*, die Zellen des Nebennierenmarkes in fixiertem Zustande mit Silbermethoden darzustellen. Sowohl Versilberungen nach *Masson* als auch nach *Bielschofsky-Maresch* an Schnitten durchgeführt, führten immer zu negativen Ergebnissen. Die positiven Ergebnisse *Danisch's* sind wahrscheinlich in der Anwendung der Stückversilberung nach *Agduhr* begründet. Bei dieser Methode werden kleine Stücke eines in 10proz. Formalin fixierten Materiales durch längere Zeit in mehrmals zu wechselndem destilliertem Wasser und 33proz. Alkohol ausgewaschen, um vor Einwirkung der Silberlösung das diese reduzierende, im Material von der Fixierung her enthaltene Formalin möglichst gründlich zu entfernen. Dann werden die Stücke zunächst mit 3proz. Silbernitratlösung, darauf mit einer ammoniakalischen Silberlösung imprägniert und dann zur Reduktion in Formalin eingetragen. Die Hauptschwierigkeit der Methode liegt, wie *Agduhr* selbst sagt, darin, die Zeit für das Auswaschen des Formalins vor der Silberimprägnation richtig zu bemessen: ist die Zeit zu kurz, so werden Reste von Formalin im Stück zurückbleiben und die eindringende Silberlösung an der Oberfläche reduzieren, so daß sich eine schwärzliche Kruste bildet, die ein weiteres Eindringen der Lösung in die tieferen Gewebslagen verhindert; ist dagegen die Zeit zu lange bemessen, so werden zwar alle Spuren von Formalin entfernt sein, doch können sich dann leicht, wie *Agduhr* betont, in den verschiedensten Geweben durch eine Art Zerfallsprozeß neue, d. h. früher nicht vorhandene, reduzierende Substanzen bilden, die dann ebenfalls eine Schwärzung bedingen. Auf Grund zahlreicher Versuche hat deshalb *Agduhr* die richtige Zeitdauer für die Auswässerung der einzelnen Organe festgestellt und gefunden, daß sie je nach der Gewebsdichte zwischen 14 Tagen und 3 Stunden schwankt. Da *Agduhr* gerade für die Nebenniere diese Zeit nicht festgesetzt hat, habe ich bei meinen Versuchen die für ein in der Konsistenz und Dichte der Nebenniere ähnliches Organ, die Hypophyse, angegebenen Zeiten benützt. Die auf diese Weise hergestellten Schnitte zeigen eine fast elektive Darstellung des Gitterfasergerüsts, eine Schwärzung der Marksubstanz fehlt voll-

kommen. Es ist klar, daß man bei kürzerer oder längerer Wässerungszeit aus den früher angegebenen Gründen eine Schwärzung der Nebennierenmarksubstanz wird erhalten können, wie es *Danisch* getan hat. Es soll nicht gelegnet werden, daß man bei einer solchen Versuchsanordnung g. Z. und Nebennierenmark geschwärzt erhalten kann, doch müßten sich beide Zellarten, wenn sie wirklich gleich sein sollten, bzw. zum selben System gehörten, in allem und jedem gleich verhalten, also auch bei anderen Silberreaktionen, nicht nur bei dem speziellen Fall der Versilberungsmethode nach *Bielschofsky-Agduhr*.

Uns erscheint gerade der negative Ausfall der *Massonschen* Versilberungsmethode am Nebennierenmark wichtig, um die g. Z. von den Zellen des chromaffinen System abzugrenzen, mit denen sie ja den positiven Ausfall der *Henleschen* Chromreaktion gemeinsam haben. Die g. Z. gehören somit, obwohl sie buchstäblich genommen, chromaffin sind, nicht zu dem von *Kohn* scharf umschriebenen chromaffinen System, für das ja nicht allein nur die Chromreaktion kennzeichnend ist (s. auch *Lauche*). Ihre Bezeichnung als „chromaffine Zellen“, gegen die ja strenggenommen nichts einzuwenden wäre, hat jedoch immer wieder zu irrtümlichen Auffassungen und Deutungen Anlaß gegeben, da man bei dieser Bezeichnung weniger an den Ausfall der Chromreaktion als vielmehr an eine Zugehörigkeit zum chromaffinen System *Kohns* denken wird. Nur aus diesem Grunde möchten wir den Ausdruck „chromaffin“ bei der Namengebung der g. Z. ausgeschlossen wissen.

Daß sich jedoch eine gewisse Ähnlichkeit, ja vielleicht chemische Verwandtschaft der g. Z. mit den Nebennierenmarkzellen in dem gleichartigen Ausfall der Chromreaktion ausdrückt, soll nicht gelegnet werden. Die g. Z. stellen sozusagen — wenn wir hauptsächlich den Ausfall der Chrom- und Silberreaktion in Betracht ziehen — das Mittelglied einer Kette dar, deren Endglieder einerseits die Markzellen der Nebenniere (Chromreaktion positiv, Silberreaktion negativ), andererseits die melanotischen Pigmente (Chromreaktion negativ, Silberreaktion positiv) sind (*Cordier*); bei den g. Z. fällt sowohl Silber- als auch Chromreaktion positiv aus. Die Stoffe, die in beiden Endgliedern der Kette den positiven Ausfall der Chrom- bzw. Silberreaktion bewirken dürften, sind eingehendst chemisch untersucht worden: es handelt sich um Ortho- oder Para-Dioxyphenole. So liegt die Vermutung nahe, daß die wirksame Substanz in den g. Z., wenn nicht derselbe, so doch ein dieser Verbindung nahestehender Stoff sein dürfte.

Von weiteren, praktisch wichtigen Eigenschaften der Körnchen der g. Z. sei noch auf ihre große Empfindlichkeit gegen postmortale Veränderungen hingewiesen, weswegen zu ihrer Darstellung meist nur frisches, operativ gewonnenes Material verwendet werden kann. An Obduktionsmaterial erhält man nur in den seltensten Fällen zu-

friedenstellende Ergebnisse. Aus diesem Grund erscheint es zumindest unwahrscheinlich, daß die Zellen, die *Danisch* bei einem mazerierten Fetus gesehen hat, wirklich g. Z. waren.

*Cordier* ist es in jüngster Zeit gelungen, die Körnchen an frischem, in Serum zerpupftem Materiale zu sehen und supravital mit einer stark verdünnten Lösung von Neutralrot in Serum (Färbungsdauer 5 Min.) zu färben. Die Körnchen sind gleich groß und fein, „staubförmig“ (*J. E. Schmidt*), worauf besonders im Hinblick auf die Ausführungen von *Dios-Amado* hingewiesen werden soll.

Was das Verhalten der Körnchen gegenüber Fixierungsflüssigkeiten anlangt, so kann ich auf die inzwischen von *Cordier* bestätigten Angaben in meiner früheren Arbeit verweisen. Wenn dort betont ist, daß Alkohol oder sublimathaltige Flüssigkeiten zur Fixierung der Granula ungeeignet sind, so geschah das im Hinblick auf die Darstellung der Zellen durch die Silbermethoden; allem Anschein nach schädigen nämlich diese beiden Reagentien nur das Reduktionsvermögen der Körnchen, die Körnchen selbst sind mit Eosin immer noch gut darstellbar. Als Fixierungsflüssigkeit ist somit reines Formalin, *Orthsche* oder *Bouinsche* Flüssigkeit zu empfehlen. Was die verschiedenen, zur Darstellung der g. Z. angegebenen Färbemethoden anlangt, so kommt außer der Silber- und Chrommethode noch die gebräuchliche Hämatoxylin-Eosinfärbung in Betracht, bei der die dunkelrot gefärbten Körnchen für den Geübten leicht zu erkennen sind.

Die Granula, die an formolfixiertem Materiale eine ganz schwache gelbliche Eigenfarbe besitzen, sind beim Menschen fast ausschließlich im basalen Teile der Zelle zwischen Kern und Membrana propria zu finden (s. Abb. 1), nur in ganz seltenen Fällen liegen sie oberhalb des Kernes. Beim Meerschweinchen und bei den meisten anderen Säugetieren liegen sie regelmäßig auch über dem Kern, in dem der Lichtung zugewendeten Anteile der Zelle (s. Abb. 2). Es ist deshalb auch der Name *Claras* „basal gekörnte Zellen“, weil nur bei bestimmten Wirbeltieren zutreffend, als allgemeine Bezeichnung für die g. Z. abzulehnen. Aus demselben Grunde sind auch die Schlüsse anfechtbar, die von verschiedenen Untersuchern aus der basalen Lage der Körnchen auf die Funktion der g. Z. gezogen wurden.

*Danisch* ist es gelungen, außer den erwähnten Granula in den Zellen Fette (Lipoide?) nachzuweisen, ein Befund, der für die Deutung der Lipoide in den später zu besprechenden Carcinoiden besonders wichtig ist.

Der Kern der g. Z. ist meist rund, chromatinärmer als der der umgebenden Epithelzellen und über die Reihe der letzteren hinaus etwas gegen die Lichtung zu verschoben.

Die g. Z. im menschlichen Darmepithel reichen, wie sich an rein längsgetroffenen Zellen leicht nachweisen läßt (s. Abb. 1), fast immer

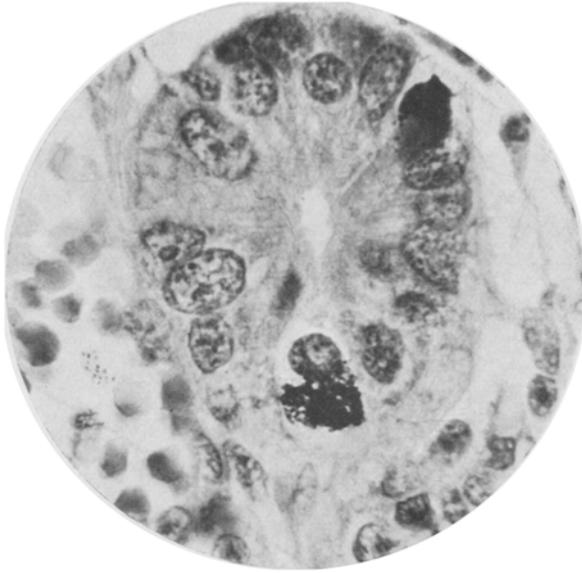


Abb. 1. Normale g. Z., längs getroffen. Menschlicher Dünndarm. Modifizierte Versilberungsmethode nach *Masson*. (Alle folgenden Abbildungen stammen, wenn nicht ausdrücklich vermerkt, von gleich behandelten Präparaten).

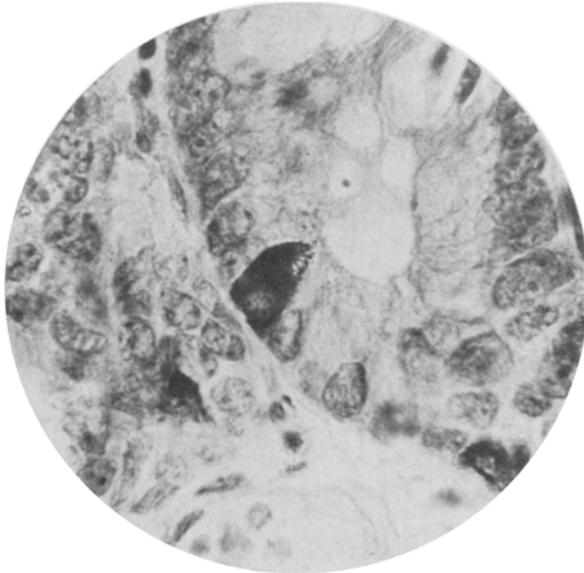


Abb. 2. Normale g. Z., längs getroffen, aus dem Dünndarm des Meerschweinchens.

mit einem schmalen Protoplasmafortsatz an die Lichtung und sitzen mit ihrer breiten Basis der Membrana propria auf; doch kommt es gar nicht so selten vor, daß die Zellbasis gegenüber den benachbarten Zellen etwas weiter vordringt, wodurch eine oberflächliche Ähnlichkeit mit den Belegzellen im Magen entsteht. Es scheint, „daß diese Zellen von den anderen Zellen abgedrängt und gegen die Membrana propria hin verschoben werden“ (*Clara*). Diese Zellform ist fast typisch für die g. Z. an den Brunnerschen Drüsen des Menschen. Die Vermutung liegt nahe, daß sie wenigstens zum Teil mit den unter dem Namen Stöhrsche Zellen bekannten Gebilden an den Brunnerschen Drüsen identisch sein könnten. Ich habe in der früher erwähnten Arbeit eine solche Zelle abgebildet und dort ihre Ähnlichkeit auch mit den durch die Golgi-Methode darstellbaren Korbzellen, wie wir sie von den Mundspeicheldrüsen her kennen, betont. Daß die g. Z. mit diesen Zellen außer der Ähnlichkeit in der Form nichts gemein haben, haben seither unternommene Versilberungsversuche an frischen Submaxillardrüsen gezeigt, bei denen es nie gelang, die Korbzellen mit der Methode *Massons* darzustellen. *Clara* hat diese eigentümlichen Zellformen sehr einleuchtend durch die Annahme zu erklären versucht, „daß diese Zellen von den anderen Zellen abgedrängt und gegen die Membrana propria verschoben werden“. Gut mit dieser Annahme in Einklang stehen auch die kleineren Formverschiedenheiten der g. Z., auch im Bereiche der Zotten und Krypten, die wir seinerzeit durch den verschiedenen Wachstumsdruck erklärt haben. Auf jeden Fall erhellt aus diesen Befunden, daß wir den g. Z. eine gewisse, wahrscheinlich passive Veränderlichkeit der äußeren Form zusprechen müssen.

Wenn es nun auch ziemlich sicher ist, daß solche, den Korbzellen bzw. Belegzellen ähnliche g. Z. mit ihrem Protoplasma nicht die Lichtung der Krypte oder Drüse erreichen, in deren Epithel sie liegen, so können wir doch darin keinen zwingenden Grund zu der Annahme — sozusagen durch Ausschluß — sehen, die Zellen müßten ihr Sekret gegen das Gerüst zu entleeren; gerade der Vergleich mit den Belegzellen des Magens, die ja in der Regel ebenfalls nicht an die Lichtung heranreichen und trotzdem ihr Sekret in das Lumen ergießen, zeigt das zur Genüge.

Was die zahlenmäßige Verteilung der g. Z. in den einzelnen Anteilen des Darmes beim Menschen und auch bei anderen Wirbeltieren anlangt, so sind darüber schwer genaue zahlenmäßige Angaben zu machen. Wissen wir doch nicht, um bloß einen der schwerwiegendsten Einwände gegen solche Feststellungen hervorzuheben, wie sich die Darstellbarkeit der g. Z. in den einzelnen Phasen des Verdauungsvorganges verhält. Eigene Untersuchungen an zur Gänze aufgerollten Därmen von Kindern, die während der Geburt gestorben waren, und bei denen also

eine Verdauungstätigkeit sicher nicht in Frage kam, zeigten, daß die g. Z. im Duodenum verhältnismäßig häufiger waren als in anderen Darmabschnitten. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt *Cordier* beim Meerschweinchen. Andere Tiere zeigen jedoch ein umgekehrtes Verhalten; einzelne Untersucher haben auch beim Menschen die verhältnismäßig größte Zahl von g. Z. im Coecum gefunden, doch fehlen diesen Feststellungen genauere Angaben über das Material (Verdauungszustand?) und die Art, wie sie erhoben wurden.

Bezüglich der Entstehung der g. Z. haben *Masson*, *Parat*, *Cordier* und besonders *Clara* überzeugend dargetan, daß sich die Körnchen in den basalen Teilen der Darmepithelzellen entwickeln, beim Menschen etwa im 3. Fetalmonat (*Cordier*), daß die g. Z. somit Abkömmlinge des Entoderms sind. Demgegenüber haben *Kull*, *Danisch* und *Dios-Amado* den Standpunkt vertreten, diese Zellen seien vom Stroma her in das Epithel eingewandert.

Gegen *Kulls* Befunde ist in erster Linie einzuwenden, daß er die Silbermethoden zur Darstellung der g. Z. nicht angewandt hat. Im übrigen bemerkt *Clara* treffend: „Aus der keilförmigen Gestalt und aus der Schwierigkeit in der Beobachtung des lumenseitigen Abschnittes (der g. Z.) folgt keineswegs ein zwingender Schluß auf die Einwanderung derartiger Elemente in das Epithel“, und später: „Was von *Kull* zu beweisen wäre, ist der lückenlose Nachweis von Bindegewebszellen, die aus ihrem ursprünglichen Gewebsverband auswandern, in das Epithel einwandern und dort ständig bleiben; von all dem lesen wir bei *Kull* nichts.“

Auch *Danischs* Untersuchungstechnik erscheint aus den oben ausführlich erörterten Gründen nicht einwandfrei. Die Zellen, die sich bei seiner Methode in den sympathischen Ganglien und Nerven geschwärzt haben, lassen sich nicht mit Sicherheit den g. Z. gleichsetzen. Auch gegen das verwendete Material (mazerierte Frucht?) können Einwendungen erhoben werden (s. oben).

*Dios-Amado* hat zwar die Methode *Massons* benützt, doch ist schon aus der Angabe, daß sich auch Chromatin bei der Versilberung geschwärzt hat, ersichtlich, daß die Färbung nicht einwandfrei war (s. die früher angeführte Stelle aus *Massons* Lehrbuch). *Dios-Amado* hat im Schleimhautstroma beim Meerschweinchen gekörnte Zellen gefunden, deren Granula schon wegen ihrer verschiedenen Größe (manche waren „sehr groß“) nicht denen der g. Z. gleichgesetzt werden können. Auch ich habe solche Zellen gesehen. Sie unterscheiden sich durch ihre, eine bräunliche Eigenfarbe aufweisenden, grobscholligen, allerdings auch nach *Masson* darstellbaren Körner deutlich von wirklichen g. Z. Es handelt sich höchstwahrscheinlich um die im Darmstroma auch beim Menschen oft vorhandenen pigmentführenden Bindegewebszellen, über deren

Bedeutung wir allerdings noch nichts Genaueres wissen. Als Stütze für diese Deutung der Befunde von *Dios-Amado* kann die Feststellung dieses Forschers selbst angeführt werden, daß in Fällen, wo die Versilberung weniger gut gelungen war, die Körnchen der in Rede stehenden Zellen mehr bräunlich erschienen — also ihre Eigenfarbe zeigten. Andere von demselben Forscher beschriebene und abgebildete Zellen im Darmepithel und -stroma erscheinen rundlich und besitzen einen hantelförmigen, zweigelappten Kern. Wir würden diese Zellen am ehesten für eosinophile Leukocyten ansprechen, deren Körnchen ja bei zu lange dauernder Versilberung ebenfalls schwarz, bzw. braun erscheinen können. Auch die Form der Kerne würde für diese Deutung sprechen. Es soll jedoch nicht geleugnet werden, daß *Dios-Amado* außerdem auch in jeder Richtung typische g. Z. gesehen und abgebildet hat.

Diesen Angaben über die Einwanderung von g. Z. in das Epithel vom Bindegewebe her stehen die in jeder Richtung einwandfreien Befunde *Cordiers* und *Claras* gegenüber. Beide Untersucher konnten nie Anhaltspunkte für eine solche Einwanderung finden. Auch Befunde an Darmkrebsen, die später besprochen werden sollen, stützen die Auffassung, daß die g. Z. als Differenzierungsprodukte des Darmepithels entstehen.

Alle Forscher, die sich mit der Morphologie der g. Z. beschäftigt haben, haben auch, zum Teil auf rein morphologische Befunde gestützt, eine *physiologische Deutung* der Zellen versucht; sind die morphologischen Befunde unzulänglich, so müssen naturgemäß auch die daran geknüpften, physiologischen Deutungsversuche fallen. Das trifft in erster Linie für die Ansichten zu, die sich auf eine Einwanderung der g. Z. aus dem Gerüst in das Epithel stützen (*Dios-Amado* hält z. B. die g. Z. für eine Art Wanderzellen).

Die positive Chromreaktion der g. Z. hat viele Untersucher veranlaßt, in Analogie zu den Markzellen der Nebennieren, die g. Z. für endokrin zu halten. Als beweisend wird eine besonders innige Berührung der Zellbasis mit Kapillarschlingen und die basale Lage der Körnchen ins Treffen geführt. Dieses Verhalten der Granula kann meines Erachtens aus dem früher erörterten Gründen nicht als stichhaltiger Beweis angesehen werden. Was die Beziehungen zu den Kapillarschlingen betrifft, so habe ich schon früher darauf hingewiesen, daß diese Beziehung nicht inniger ist, als die jeder anderen Darmepithelzelle — eine Ansicht, die nunmehr auch von *Clara* und *Cordier* bestätigt worden ist.

*Kull* hat an eine Absonderung in Lymphgefäße gedacht und als Stütze für diese Ansicht angeführt, daß an der Zellbasis oft mehrere Hohlräume zu sehen sind. Nach den beigebrachten Bildern scheint er sich aber weniger um Lymphgefäße als um die sog. *Grünhagenschen* Räume zu

handeln, die wir als durch Absterben und Fixierung bedingte Kunstprodukte deuten (s. *Macklin*). Aus ihnen auf eine resorbierende Tätigkeit der Zellen zu schließen (*Cordier*), scheint uns ebenfalls nicht ohne weiteres zulässig.

*Masson* vertritt die Auffassung, daß die g. Z. ihr Sekret in feine Nervenverzweigungen entleeren („Neurokrinie“), doch ist es *Masson* ebensowenig wie allen anderen Autoren (*Kull*, *Danisch*, *Cordier*, *Clara*) gelungen, einen Zusammenhang von g. Z. mit Nerven einwandfrei festzustellen. Aus pathologisch-histologischen Befunden allein (g. Z. in Nervengeschwülsten und bei Nervenvermehrung in der Appendix (*Schweizer*) auf die normal physiologische Bedeutung der Zellen schließen zu wollen, erscheint uns ebenso wie *Cordier* unstatthaft.

Wir sind jedoch über eine Reihe von Tatsachen unterrichtet, die uns mit einer gewissen Sicherheit einen Schluß auf die physiologische Bedeutung der g. Z. gestatten.

*Cordier* hat nach Einspritzung von Pilocarpin beim Meerschweinchen die Körnchen der g. Z. aus dem lumenwärts gelegenen Anteil der Zelle verschwinden sehen. Obwohl gegen seine Befunde einige Einwände erhoben werden können (*Hamperl*), erscheinen Versuche in dieser Richtung verheißungsvoll zu sein.

*Cordier* hat weiter festgestellt, daß bei weißen Mäusen, die sich ausschließlich von Körnerfrüchten ernährten, die g. Z. außerordentlich selten waren, ähnlich wie bei körnerfressenden Vögeln. Fütterte man aber die Tiere mit frischen pflanzlichen Nahrungsmitteln, so waren nach einem Zeitraum von 7—10 Wochen 5—10mal mehr g. Z. im Darmepithel zu finden. Diese Ergebnisse scheint auch *Dios-Amado* zu bestätigen. Nur möchten wir im Gegensatz zu dem letztgenannten Autor mit *Cordier* in dieser offenbaren Abhängigkeit der g. Z. von der Art der eingeführten Nahrung eher einen Beweis für ihre excretorische Funktion sehen, wofür auch ihre schlechte Darstellbarkeit bei hungerten Hunden (*Dios-Amado*) spricht. Schließlich wurde auch die Lage des *Golgischen* Netzapparates herangezogen, um die Polarität der Zellen zu bestimmen. (Ex- oder inkretorische Zellen.) Nach *Cowdry* und *Reiß* soll er nämlich in dem Anteil der Zelle liegen, der der jeweiligen Richtung ihrer Sekretabgabe entspricht. *Cordier* hat nun den Netzapparat nach der Methode *de Fanos* dargestellt: er lag über dem Kern näher dem Lumen, was auch *Kull* bestätigt. *Kull* will allerdings außerdem einen zweiten, basal, in dem beim Menschen körnchenerfüllten Anteil der Zelle gelegenen Netzapparat gesehen haben, doch würden die fraglichen hellen Linien sowohl der Beschreibung als auch den Abbildungen nach viel eher intracellulären Sekretkanälchen entsprechen, wie ich sie in einer früheren Arbeit beschrieben habe.

Wir neigen somit der begründeten Ansicht zu, daß die g. Z., die im Darmschlauch fast aller Wirbeltiere (sogar während des Winterschlafes beim Igel und bei der Fledermaus — *Cordier*) gefunden wurden, einen wichtigen Bestandteil der Darmschleimhaut bilden und höchstwahrscheinlich eine excretorische Funktion besitzen, die jedoch bis jetzt nicht mit völliger Sicherheit nachgewiesen werden konnte.

Beim Menschen finden sich g. Z. in der ganzen Ausdehnung des Darmes, in den Brunnerschen Drüsen sowie auch im Anfangsteil des Ductus pancreaticus (*Kull*), vielleicht auch im Ductus choledochus und in den kleineren Gallenwegen (*Peyron*).

### II. Vorkommen von g. Z. im Magen.

Beim Meerschweinchen hat *Kull* g. Z. im Pylorus, Fundus, ja sogar im Oesophagus nachweisen können<sup>1</sup>.

*Harvey* hat bereits im Jahre 1907 eigentümliche „Belegzellen“ in den Drüsen des Hundemagens gesehen, die nach Fixierung in kaliumbichromat-haltigen Flüssigkeiten einen deutlich braunen Farbenton aufwiesen, während die übrigen Belegzellen ungefärbt blieben. In Unkenntnis dieser Angaben hat *Twort* (1924) solche Zellen als eine neue Zellart beschrieben. Versilberungsversuche nach den eingangs erwähnten Methoden zeigten, daß die Körnchen dieser Zellen nicht nur eine positive Chromreaktion, sondern auch eine positive Silberreaktion geben. Es handelt sich somit um g. Z.; bezüglich der feineren histologischen Einzelheiten sei auf die Arbeiten von *Twort* und *Harvey* hingewiesen.

Finden sich nun auch in der normalen menschlichen Magenschleimhaut g. Z.? In der Literatur ist diesbezüglich nur eine verneinende Angabe von *Kull* niedergelegt. Eigene Untersuchungen sollten nun über diesen Punkt Klarheit schaffen. Schon bald zeigte es sich jedoch, daß es oft sehr schwer ist, eine scharfe Grenze zwischen normaler und krankhaft veränderter Magenschleimhaut zu ziehen. Bei der Untersuchung von Mägen Erwachsener ist es ja von vornherein klar, daß wir eine Schleimhaut zu Gesicht bekommen werden, an der die verschiedenen, im Laufe eines Menschenlebens gerade dieses Organ so häufig treffenden Schädlichkeiten nicht spurlos vorübergegangen sind. Dem Versuch jedoch, aus kindlichen Mägen den Aufbau der normalen Schleimhaut festzulegen, hält *Moszkowicz* mit Recht die Angaben *Fabers* entgegen, daß die im Kindesalter so oft vorkommenden Infektionskrankheiten (Diphtherie, Scharlach usw.) sich auch an der Schleimhaut des Magens auswirken können. Die meisten dieser krankhaften Veränderungen der Magenschleimhaut sind in der Literatur unter dem Sammelnamen „Chronische Gastritis“ beschrieben, und wir müssen notgedrungen, wenn wir nicht völlig auf die Untersuchungen von Mägen

<sup>1</sup> *Nachtrag bei der Korrektur: Lim und Ma* (Quart. Journ. of exper. physiol. **16**, 1926) haben g. Z. im Magen von Hund, Katze und Kaninchen nachgewiesen. Bei längerer, künstlich hervorgerufener Sekretionstätigkeit wurde ihre Zahl vermehrt gefunden.

Erwachsener verzichten wollen, uns mit diesen Veränderungen eingehender befassen. Daß es nicht Zweck dieser Ausführung sein kann, auf die zahlreichen strittigen Fragen bezüglich Ursachen, Ausdehnung usw. der Gastritis einzugehen, ist klar, um so mehr, als wir auf die zusammenfassenden Darstellungen *Fabers*, *Stoerks*, *Moszkowicz*, *Heyrovskys*, *Konjetznys*, *Kalimas* und vieler anderer verweisen können.

Als erste dieser krankhaften Veränderungen, die schon den frühesten Untersuchern (*Nauwerck*, *Hammerschlag*) aufgefallen war und seither oft im Mittelpunkt der Erörterung gestanden ist, wäre das Auftreten von Darmschleimhautinseln im Magen zu erwähnen. Es ist sicher richtig, daß diese Darmschleimhautinseln als angeborene, örtliche Fehlbildungen vorkommen können, worauf besonders *Schaffer* des öfteren mit Nachdruck hingewiesen hat; solche finden sich vor allem in dem Gebiet, wo Dünndarm- und Magenschleimhaut aneinander grenzen, ein Verhalten, für das wir in der Histologie zahlreicher solcher Grenzen zwischen zwei verschiedenen Schleimhautarten Analogieen kennen. Solche „versprengte“ Darmsinseln müßten, wie gesagt, angeboren sein; doch haben an Neugeborenen angestellte Untersuchungen verschiedener Untersucher ergeben, daß es sich dabei um ein zumindest sehr seltenes Vorkommnis handeln dürfte. Sicherlich nicht angeboren sind jedoch die Darmdrüsen im Magen, wenn Darmschleimhaut „in größerer Ausdehnung“ (*Heyrovsky*) an Stelle von Magenschleimhaut getreten ist. Umfassende, genaue, vielfach bestätigte Untersuchungen *Chumas* und *Heyrovskys* haben gezeigt, daß solche Darmschleimhautinseln eine der hervorstechendsten und regelmäßigsten Veränderungen sind, die sich in der Magenschleimhaut bei Carcinom oder *Ulcus ventriculi* finden. *Chuma* hat auch den feineren Bau dieser Darmschleimhautinseln untersucht und gezeigt, daß sie oft zahlreiche *Panethsche* und g. Z. enthalten, allerdings ohne die Silberreaktion der letzteren Zellen zu kennen. Bezüglich der *Panethschen* Zellen kann ich seine Angaben auch in dem Punkt bestätigen, daß sich *Panethsche* Zellen manchmal in so großer Anzahl an den Darmdrüsen im Magen finden, wie selten oder nie in den Krypten des Darmes, und daß häufig die von *Kull* beschriebenen Übergangsbilder zwischen *Panethschen* Zellen und Becherzellen vorkommen, die auf eine enge Beziehung dieser beiden Zellarten schließen lassen. Was das Vorhandensein von g. Z. anlangt, so decken sich die Befunde *Chumas* mit gelegentlichen Bemerkungen in den Arbeiten *Massons* und *Kulls*. Ich möchte auch hier darauf hinweisen, daß sie oft, ähnlich wie die *Panethschen* Zellen, an Zahl die g. Z. in einer *Lieberkühnschen* Krypte um ein Vielfaches übertreffen. Die Abb. 3 zeigt allerdings einen ganz besonders hochgradigen Fall von Ansammlungen gelber Zellen; in anderen Fällen sind die Zellen wieder spärlicher oder auch manchmal ganz fehlend. Niemals konnte ich jedoch g. Z.

im Schleimhautstroma nachweisen. Form und Körnchenverteilung in den Zellen entspricht zumeist der der g. Z. im Dünndarm, allerdings kommen öfter größere Zellen vor, auch Zellen, die die chromaffinen Körnchen nicht nur basal, sondern auch in dem lumenwärts gelegenen Protoplasmaanteil enthalten, sind nicht selten.

Alle Forscher sind darüber einig, daß die Darmschleimhautinseln als Ersatz spezifischer Magendrüsen auftreten, sei es nach follikulären (*Heyrovsky*) oder anderen multiplen Schleimhauterosionen (*Moszkowicz*) oder nach ganz kleinen, in der Tiefe der Schleimhaut gelegenen Nekrosen; auch eine fehlerhafte Differenzierung der Epithelzellen

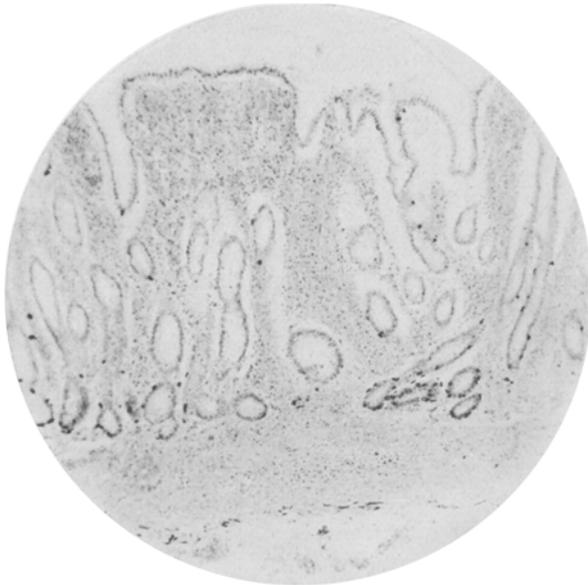


Abb. 3. Darmschleimhautinsel im Magen mit sehr reichlichen g. Z. 621/25.

im Verlaufe der physiologischen Zellmauserung wird von *Stoerk* in Erwägung gezogen. Auf jeden Fall stammen die für das Darmepithel kennzeichnenden Zellen von den Zellen der Wachstumszentren im Drüsenhals bzw. am Grund der Magengrubchen (*Bizzozero*) ab. Hier entstehen indifferente Zellen („Wuchern des Grübchenepithels“ — *Kalima*, *Heyrovsky* u. a.), und ihnen „kommt offenbar in ihrer Gänze die Fähigkeit zu, sich so wohl darm- wie magengemäß zu entwickeln“ (*Stoerk*). Es scheint sich somit „im Magenepithel eine solche Pluripotenz bezüglich der Differenzierung auch postfetal schlummernd zu erhalten“ (*Stoerk*). Es würden die Darmschleimhautinseln im Magen als Fehlregenerate anzusprechen, ihr Auftreten als eine Art indirekter Metaplasie im Sinne *Schriddes* zu bezeichnen sein (*Moszkowicz*).

In vielen Fällen ist die Differenzierungsrichtung des Regenerat-epithels jedoch nicht darm-, sondern magengemäß: es entstehen, gleichviel in welchem Teile des Magens, Drüsenschläuche, die weitgehend den Typus der Pylorusdrüsen nachahmen. Diese nur im Korpusteil des Magens sicher erkennbaren (s. auch *Kalima*) und von zahlreichen Untersuchern gesehenen Gebilde (*Borst, Oshikawa*) hat *Stoerk* wegen ihrer Ähnlichkeit mit normalen Pylorusdrüsen mit dem Namen „Pseudopylorische Drüsen“ belegt.

Diese Veränderungen im epithelialen Anteil der Schleimhaut, die in ihrer weiteren Folge bis zum fast völligen Ersatz der spezifischen Magendrüsen durch Darmdrüsen oder kleine Schläuche vom Typus der pseudopylorischen Drüsen führen können, faßt *Stoerk* unter dem Ausdruck „Umstrukturierung“ (Abbau und Umbau, *Moszkowicz*) zusammen und findet in ihr eins der wesentlichsten, pathologisch-anatomischen Anzeichen für die chronische Gastritis.

Weniger regelmäßig findet sich noch eine auffällige Vermehrung und Vergrößerung der Lymphknötchen und eine Verdickung und Wucherung der Muscularis mucosae, Veränderungen, die objektiv schwer meßbar sind, und deren Beurteilung daher mehr dem subjektiven Ermessen des einzelnen Untersuchers anheimgestellt ist.

Ganz strittig ist noch die Frage, inwieweit ein stärkerer Zellgehalt des Schleimhautstromas für eine Gastritis kennzeichnend ist. Hier kommen neben einer Vermehrung der Plasmazellen und der Anwesenheit von Leukocyten auch im Epithel und Drüsenlichtungen Lymphocyten sowie Russel-Körperchen in Frage.

In der Summe dieser Veränderungen besteht, nach dem derzeitigen Stand der Meinungen, das morphologische Substrat der chronischen Gastritis; es ist mehr oder minder der Beurteilung jedes einzelnen Untersuchers überlassen, welchen Grad und welche Ausbildung derselben er als chronische Gastritis bezeichnet. Handelt es sich doch bei den meisten der geschilderten Veränderungen mehr um sozusagen Mengenveränderungen der die Schleimhaut aufbauenden Bestandteile als um eine Wesensveränderung. Daraus erklären sich auch die verschiedenen Angaben über die Häufigkeit der chronischen Gastritis in Uleus- und Carcinommägen, die besonders beim Uleus zwischen 20 und 100% schwanken.

In den folgenden Untersuchungen ist dementsprechend bei Beurteilung der Magenschleimhaut auf die Anwesenheit von zahlreichen Darmschleimhautinseln und pseudopylorischen Drüsen Wert gelegt, die anderen Veränderungen wurden nur dann berücksichtigt, wenn ihre Ausbildung sie deutlich als außerhalb der individuellen Variationsbreite fallend kennzeichnete. Solche Mägen werden im folgenden als „gastritisch“ bezeichnet werden, wobei ich nochmals betonen möchte,

daß der Begriff „Gastritis“, bzw. „chronische Gastritis“ noch seiner genauen Umschreibung harret.

Die eingangs aufgestellte Frage: „Kommen in der normalen Magenschleimhaut des Menschen g. Z. vor?“ wäre dementsprechend, weil ja die Abgrenzung des normalen Magens gegenüber dem Zustand, den wir als „chronische Gastritis“ bezeichnen, aus den erwähnten Gründen eine unscharfe ist, besser folgendermaßen zu stellen: „Kommen überhaupt in der menschlichen Magenschleimhaut g. Z. vor, und ist die Schleimhaut in den Mägen, in denen sie vielleicht vorkommen normal oder krankhaft verändert?“

Es ist klar, daß zur Beantwortung dieser Fragestellung die Untersuchung einer großen Anzahl von Mägen notwendig ist. Zu diesem Zwecke wurden 80 fast durchwegs operativ gewonnene Mägen untersucht, die dem Institut von der I. Chirurgischen Klinik (Hofrat *Eiselsberg*) und der I. Chirurgischen Abteilung (Hofrat *Büdinger*) zugeschickt worden waren. Um möglichst verschiedenartige Bilder der Magenschleimhaut zu erhalten, erfolgte in gewissem Sinne eine Auswahl der Fälle, so daß aus dem hier verarbeiteten Material statistische Schlußfolgerungen nicht gezogen werden können.

Die Heranziehung operativen Materials war aus verschiedenen Gründen wünschenswert: Zunächst gelingt es leicht, die operativ entfernten Organstücke lebenswarm in die Fixierungsflüssigkeit einzutragen, was mit Rücksicht auf die Empfindlichkeit der g. Z. gegen postmortale Veränderungen von Wichtigkeit ist. Ob bei der im allgemeinen besseren Erhaltung operativ gewonnener Mägen die Ausscheidung von Äther auf der Schleimhaut eine Rolle spielt, wagen wir nicht zu entscheiden. Außerdem bietet die vor einer Operation stets eingeschaltete, kurze Hungerperiode die Gewähr, daß die Schleimhaut stets unter den gleichen physiologischen Bedingungen zur Untersuchung gelangt. Von den meisten Mägen wurden mehrere Schleimhautstücke zur Untersuchung entnommen, um ein möglichst vollständiges Bild der Schleimhautverhältnisse zu erhalten. Besondere Vorsicht beobachteten wir bei der Wertung von negativen Versilberungsergebnissen. Sie wurden nur anerkannt, wenn der Erhaltungszustand der Schleimhaut die Darstellbarkeit von g. Z. gesichert erscheinen ließ, bzw. in gleichem Material im Duodenum g. Z. dargestellt werden konnten, und wenn andere, gleichbehandelte Schnitte von geeignetem Material zeigten, daß die Färbung gelungen war.

Von den 80 untersuchten Mägen mußten 22 aus verschiedenen Ursachen, vorwiegend aber wegen ihres schlechten Erhaltungszustandes ausgeschieden werden, so daß brauchbare Ergebnisse nur in 58 Fällen gewonnen werden konnten. Der beschränkte Raum gestattet es nicht, auch nur halbwegs ausführlich über diese Fälle zu berichten, es kann

daher nur eine zusammenfassende Übersicht über die Ergebnisse der Versilberung an der Magenschleimhaut, bzw. an den spezifischen Magendrüsen (Pylorus- und Fundusdrüsen) mitgeteilt werden; auf die früher besprochenen g. Z. an den Darmschleimhautinseln ist, wenn nicht ausdrücklich erwähnt, keine Rücksicht genommen. Desgleichen bleiben die Cardidrüsen außer Betracht.

Entsprechend unserer geänderten Fragestellung lassen sich die untersuchten Mägen leicht in 2 große Gruppen einteilen: Solche, die keine oder nur spärliche g. Z. enthielten (Gruppe I), und solche, die

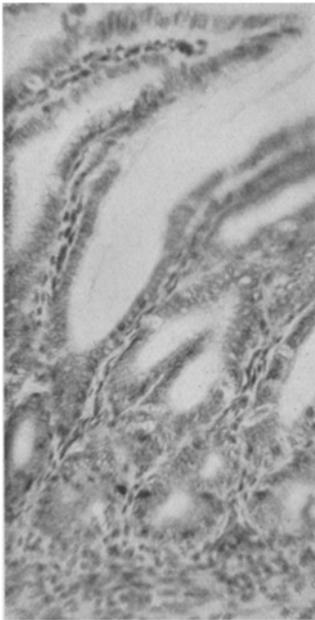


Abb. 4. Zwei g. Z. an Pylorusdrüsen im Magen eines frühgeborenen Kindes. (7. Mondmonat). RP 427/24.

reichlich g. Z. aufwiesen (Gruppe II). Bezüglich der in die erste Gruppe eingeteilten Fälle mit spärlichen g. Z. muß gleich bemerkt werden, daß unter „spärlich“ das Vorkommen von einer oder der anderen g. Z. in einem ganzen Schnitt verstanden ist, ein Befund, bei dem man eher den Eindruck eines seltenen, nur durch die vorzügliche Darstellungsmethode aufgedeckten Zufalles, als den eines regelmäßigen Vorkommnisses erhält. Andererseits könnte auch das vollkommene Fehlen von g. Z. in gewissen Fällen auf Zufälligkeiten beruhen, insofern als beim Durchmustern genügend vieler Schnitte auch in diesen Fällen vielleicht eine oder die andere g. Z. gefunden worden wäre. Aus diesem Grunde konnten wir uns nicht entschließen, zwischen ganz vereinzeltem Vorkommen und dem vollkommenen Fehlen von g. Z. eine scharfe Grenze zu ziehen, und haben diese Fälle in der Gruppe I vereinigt. Unter „reichlichem“ Vorkommen von g. Z. (Gruppe II) verstehen wir, daß in einem Schnitt

mit Leichtigkeit 10 und mehr g. Z. nachgewiesen werden konnten.

In die Gruppe I fallen 32 der untersuchten 58 Mägen. An 10 davon (a) war von vornherein ein normaler Schleimhautbefund zu erwarten. Sie waren nämlich wegen verschiedener Leiden entfernt worden (Adhäsionen, Pylorospasmus usw.), die nicht unmittelbar mit der Magenschleimhaut in Zusammenhang standen. Von besonderem Interesse sind in dieser Gruppe die Mägen zweier Kinder, von denen das erste, eine Frühgeburt im 7. Mondmonat, während der Geburt gestorben war und nach 1½ Stunden zur Obduktion gelangte. Der Magen wurde in Streifen geschnitten, nach der Aufrollungsmethode (*Hamperl*) be-

handelt und nach *Masson* versilbert. In zahlreichen Schnitten, die eine Übersicht über die Magenschleimhaut vom Duodenum bis zum Oesophagus gestatteten, konnten im ganzen nur 3 g. Z. gefunden werden (s. Abb. 4). Ein ähnlicher Befund ließ sich an einem gleich behandelten Magen eines 18 Tage alten, an einer Meningitis tuberculosa verstorbenen Kindes erheben. Schon diese Befunde allein rechtfertigen die gemeinsame Besprechung der Fälle mit spärlichen und fehlenden g. Z., denn es ist klar, daß bei weniger gründlicher Untersuchung die ganz vereinzelt Zellen leicht der Aufmerksamkeit entgangen wären.

Weitere 14 Mägen (b) dieser Gruppe waren wegen *Ulcus pepticum* reseziert worden; unserer Ansicht nach genügte die in diesen Fällen oft nur ganz geringgradige Vermehrung und Vergrößerung der Lymphknötchen nicht, um die Diagnose chronische Gastritis zu rechtfertigen; wir möchten viel eher die Magenschleimhaut in diesen Fällen als verhältnismäßig normal bezeichnen.

In den letzten 8 Fällen (c) dieser Gruppe bestanden jedoch deutliche Zeichen einer Gastritis. Diese drückte sich in 6 Fällen durch die Anwesenheit von Darmseln mit allerdings sehr spärlichen g. Z., 7mal durch eine Wucherung der *Muscularis mucosae*, 7mal durch eine starke Vermehrung der zelligen Bestandteile des Schleimhautgewebes, 5mal durch vermehrte und vergrößerte Lymphknötchen aus, 5mal war die Schleimhaut deutlich atrophisch. Diese Veränderungen waren anscheinend in 2 Fällen die alleinige Ursache des operativen Eingriffes; 5 Fälle waren wegen Krebs, einer wegen eines Magengeschwürs operiert worden.

In der zweiten Gruppe von Mägen (II.) ließen sich reichliche g. Z. sowohl an Fundus-, wie an Pylorusdrüsen nachweisen. Alle 26 in diese Gruppe fallenden Mägen waren operativ entfernt worden, und zwar in 15 Fällen wegen Magenkrebs, bzw. *Ulcus-Carcinom*, in 8 Fällen wegen *Ulcus pepticum*; in 3 Fällen fanden sich pathologisch-anatomisch nur die Zeichen einer chronischen Gastritis und Erosionen der Schleimhaut. In allen diesen Fällen wies die Schleimhaut ausgesprochene Zeichen einer chronischen Gastritis auf: 22mal fanden sich zahlreiche Darmschleimhautinseln mit vielen g. Z., 22mal war die *Muscularis mucosae* stark verdickt, 18mal das Gerüst auffallend zellreich, 15mal die Lymphknötchen stark vermehrt und vergrößert, schließlich bestand in 10 Fällen eine deutliche Schleimhautatrophie. Fassen wir die so gewonnenen Ergebnisse zur Beantwortung der eingangs aufgeworfenen Frage zusammen: „Kommen in der normalen menschlichen Magenschleimhaut g. Z. vor?“, so können wohl nur die unter Gruppe Ia beschriebenen 10 Fälle bezüglich ihrer Schleimhautverhältnisse als normal gelten. Vielleicht auch die in Gruppe Ib beschriebenen 14 Fälle von *Ulcusmagen*. Die Fälle Ic und der Gruppe II kommen hier nicht in Frage, da hier deutliche Zeichen einer chronischen

Gastritis bestanden. In den Mägen mit normaler, bzw. anscheinend normaler Schleimhaut fanden sich also keine oder nur sehr spärliche g. Z. Immerhin konnte gezeigt werden, daß in einer vollkommen normalen Magenschleimhaut (s. besonders die Fälle von Neugeborenen) g. Z. an Magendrüsen vorkommen können, so daß sich also der menschliche Magen, was seinen Gehalt an g. Z. betrifft, nicht grundsätzlich von den in dieser Richtung untersuchten Wirbeltiermägen unterscheidet.

Wenden wir uns nun dem reichlichen Vorhandensein von g. Z. an Magendrüsen zu, das wir, weil im normalen Magen nicht vorkommend, als ein pathologisches bezeichnen müssen.

Die Zellen können die typische, für die g. Z. im Dünndarm charakteristische Form besitzen: basale Ansammlung der Körnchen und etwas gegen die Lichtung zu verschobener runder Kern, nur fällt auch schon an diesen Bildern die Breite der Zellbasis auf. Auch Zellen, bei denen die Körnchen lumenwärts liegen, sind nicht so selten wie im Dünndarm.

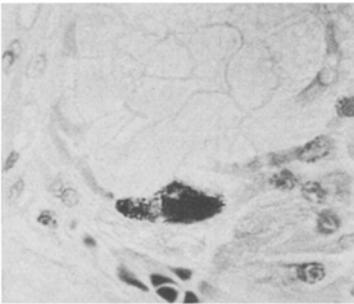


Abb. 5. G. Z. an einer Pylorusdrüse (Breite Basis). 523/25.

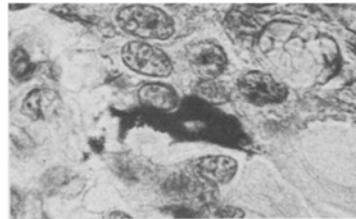


Abb. 6. G. Z. an Pylorusdrüse; Flachschnitt durch die verzweigte, breite Basis. 523/25.

Von dieser Form gibt es alle Übergänge zu Zellen mit sehr breiter Basis, wie sie Abb. 5 zeigt. Sie erinnern so an die großen g. Z., die uns schon von den Brunnerschen Drüsen her bekannt sind und in gewisser Beziehung Korbzellen, bzw. Belegzellen ähnlich sehen. Diese Zellen sitzen auf der Membrana propria mit einer außerordentlich breiten Basis, welche sich gewissermaßen unter die benachbarten Drüsenzellen vorschiebt. In ihrer Mitte springt die Zelle etwas gegen die Lichtung zu vor; hier liegt der oft ganz von Körnchen überdeckte Kern. Bekommt man einmal in einem Flachschnitt durch eine Drüse nur die Zellbasis und vielleicht ein kleines Stück des Kernes zu Gesicht, so erkennt man, daß der Zellteil, der sich unter die anderen Drüsenzellen vorschiebt, eine vielfach verzweigte, fast sternförmige Gestalt besitzt (s. Abb. 6). Als Endglied in dieser Reihe müßten wir dann Zellen betrachten, die lange ausgezogen und abgeflacht, sich zwischen Membrana propria und Drüsenzellen ausbreiten, gewissermaßen die Drüsenzellen, besonders die Belegzellen umspinnen und so ganz das Bild von Korb-

zellen darbieten. Besonders schöne solche lang ausgestreckte Formen zeigt Abb. 7. Hier waren die Fundusdrüsenschläuche schmal und sekretleer, was vielleicht die besondere Ausdehnung der g. Z. erklärt. Immerhin sehen wir auch aus diesem kurzen Überblick, welcher Mannigfaltigkeit der Form die g. Z. fähig sind, worauf übrigens auch schon früher hingewiesen wurde.

In fast allen Fällen waren die g. Z. nun so verteilt, daß eine Gruppe von Drüsenschläuchen (s. Abb. 8) zumeist Pylorusdrüsen sehr zahlreiche g. Z. enthielt, benachbarte Drüsen jedoch nur ganz vereinzelte solche Zellen. Von diesen Drüsengruppen gibt es nun fortlaufende Übergänge zu Drüsenbildungen, die fast ausschließlich aus g. Z. zu bestehen scheinen. Ein besonders eindrucksvoller Fall sei ausführlicher mitgeteilt:

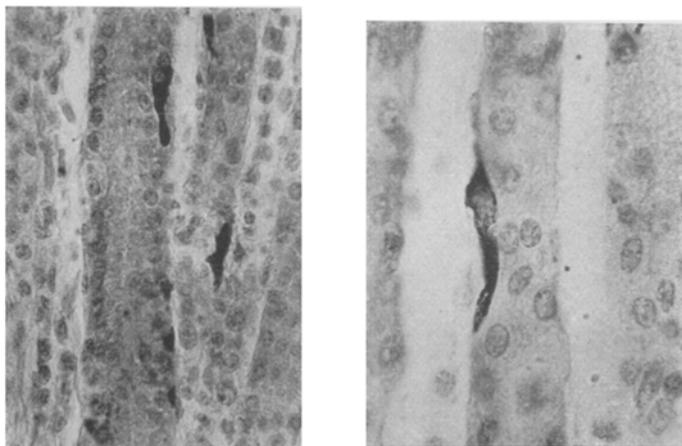


Abb. 7. G. Z. an Fundusdrüsen; langgestreckte Formen. 1591/25.

34jährig, weiblich. Klinik *Eiselsberg* (850). Seit  $\frac{1}{2}$  Jahr Magenschmerzen. Operation: Magenresektion nach *Billroth II*. Anatomischer Befund (1704/24): Resezierte Magenmanschette. Die Magenwand in einem ringförmigen 3 cm breiten, bis 3 cm vor den Pylorus reichenden Bezirk,  $1\frac{1}{2}$  cm dick, alle Wandschichten hier von einem weißlichen, fast homogenen Aftergewebe durchsetzt. An der kleinen Kurvatur ein linsengroßes, bis auf die Muscularis reichendes trichterförmiges Geschwür. Muskelschichten im präpylorischen Magenabschnitt bis 7 mm dick. *Histologisch* das Aftergewebe ein scirrhöser Krebs, der sich auch an den Rändern des erwähnten Substanzverlustes nachweisen läßt. Geschwürsgrund jedoch frei von Geschwulstgewebe. Dieses auch in einem untersuchten Lymphknoten nachweisbar. Muscularis mucosae der an den Krebs angrenzenden Pylorusschleimhaut verdickt, ebenso wie die untersten Schleimhautschichten bindegewebig durchwachsen, das Gerüst dichter, vorwiegend lympho- und plazmazellig durchsetzt, ziemlich zahlreiche Lymphknötchen enthaltend. In der Pylorusschleimhaut zahlreiche Darmschleimhautinseln mit reichlichen Becherzellen, Panethschen Zellen und g. Z.; Pylorusdrüsen gut entwickelt, manchmal cystisch erweitert, ebenfalls

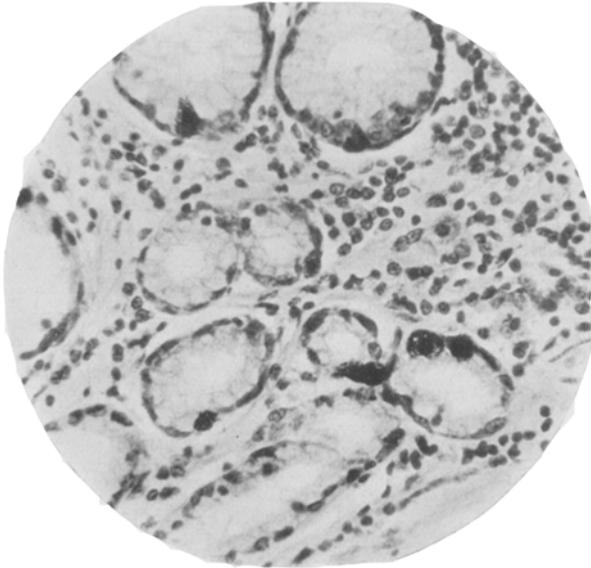


Abb. 8. Gruppe von Pylorusdrüsen­schläuchen mit reichlichen g. Z. 866/27.

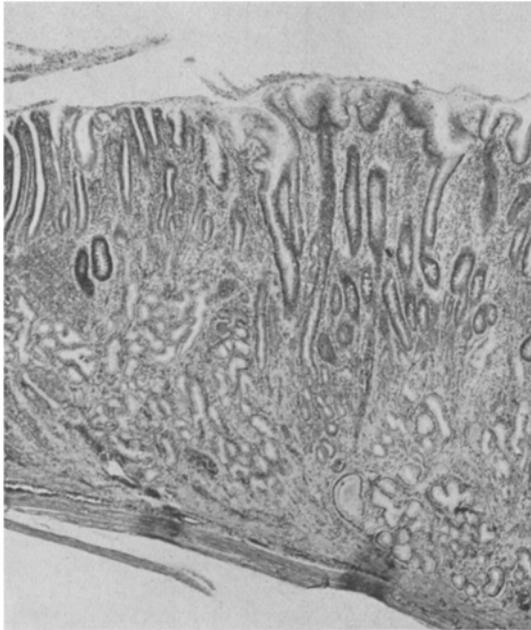


Abb. 9. Magenschleimhaut bei bestehendem Magenkrebs („chronische Gastritis“). Hämatoxylin-Eosin. 1704/24.

zahlreiche g. Z. enthaltend, die an dem nach *Orth* fixierten Material schon bei Hämatoxylinfärbung durch den braunen Ton ihrer Körnchen kenntlich sind. Magengrübchenepithel papillär gewuchert (von *Kalima* beschriebene Veränderung). An einer Stelle eine aus verzweigten und ausgebuchteten Schläuchen bestehende Drüsengruppe, die durch mehrere, anscheinend Magengrübchen entsprechende Schläuche in oberflächlich gelegene Darmdrüsen mündet (siehe Abb. 9). Die in den tieferen Schichten gelegenen Schläuche von typischen Pylorusdrüsenzellen ausgekleidet, zwischen die mehr gegen die Schleimhautoberfläche zu sich immer zahlreichere, durch die Chromfixierung gebräunte Körnchen enthaltende Zellen einschieben. Diese Körnchen nehmen bei der Versilberung nach *Masson* (Abb. 10)

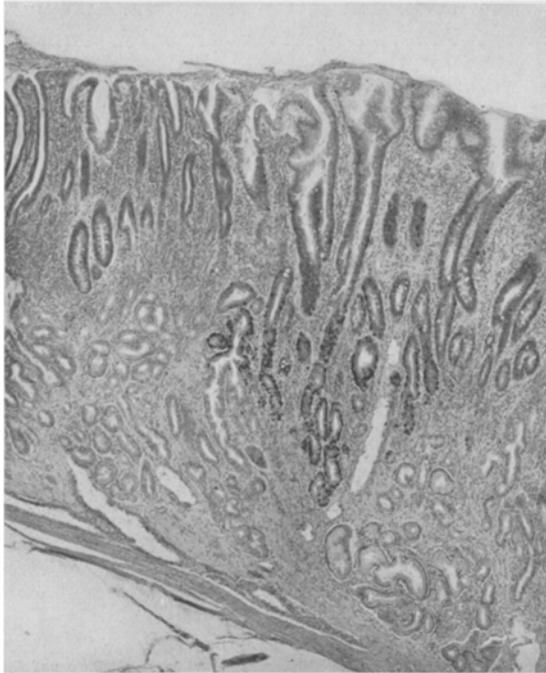


Abb. 10. Dieselbe Stelle wie Abb. 9 an einem versilberten Präparat. Sehr reichliche g. Z. an Pylorusdrüsen und Darmschleimhautinseln. 1704/24.

einen tief schwarzen Farbenton an und liegen zumeist in basalem Teil der Zellen. In einzelnen Drüsenschläuchen überwiegen diese Zellen derart, daß die spezifischen Pylorusdrüsenzellen vollkommen in den Hintergrund treten (Abb. 11). Hier finden sich auch öfters Körnchen über dem Kern in dem der Lichtung zugewendetem Teil der Zelle. Im Stroma keine g. Z. nachweisbar.

Wir hätten hier somit einen Fall von hochgradiger Anhäufung gelber Zellen an Magendrüsen kennen gelernt. Trotz des Vorkommens von Pylorusdrüsenzellen an diesen Schläuchen erscheint es fast nicht gerechtfertigt, sie als Pylorusdrüsen im strengen Sinne des Wortes zu bezeichnen, überwiegen doch, was die Zahl anlangt, die g. Z. bei weitem

die Pylorusdrüsenzellen, doch ist immerhin die Anordnung der Drüsen in geschlängelten und verzweigten Schläuchen noch durchaus die typischer Pylorusdrüsen.

Wollen wir nun das Vorkommen zahlreicher g. Z. im Magen erklären, so könnte man zunächst, wenigstens bei gewissen Fällen, daran denken, daß es sich dabei um ein in die individuelle Variationsbreite fallendes, also normales Vorkommnis handeln könnte, da wir ja auch am normalen Magen, wie früher gezeigt wurde, unter Umständen g. Z., wenn auch in viel geringerer Anzahl, finden können. Wäre diese Ansicht richtig, so hätte man erwarten müssen, in wenigstens einem oder dem anderen Fall von normaler Magenschleimhaut etwas ver-

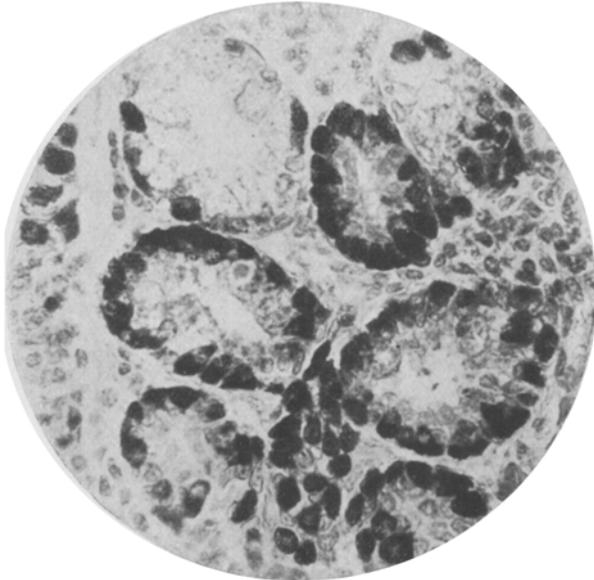


Abb. 11. Eine Stelle aus Abb. 10 bei stärkerer Vergrößerung. Pylorusdrüsen mit sehr zahlreichen g. Z. 1704/24.

mehrte g. Z. zu finden, doch zeigten alle diese Fälle, falls sie überhaupt g. Z. enthielten, nur außerordentlich spärliche g. Z. Dagegen weist schon der Umstand, daß alle Mägen, die g. Z. reichlicher enthielten, auch ausgesprochene gastritische Veränderungen aufwiesen, darauf hin, daß wir es beim Vorkommen dieser Zellen mit einem krankhaften Vorgang zu tun haben und zugleich wird auch ein Zusammenhang dieses Vorkommens mit den unter dem Namen „chronische Gastritis“ zusammengefaßten Schleimhautveränderungen wahrscheinlich. Die Aufklärung dieses Zusammenhanges erscheint uns eng verknüpft mit der Frage nach der Entstehung der an den Magendrüsen gelegenen g. Z.

Die Annahme, es würden sich die spezifischen, ihrer verschiedenen Funktion entsprechend hoch ausdifferenzierten Magendrüsenzellen in andere ebenfalls hoch ausdifferenzierte Zellen — die g. Z. — umwandeln, widerspricht unserer Auffassung von Zelldifferenzierung und erscheint uns deshalb von vornherein unwahrscheinlich.

Wir sind vielmehr zur Erklärung solcher mehr oder minder ortsfremder Zellen auf indifferente noch differenzierungsfähige Zellen hingewiesen, in ähnlicher Weise wie bei der Erklärung größerer ortsfremder Epithelverbände in der Magenschleimhaut, wie z. B. den Darmschleimhautinseln. Bei diesen wird auch diese Auffassung, wie früher erwähnt, von allen Forschern anerkannt. Einzelnen Untersuchern (*Moszkowicz*) gelang es auch, alle Zwischenstufen zwischen dem Auftreten indifferenten Epithels — zumeist als Regeneratepithel nach Gewebsschädigungen irgendwelcher Art — bis zu voll ausdifferenzierten Darmschleimhautzellen festzustellen und so die Entstehung dieser Bildungen einwandfrei zu erklären. War schon das Auffinden solcher indifferenten, zur Bildung großer ortsfremder Drüsenkomplexe führenden Regeneratepithels schwierig, so erscheint es fast aussichtslos, die Bildung einer einzelnen gelben Zelle verfolgen zu wollen. Jedenfalls waren aber in allen in Betracht kommenden Fällen, abgesehen von der in jedem Magen feststellbaren Zellmauserung, die Anzeichen einer weitgehenden Regeneration vorhanden, die zum Teil zur Bildung hinsichtlich des Magens ortseigener (pseudopylorischer), zum Teil auch ortsfremder Drüsen (Darmdrüsen) geführt hatte. In diese Gruppe von Veränderungen möchten wir nun auch das Auftreten von reichlichen g. Z. eingereiht wissen, indem wir uns vorstellen, daß es bei der Ausdifferenzierung solchen Regeneratepithels, sei es auch nur bei der physiologischen Zellmauserung, in Mägen mit chronischer Gastritis zur Bildung von g. Z. in einer Anzahl kommt, wie wir sie am normalen Magen nie gefunden haben; es würde sich demnach um eine, man möchte fast sagen zellige Fehldifferenzierung, bzw. Fehlregeneration handeln. Für diese Annahme denselben exakten Beweis zu erbringen, wie es von Seiten der Autoren für die Bildung von Darmsinseln im Magen geschehen ist, erscheint aus den früher erwähnten Gründen sehr schwierig, ja fast unmöglich. Eine gewisse Beweiskraft in diesem Sinne kommt jedoch folgenden Fällen zu:

58jährig, weiblich. Abt. *Büdingen* (B 51, P. 59). Leidet seit 22 Jahren an Magenbeschwerden, wiederholt Erbrechen. Die Beschwerden sind in den letzten 5 Vierteljahren besonders heftig geworden. Operation: Magenresektion nach Billroth II. *Anatomischer* Befund (500/25): Resezierte Magenmanschette. Reste gelöster bindegewebiger Verwachsungen auf der Serosa. Großer rundlicher Schleimhautdefekt im Pylorus, die Wand hier von einem  $1\frac{1}{2}$  cm dicken, derben, weißlichen Gewebe gebildet. Histologisch ein callöses peptisches Ulcus, auf dessen Grund ein schwieliges, die Muskelschichten in diesem Bereich ersetzendes Gewebe

bloßliegt. Am Rande des Geschwüres beginnende Epithelialisierung. Hier finden sich an einer Stelle Drüsenverbände in die oberflächlichen Schichten dieses derben Bindegewebes eingebettet, die aus verzweigten, manchmal ziemlich weiten, aufgeknaulten Schläuchen bestehen. Drüsenzellen zumeist niedrig, weisen hier und da zylindrische Form auf, zeigen ein helles Protoplasma und basalen Kern und gleichen so am ehesten den Pylorusdrüsenzellen. Bei Anwendung der Silbermethode finden sich an ihnen mehrere g. Z., ebenso wie an vielen Stellen der übrigen Schleimhaut.

Hier handelt es sich also um Drüsen nach Art der Pylorusdrüsen, die — nicht im normalen Schleimhautgefüge gelegen — nur als Regenerate des Epithels am Rand des chronischen peptischen Geschwürs zu deuten sind. An diesen somit sicherlich neugebildeten Drüsen finden

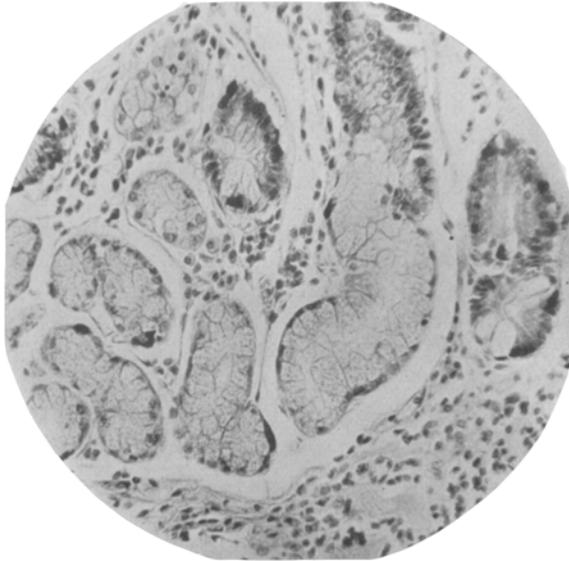


Abb. 12. Übergang von Darmdrüsen-schläuchen in Pylorusdrüsen; an beiden reichliche g. Z. 680/25.

sich nun g. Z. Für diese Zellen ist somit klar, daß sie im Rahmen der Epithelregeneration und Differenzierung erst aufgetreten sind, die neben Pylorusdrüsenzellen auch g. Z. hervorgebracht haben muß.

Ein zweiter, jedoch nicht so eindeutiger Fall, ist folgender:

40jährig, männlich. Klinik *Eiselsberg* (427). Seit 7 Jahren Magenbeschwerden. Magensaftbefund: Vor Probefrühstück 60/75. Nach Probefrühstück 26/50. Operation: Magenresektion nach Billroth II. Anatomischer Befund (680/25): Resezierte Magenmanschette. Im Pylorus an der kleinen Kurvatur ein 8 mm im Durchmesser haltendes, 5 mm tiefes Geschwür, das sich bei der histologischen Untersuchung als typisches *Ulcus pepticum* erweist. In der etwas atrophischen Pylorus-schleimhaut zahlreiche Darmschleimhautinseln. An einer von ihnen deutlich der Übergang eines Darmdrüsen-schlauches in eine Pylorusdrüse verfolgbar (siehe Abb. 12). Sowohl an den Darmdrüsen als auch an den Pylorusdrüsen lassen sich

hier bei Versilberung zahlreiche g. Z. darstellen, die auch noch an anderen Pylorusdrüsen ziemlich reichlich vorkommen.

Hier handelt es sich somit um Drüsen vom pylorischen Typus, die ununterbrochen in Darmdrüsen übergehen. *Moszkowicz* bildet zwar solche Bilder ab mit der Bemerkung, diese Pylorusdrüsen seien als neu gebildet zu betrachten, doch scheint uns der Beweis hierfür nicht in so einwandfreier Weise erbracht, wie für die Drüsen in dem ersterwähnten Fall. Immerhin verdient das gleichmäßige Vorkommen von g. Z. an Darmdrüsen und den in sie mündenden Pylorusdrüsen vermerkt zu werden, ein Vorkommen, das wir öfter zu beobachten Gelegenheit hatten.

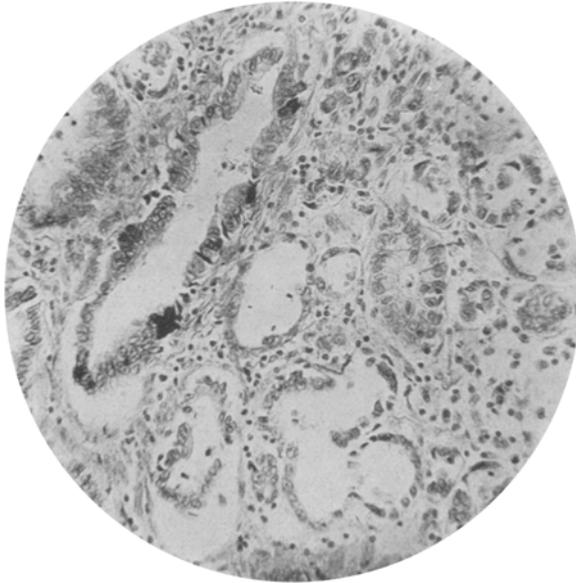


Abb. 13. Drüsenregenerate am Rande eines zerfallenden Magenkrebses. Zahlreiche manchmal in Haufen liegende g. Z. 301/25.

Schließlich sei noch ein dritter einschlägiger Fall mitgeteilt:

59 jährig, männlich. Klinik *Eiselsberg* (79). Seit 30 Jahren häufig Erbrechen, hypacider Magensaft, okkulte Melaena. Operation: Magenresektion nach *Billroth II*. Anatomischer Befund (301/25): Resezierte Magenmanschette. Im Pylorus ein ringförmig in die Lichtung vorspringendes derbes Aftergewebe, das oberflächlich zerfallen ist und alle Wandschichten durchsetzt hat. Histologisch ein solider Krebs, der nur in den oberflächlichen Lagen kleine Drüsenschläuche bildet. Angrenzende Magenschleimhaut fast ausschließlich aus Darmdrüsen aufgebaut. Im duodenalen Rand des Substanzverlustes in der von soliden Krebszapfen durchwucherten Schleimhaut weite, von einem niedrigen bis zylindrischen Epithel ausgekleideten Schläuche, die manchmal an Darmdrüsen erinnern und hier und da Becherzellen enthalten. Bei Versilberung werden an ihnen zahlreiche g. Z. sicht-

bar, die oft ganz unregelmäßig gestaltet, wie in Haufen beieinander liegen (siehe Abb. 13). An einer Stelle eine zweikernige Zelle (siehe Abb. 14). Die Körnchen sind manchmal schlechter färbbar und spärlicher als die der g. Z. im angrenzenden Duodenum.

Die letzterwähnten Drüsenschläuche sind wohl als Epithelregenerate am Rande des vordringenden Krebses zu deuten, wofür besonders die mehr unregelmäßigen Zellen und die Verzweigung der Drüsenschläuche sprechen. Daß es sich nicht um Krebseschläuche handelt, ist aus dem andersartigen histologischen Aufbau des Geschwulstgewebes ersichtlich. Es kann somit anscheinend an solchen neugebildeten Drüsenschläuchen neben der Bildung atypischer Zylinderzellen auch zum Auftreten unregelmäßig geformter g. Z. kommen.

Wenn auch alle diese Fälle nicht den unumstößlichen Beweis liefern, daß die früher dargelegte Anschauung über die Entstehungsweise gelber Zellen an Magendrüssen für alle hier vorkommenden g. Z. zutrifft, so erscheint es uns nach solchen Befunden doch in hohem Grade wahrscheinlich, daß g. Z. an den Magendrüssen in dem früher dargelegten Sinne als Fehldifferenzierungen, bzw. Fehlregenerate zu deuten sind. Diese Auffassung läßt uns in dem Auftreten reichlicher g. Z. im Magen nur einen besonderen Fall der von anderen Forschern schon genau untersuchten Epithelveränderungen bei der chronischen Gastritis sehen, macht es gewissermaßen zu einem neuen, ziemlich ständigen An-

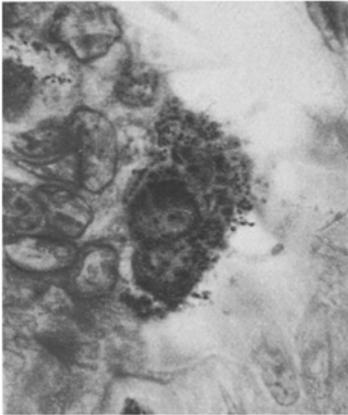


Abb. 14. Dasselbe Präparat wie Abb. 13. Zweikernige g. Z. 301/25.

zeichen derselben. Haben nun auch in keinem der untersuchten Fälle mit reichlichen g. Z. die Zeichen einer chronischen Gastritis gefehlt, so gibt es immerhin eine allerdings geringere Anzahl von Fällen, wo trotz deutlicher gastritischer Veränderungen g. Z. an Magendrüssen fehlten. Es sind dies die 8 in der Gruppe I unter c angeführten Mägen, die somit etwa 20% der untersuchten Mägen mit Gastritis ausmachen. Warum es gerade nur manchmal zu so ausgesprochener Vermehrung der g. Z. im Rahmen einer Gastritis kommt, dafür fehlen uns alle Anhaltspunkte. Immerhin verdient die Tatsache hervorgehoben zu werden, daß in allen diesen Fällen die g. Z. auch an den Darmdrüsen im Magen reichlicher waren als z. B. in den Krypten im Dünndarm. Umgekehrt waren auch in Fällen, wo g. Z. an Magendrüssen fehlten, g. Z. auch in den Darminseln im Magen spärlich. Dieses Verhalten macht die An-

nahme einer gemeinsamen, uns unbekanntem Ursache wahrscheinlich, die die Zelldifferenzierung in einer gewissen Richtung zu beeinflussen vermag.

Es reiht sich das Vorkommen von g. Z. somit zwanglos an die anderen bei der chronischen Gastritis bekannten Schleimhautveränderungen an, die ebenfalls nicht jede für sich allein genommen als unbedingt charakteristisch für „Gastritis“ angesehen werden können, da es sich immer, wie früher ausgeführt wurde, um mehr gradmäßige als wesentliche Schleimhautveränderungen handelt; können doch Lymphknoten, Darmschleimhautinseln, genau so wie g. Z. schon normalerweise im Magen vorkommen. Die Diagnose „chronische Gastritis“ ergibt sich erst aus dem Zusammentreffen verschiedener Veränderungen, unter die wir auch das Auftreten reichlicher g. Z. eingereiht wissen möchten.

Das reichliche Auftreten eines fremden epithelialen, wahrscheinlich sezernierenden Bestandteils in der Schleimhaut legte es nahe, nach etwaigen Veränderungen in der Magensaftsekretion zu fahnden. Soweit uns klinische Angaben zur Verfügung standen, hatte die Magensaftuntersuchung gerade bei den Fällen, wo am reichlichsten g. Z. zu finden waren, so verschiedene Ergebnisse (Achylie, Hyperacidität, Anacidität) gezeitigt, daß das Bestreben, einen für die morphologischen Schleimhautveränderungen kennzeichnenden Magensaftbefund zu finden, aussichtslos erscheinen mußte. Auch die Dauer der Magenbeschwerden wechselte in den einzelnen Fällen von 16 bis zu einem halben Jahr.

### III. Die g. Z. und die Geschwülste des Magens und Darmes.

Im letzten Abschnitt dieser Mitteilung möchten wir das Verhältnis der g. Z. zu den Geschwülsten des Magendarmtraktes besprechen.

Hier sind in erster Linie die sog. Carcinoide (*Oberndorfersche Tumoren*, kleine Appendixcarcinome) zu erwähnen, in denen *Masson* als erster die Anwesenheit von silberreduzierenden, chromaffinen Körnchen nachgewiesen hat. *Hasegawa* hat seinerzeit diese Angaben an einem großen Material bestätigen können und seither hat eine Reihe von Untersuchern (*Forbus*, *Danisch*, *Walz*, *Martin*) ebenfalls diese Körnchen gesehen. Nur kurz möchte ich bemerken, daß ich Gelegenheit hatte, an zwei typischen Appendixcarcinoiden übereinstimmende Befunde zu erheben. Der Ausfall der beiden auch für die Granula der g. Z. charakteristischen Reaktionen weist einwandfrei auf diese Zellen als Ausgangspunkt der Carcinoide hin, sei es, daß diese Geschwülste als Aussprossung von *Lieberkühschen Krypten* (*Massons* „bourgonnement“) zustande gekommen sind oder auf Sprossen unspezifischen Epithels zurückgehen, die schon in früher Embryonalzeit sich entwickeln (*Engel*) und sich später einseitig zu g. Z. differen-

zieren. Auch das Vorkommen von Lipoiden in Carcinoiden (*Maresch*) hat in der Beobachtung *Danischs*, daß in den normalen g. Z. kleine Fetttröpfchen enthalten können, eine Erklärung gefunden und weist ebenfalls auf die g. Z. als Ausgangspunkt dieser Neubildungen hin, einer Ansicht, der wenigstens vermutungsweise schon vor *Masson*, *Obern-dorfer* und *Hübschmann* Ausdruck gegeben haben.

Keine einheitliche Ansicht herrscht jedoch über die Bedeutung dieser Geschwülste. Hier spiegeln sich die verschiedenen Meinungen der Untersucher über die Natur der normalen g. Z. wieder: *Danisch* z. B., der die g. Z. zum Nebennierenmarksystem, zum chromaffinen System rechnet — eine Anschauung, deren mangelnde Begründung wir im ersten Abschnitt dargetan zu haben glauben — hält die Carcinoiden für Chromocytoblastome und möchte sie den chromaffinen Gewächsen der Nebenniere gleichstellen. *Masson* spricht sogar von den Carcinoiden als endokrinen Neubildungen. Es ist klar, daß wir diese Ansicht, entsprechend unserer früher geäußerten Meinung über die g. Z. nicht teilen können.

Aus ähnlichen Gründen können wir den von *Masson* behaupteten Zusammenhang mit Nerven nicht als völlig erwiesen betrachten.

*Lauche* hat sich der Ansicht *Krompechers* angeschlossen und faßt die Carcinoiden als Basaliome auf; die g. Z. wären danach die Basalzellen des Darmepithels. Wenn jedoch *Lauche* sagt, „unter Basalzellen verstehen wir mit *Krompecher* im weiteren Sinne die Zellen, von denen das Wachstum, die Regeneration der epithelialen Bildungen ausgeht“, so ist diese Begriffsbestimmung zwar für die indifferenten Zellen der Wachstumszentren zutreffend, sicher aber nicht für die weitgehend differenzierten g. Z. Wir müssen deshalb die Deutung der überwiegenden Mehrzahl von Carcinoiden als Basaliome in diesem Sinne ablehnen. Bei einer kleinen Minderheit von Fällen könnte jedoch diese Deutung immerhin eine zutreffende sein: *Walz* beschreibt ein Carcinoid der Appendix, in dem trotz geeigneter Fixierung und Färbung keine silberreduzierenden Körnchen nachweisbar waren, hingegen fanden sich hyaline Stränge und Kugeln, die dem histologischen Bild der Geschwulst eine hochgradige Ähnlichkeit mit den als Zyldromen bekannten Gewächsen verliehen. *Walz* bezeichnet dementsprechend das Gewächs als ein Basaliom, eine Deutung, gegen die wir nichts einwenden können. In einem zweiten, von *Martin* beschriebenen Falle handelt es sich um zwei erbsengroße, 3 cm über dem Anus in der Schleimhaut gelegene Knötchen, die operativ entfernt worden waren. Auch hier ließen sich trotz geeigneter Färbung und Fixierung silberreduzierende Körnchen nicht nachweisen. Wir möchten auch diese Neubildung als Basaliom deuten, wobei als Ausgangspunkt außer der Darmschleimhaut auch Plattenepithel in Betracht kommen könnte, das angeboren (*Foges*)

oder erworbenerweise (*Bohm, Eichhoff*) bis etwa 16 cm über dem After gefunden werden kann.

Schließlich wäre es noch denkbar, daß gelegentlich versprengte, nur aus Inselgewebe bestehende Pankreasteile zur Beobachtung kommen und als Carcinoide beeindrucken könnten (*Saltykow*). Um sie mit Sicherheit zu erkennen und von den typischen Carcinoiden zu unterscheiden, müßten unter entsprechenden Bedingungen angestellte Silber- und Chromreaktionen negativ ausgefallen sein, da auch silberreduzierende Carcinoide stellenweise sehr an *Langerhanssche* Inseln erinnern können, worauf von verschiedenen Untersuchern, zuletzt auch von *Lauche* (s. seine Abb. 18) hingewiesen wurde. In diesem Sinne scheint uns kein einziger der bisher bekannten Fälle solcher Neubildungen einwandfrei sicher zu sein.

Verschiedene Forscher (*Gerlach* u. a.), mit besonderem Nachdruck aber *Masson*, haben die Carcinoide scharf von den übrigen Gewächsen des Darmschlauchs trennen wollen. Wie sich in der Folge zeigte, war diese Trennung jedoch nicht aufrechtzuhalten.

Zunächst wurden Fälle bekannt (*Recktenwald, Hasegawa, Schnebel, Gübitz, Rehren, Windholz* u. a. . .), in denen Carcinoide anscheinend ihr charakteristisches, langsames Wachstum aufgegeben hatten und rasch wachsend und Metastasen setzend zu Geschwülsten geworden waren, die bei der Betrachtung mit freiem Auge sich in nichts von den anderen Darmkrebsen unterschieden. Nur die auch an den Metastasen positive Silberreaktion deckte in einzelnen Fällen die wahre Natur der Geschwulst auf.

Schließlich hat *Cordier* einen Fall von Adenopapillom des Ileum beschrieben, bei dem in den Drüsenschläuchen neben Zylinderzellen und Becherzellen auch g. Z. zu finden waren. Ich konnte in einem papillären Rectumpolypen (633/27) ebenfalls einige, ganz vereinzelt g. Z. nachweisen. In einem zweiten ähnlichen Falle (589/27) war bereits an der Basis des Polypen ein Einwachsen des epithelialen Geschwulstgewebes in die Muskelschichten zu beobachten. Solche Fälle bilden gewissermaßen den fließenden Übergang zu Drüsenkrebsen, die g. Z. enthalten. Nur *Martin* erwähnt flüchtig ein Adenocarcinom, das auch g. Z. enthalten haben soll. *Danisch* hat mehrere Darmkrebsen untersucht, jedoch nie in ihnen g. Z. nachweisen können.

Ich habe nun 51 Fälle von Krebsen des Magendarmschlauches, die entsprechend fixiert waren, auf ihren Gehalt an g. Z. hin geprüft. 20mal hatte der Krebs seinen Sitz im Magen, 18mal im Mastdarm, 12mal im Kolon und 1mal an der Papilla Vateri; 3mal, also in etwa 6% der Fälle, war es im Krebsgewebe selbst zur Ausbildung von einzelnen g. Z. gekommen. Diese Fälle seien wenigstens auszugsweise kurz mitgeteilt:

Fall 1. Chirurgische Abteilung des Jubiläumsspitals in Lainz (Prof. *Pupovac*). 17jähriges Mädchen. Seit kurzem krampfartige Schmerzen im Oberbauch. Operation: Resektion des Coecum mit dem anschließenden Teil des untersten Ileum. *Anatomischer Befund* (350/25): Reseziertes Coecum mit anhängendem Stück unterstem Ileum. An der Bauhinschen Klappe ein die Lichtung hochgradig einengendes Aftergewebe, daneben kleine gelbliche Flecken, die sich bei der histologischen Untersuchung als verkäsendes tuberkulöses Granulationsgewebe erweisen, das Geschwulstgewebe ein typischer Drüsenkrebs. Die in der Muskelschicht gelegenen Krebsschläuche werden zumeist von einem einreihigen, gleichmäßig hohem Zylinderepithel ausgekleidet, das nur an einzelnen Stellen eine deutliche Mehrschichtigkeit erkennen läßt. Die Versilberungsmethode deckt an zahlreichen Stellen die Anwesenheit von g. Z. auf (siehe Abb. 15). Die tiefschwarzen Körnchen

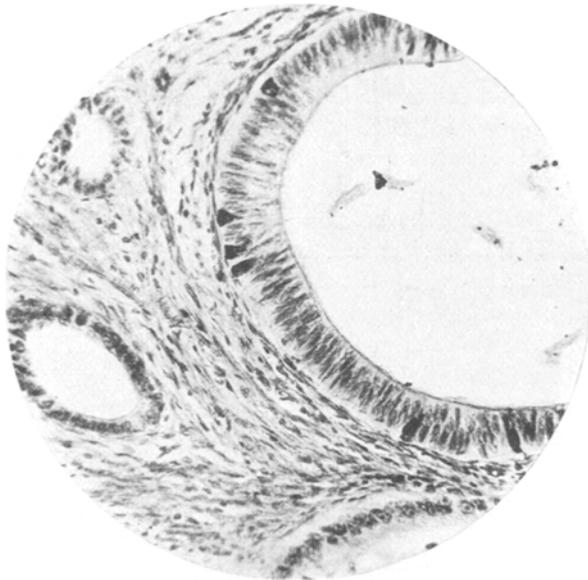


Abb. 15. Drüsenkrebs an der Bauhinschen Klappe mit eingestreuten g. Z. RP 350/05.

liegen zumeist an der Basis der Zelle, sehr häufig jedoch auch in dem lumenwärts gelegenen Zellteil, an einzelnen Zellen fast nur in diesem, so daß der Kern an die Grundfläche gerückt erscheint (siehe Abb. 16). Im Stroma der Geschwulst waren keinerlei silberreduzierende Zellen nachweisbar. (Bezüglich der seltenen örtlichen Vergesellschaftung von Krebs und Tuberkulose verweise ich auf meine diesbezügliche Mitteilung, in der dieser Fall als Fall 4 besprochen ist.)

Fall 2. 44jährige Frau, Abteilung *Büdinger* (B. 60, P. 110). Seit einigen Monaten Stuhlbeschwerden, Abgang von mit Blut untermengten Gewebsbröckelchen im Stuhl. 6 cm oberhalb der Afteröffnung eine die Lichtung einengende Geschwulst. Operation: Resektion des Mastdarms per laparotomiam und Anlegung einer Kolostomie. *Anatomischer Befund* (1769/25): Reseziertes Rectumstück. Auf der Schleimhaut ein walnußgroßer, oberflächlich zerfallener Geschwulstknoten. Histologisch ein Adenocarcinom, das gleiche Aftergewebe in einem untersuchten Lymphknoten. Die Krebsschläuche zumeist von einem etwas unregelmäßigen, oft mehrschichtigen Zylinderepithel ausgekleidet, nur die in der Muskel-

schichte gelegenen Gänge weisen einreihiges Zylinderepithel auf und erinnern so deutlicher an *Lieberkühnsche* Krypten. Bei Versilberung finden sich an den Krebsschläuchen eher spärliche g. Z. mit der typischen Lagerung der Körnchen an der Zellgrundfläche. Im Gerüst keinerlei silberreduzierenden Zellen nachweisbar.

Fall 3. 62jähriger Mann, Klinik *Eiselsberg* (aufgenommen 14. II. 1927, Journ.-Nr. 4973). Seit 2 Monaten drückende Schmerzen in der Magengegend. Mageninhalt anacid, Milchsäurestäbchen enthaltend. Operation: Magenresektion nach *Billroth II*. *Anatomischer Befund* (366/27): Resezierte Magenmanschette. Im Pylorus an der kleinen Kurvatur alle Wandschichten in einem rundlichen 3 cm im Durchmesser haltenden Bereich von einem oberflächlich anscheinend von unverschieblicher Schleimhaut überzogenen Aftergewebe durchsetzt. Krebsschläuche zum größten Teil eng und besonders im Bereich der Muskelschichten von einem kubischen Epithel ausgekleidet. Nur in der Unterschleimhaut und in der

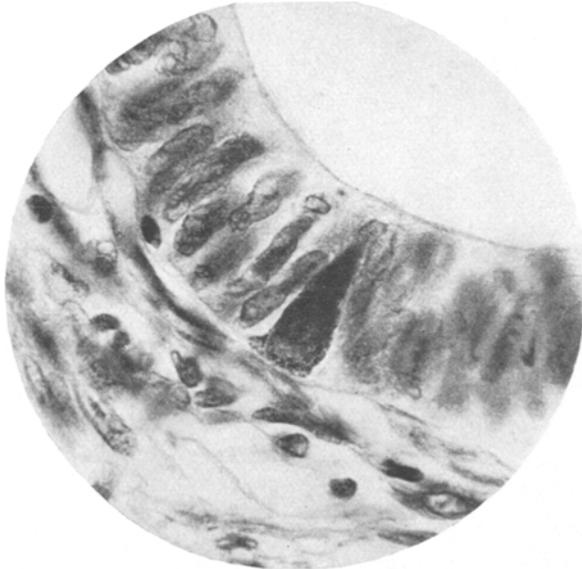


Abb. 16. Dasselbe Präparat wie Abb. 15. Eine g. Z., die die Körnchen fast ausschließlich im lumenseitigen Zellteil enthält. (Für die g. Z. des Meerschweinchens charakteristische Körnchenverteilung; siehe Abb. 2). RP 850/25.

Schleimhaut selbst besitzen sie weitere Lichtungen, die einzelnen Zellen erscheinen hochzylindrisch und sind oft in mehreren Reihen angeordnet. Bei Silberdurchdringung an mehreren solchen Krebsschläuchen in Submucosa und Muscularis, zwischen die übrigen Epithelzellen eingestreute g. Z. mit basal gelegenen Körnchen nachweisbar (siehe Abb. 17). An einem von hohem, mehrreihigem Zylinderepithel ausgekleideten, verzweigten solchen Gang eine g. Z. (siehe Abb. 18a), die eher lockere, schwach silberreduzierende Körnchen enthält, während im übrigen Präparat die Granula dunkel schwarz erscheinen. Eine zweite solche Zelle zeigt ebenfalls hochzylindrische Gestalt und einen runden, eher chromatinarmen Kern, der gegenüber den übrigen Kernen etwas gegen die Lichtung zu vorgeschoben erscheint (siehe Abb. 18b). Die Basis der Zelle ist schlecht mit Carmin färbbar und enthält ganz vereinzelte teils bräunliche, teils schwärzliche Körnchen. In der Magenschleimhaut finden sich zahlreiche g. Z. an den reichlich vorkommenden Darm-

drüenschläuchen sowie an Pylorusdrüsen. An einzelnen der letzteren sind die g. Z. fast so zahlreich wie in dem früher ausführlich beschriebenen Fall (s. S. 529).

In dem ersten der 3 Fälle sei besonders auf das häufige Vorkommen von g. Z. hingewiesen, die die Körnchen im lichtungswärts gelegenen

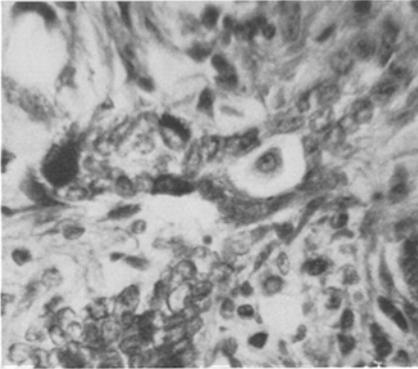


Abb. 17. Drüsenkrebs des Magens mit eingestreuten g. Z. 366/27.

Zellteil enthielten, ein Verhalten, wie wir es als für die g. Z. beim Meerschweinchen als kennzeichnend beschrieben haben. Es zeigt sich auch hier wieder, daß keine tieferegreifenden Unterschiede zwischen den fast ausschließlich basal gekörnten g. Z. beim Menschen und den g. Z. mit anderer Körnchenverteilung bei verschiedenen Säugetieren bestehen.

Besondere Beachtung verdient jedoch der letzte der 3 Fälle. Hier gelang es nämlich, g. Z. zu finden, die anscheinend eben in Bildung begriffen waren. Jedenfalls stimmt der Befund von spärlichen, zum Teil bei der Silberreaktion nur braun gefärbten Zellkörnchen vollkommen mit den Befunden überein, die von verschiedenen Untersu-

g. Z. zu finden, die anscheinend eben in Bildung begriffen waren. Jedenfalls stimmt der Befund von spärlichen, zum Teil bei der Silberreaktion nur braun gefärbten Zellkörnchen vollkommen mit den Befunden überein, die von verschiedenen Untersu-

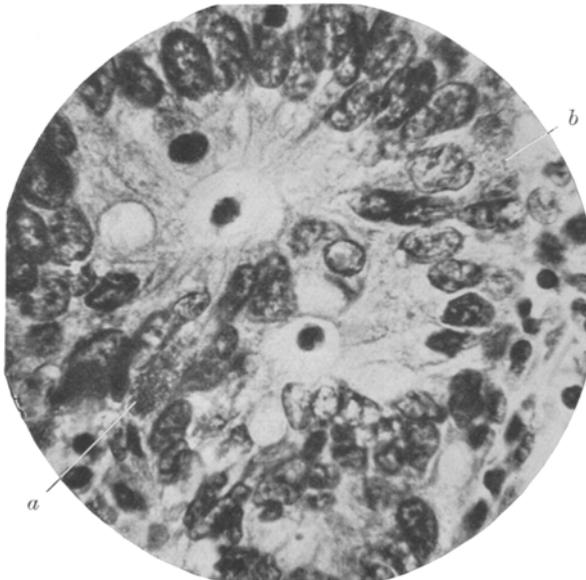


Abb. 18. Dasselbe Präparat wie Abb. 17. Drüsenkrebs des Magens mit eingestreuten g. Z. *a* = geschwärzte Körnchen einer g. Z.; *b* = nicht voll ausdifferenzierte g. Z. mit großem bläschenförmigem Kern, in der breiten, hellen Zellbasis ganz spärliche feine Körnchen. 366/27.

chern am embryonalen Darm erhoben wurden. Es finden also auch im krebsigen Epithel, allerdings krankhaft verzerrte Differenzierungsvorgänge statt, die zur Ausbildung von zwar atypischen, jedoch immerhin ganz charakteristischen g. Z. führen können. Wir sehen in diesem Vorgang eine weitere Stütze für die Meinung jener Untersucher, die auch die normalen g. Z. als Differenzierungsprodukte des Darmepithels auffassen (*Cordier, Masson* und *Clara*). Entsprechend dieser Neigung der besprochenen Geschwülste zur Differenzierung spezifischer Zellen zeigen alle 3 Fälle in gleicher Weise einen Krebs von hoher Gewebsreife, der in der Bildung von Schläuchen mit oft nur einreihiger Zylinderepithelauskleidung das Bild von primitiven DrüsenSchläuchen bzw. *Lieberkühnschen* Krypten weitgehend nachahmt.

Als Ausgangspunkt der Geschwülste in den 2 ersten Fällen kommt wohl nur das Darmepithel in Betracht. Im letzten Falle (Magenkrebs) könnte man, wenn wir von dem Vorkommen gelber Zellen im Krebs ausgehen, ebenso an die Darmseln im Magen, wie an das Schleimhautepithel des Magens selbst denken, in dem ja auch g. Z. mitunter vorkommen. Uns will jedoch dieser Unterschied nicht als wichtig und grundlegend erscheinen, wissen wir doch, daß die meisten Krebse auf der Stufe eines indifferenten, unspezifischen Epithels stehenbleiben. Daß einem solchen Epithel im ganzen Magendarmschlauch dieselben embryonal gegebenen Entwicklungsfähigkeiten innewohnen, haben wir schon gelegentlich der Epithelregeneration in gastritisch veränderten Mägen hervorgehoben. Es wird uns deswegen auch nicht wundern, wenn einmal in einem krebsigen Epithel auch dann, wenn es von Magenellen ausgegangen sein sollte, Zellen sich differenzieren, die im allgemeinen mehr für den Darm als charakteristisch gelten können.

Wir haben somit in diesen Drüsenkrebsen Geschwülste des Magendarmschlauches vor uns, die ziemlich deutlich in Aufbau und Zellentwicklung ihren Mutterboden nachahmen, in ähnlicher Weise wie dies von Leber- und Schilddrüsenkrebsen allgemein bekannt ist. Ich brauche nicht hervorzuheben, von welcher praktischer Wichtigkeit für die Bestimmung des Ausgangspunktes einer Geschwulst der Befund auch nur einiger g. Z. in einem Krebs sein kann. Sind die g. Z. doch neben den *Panethschen* Zellen eigentlich der einzige, rein für den Darm kennzeichnende epitheliale Bestandteil. Bemerkenswerterweise konnte ich in einem Krebs von ebenfalls höherer Gewebsreife neben Zylinderzellen und Becherzellen auch reichlich *Panethsche* Zellen feststellen. G. Z. fehlten in diesem Falle völlig.

Überblicken wir von diesem Standpunkt aus die Krebsgeschwülste des Darmes, so können wir den ausschließlich aus g. Z. aufgebauten Geschwülsten, den Karzinoiden, keine solche Sonderstellung einräumen wie *Masson* und *Danisch*; wir rechnen sie mit *Oberndorfer, Hagemann* u. a.

grundsätzlich zu den Krebsen. Wir sehen in ihnen nur insofern einen Sonderfall, als es bei dieser Geschwulstart, abgesehen von ihrer verhältnismäßig geringen Bösartigkeit histologisch zur alleinigen Ausbildung von g.Z. gekommen ist, die allerdings selten (in etwa 6% aller Darmkrebsen) auch als Differenzierungsprodukt in gewöhnlichen Adenocarcinomen gefunden werden können. Ein ähnliches Verhalten zeigen ja auch Becherzellen, die sowohl vereinzelt an Drüsenkrebsen vorkommen, als auch der allein den Krebs aufbauende Bestandteil sein können (Gallert-Krebse). Krebse, die ausschließlich aus *Paneth'schen* Zellen aufgebaut sind, kennen wir allerdings bis jetzt noch nicht, doch wäre ihr Vorkommen theoretisch denkbar.

Um diesen Abschnitt über den Zusammenhang von g.Z. und Gewächsen abzuschließen, möchte ich auf eine lehrreiche Mitteilung *Nové-Josserands* hinweisen, der g.Z. in der Darmschleimhaut eines Sakraldermoids gefunden hat.

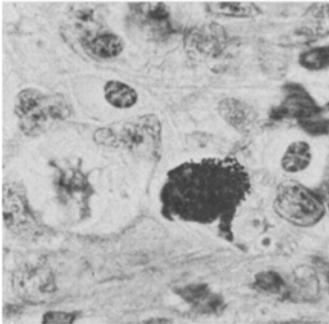


Abb. 19. Skirrus des Magens. G. Z. als Rest der vom Krebs durchwucherten Schleimhaut. 1591/25.

Wie verhalten sich nun die an einen Krebs angrenzenden, bzw. von ihm durchwucherten Schleimhautbezirke in bezug auf ihren Gehalt an g. Z. ?

In der an ein Carcinom angrenzenden Schleimhaut konnten wir in den zahlreichen untersuchten Fällen kein irgendwie auffallendes Verhalten (Fehlen oder Überwiegen) der g. Z. feststellen. Ein bemerkenswerter Befund mit atypischen g. Z. an Regeneratdrüsen knapp am Rande eines Magenkrebses wurde schon früher besprochen.

In der von Krebs durchwachsenen Schleimhaut kann man manchmal einen auffallenden Befund erheben. Inmitten der ganz atypisch gestalteten Geschwulstzellen, etwa eines Magenkrebses, läßt sich im Schleimhautbereich noch hier und da eine Zelle mit silberreduzierenden Körnchen nachweisen (s. Abb. 19). Sie erweckt zunächst den Eindruck, als handle es sich hier um einen Differenzierungsvorgang an den Krebszellen, ähnlich wie in den 3 eben beschriebenen Fällen. Solche Zellen kommen jedoch nur in dem ursprünglich oberhalb der Muscularis mucosae gelegenen Anteil der krebsig durchwachsenen Magenschichten und hier auch nur am Übergang zur nicht infiltrierte Schleimhaut vor. Diese Umstände machen es sehr wahrscheinlich, daß es sich um Reste der ursprünglichen Drüsen handelt; in der Tat waren auch in der erhaltenen Schleimhaut immer reichlich g. Z. zu finden. Man könnte nun meinen, in den g. Z. ein besonders widerstandsfähiges Gebilde der Schleimhaut vor sich zu haben, doch fanden sich gerade

in einem solchen Falle neben g. Z. auch Magen-Hauptzellen, die allerdings erst bei Färbung mit Methylviolett (*Hamperl*) an ihren Sekretgranula kenntlich wurden (Abb. 20), im Hämatoxylin-Eosinschnitt jedoch unauffindbar waren. Die Feststellung dieser beiden Zellarten auch außerhalb ihres epithelialen Zusammenhanges verdanken wir somit vorzugsweise der spezifischen Färbbarkeit ihrer Körnchen.

#### *Schluß.*

Die in dieser Mitteilung besprochenen krankhaften Veränderungen im Bereich des Verdauungsschlauches sind gewiß nur ein Teil der Vorgänge,

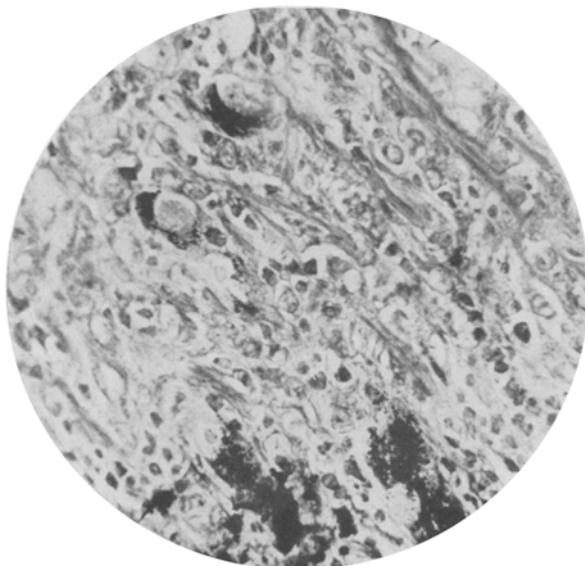


Abb. 20. Dieselbe Stelle wie Abb. 19. Mit Methylviolett dargestellte Magenhauptzellen als Reste der vom Krebs durchwucherten Schleimhaut. 1591/25.

bei denen die g. Z. eine Rolle spielen. Immerhin glauben wir gezeigt zu haben, daß die mit Hilfe einer spezifischen Färbemethode betriebene systematische Verfolgung einer Zellart im gesunden und kranken Organ zu neuen, bemerkenswerten Ergebnissen führen kann.

#### Literaturverzeichnis.

Bezüglich der hier nicht enthaltenen Literaturangaben siehe *Hamperl, H.*, Über die „gelben (chromaffinen)“ Zellen im Epithel des Verdauungstraktes. *Zeitschr. f. mikroskop.-anat. Forsch.* **2**. 1925; da im folgenden im allgemeinen nur diejenigen Arbeiten angeführt werden, die nicht schon früher in der erwähnten Arbeit zitiert sind.

*Agduhr, E.*, Über Stückfärbung mit Bielschowskys Silberimprägnationsmethode. *Zeitschr. f. wiss. Mikroskop.* **34**. 1917. — *Bohm*, Plattenepithel und Plattenepithelkrebs im Mastdarm. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **140**. 1895. — *Borst*, Pathologische Histologie. Leipzig 1923. — *Chuma, M.*, Zur

normalen und pathologischen Histologie der Magenschleimhaut. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **247**. 1923. — *Clara, M.*, Beiträge zur Kenntnis des Vogeldarmes. III. Teil. Zeitschr. f. mikrosk.-anat. Forsch. **6**. 1926. — *Cordier, R.*, Les cellules argentaffines dans les tumeurs intestinales. Arch. internat. de méd. exp. **1**. 1924. — *Cordier, R.*, Recherches morphologiques et expérimentales sur la cellule chromo-argentaffine de l'épithélium intestinal des vertébrés. Arch. de biol. **36**. 1926. — *Cordier, R.*, L'argentaffinité en histologie. Bull. d'histologie appl. T. IV. 1927. — *Cowdry, E.*, The reticular material as an indicator of the physiologic reversal in secretory polarity etc. Americ. Journ. of anat. **30**. 1922. — *Danisch, F.*, Zur Histogenese der sogenannten Appendixcarcinome. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **72**. 1924. — *Dios-Amado, L.*, Sur la signification des cellules des Nicolas. Cpt. rend des séances de la soc. de biol. **93**. 1925. — *Dios-Amado, L.*, Sur l'existence des cellules argentaffines dans le tissu conjonctif. Cpt. rend des séances de la soc. de biol. **93**. 1925. — *Dios-Amado, L.*, Contribuição para o estudo das células des Nicolas (células argentafins). A Histologia e a Embriologia. Lisboa 1925. — *Eichhoff*, Plattenepithel im Rectum. Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **119**. 1920. — *Eklöj, H.*, Chondriosomenstudien an den Epithel- und Drüsenzellen des Magendarmkanals und der Oesophagusdrüsenzellen bei Säugetieren. Anat. Hefte 1. Abt., 51. Bd. Heft 153. 1914. — *Ellenberger, W.*, Handbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haustiere. Bd. III. 1911. — *Engel*, Zur Genese der Darmcarcinome. Zeitschr. f. angew. Anat. **7**. 1921. — *Faber, K.*, Pathologische Anatomie der chronischen Gastritis, in Kraus-Brusch, Spezielle Pathol. und Therapie Bd. 5. 1921. — *Foges*, Ein Fall von Cutisanlage in der Rectumschleimhaut. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **29**. 1918. — *Forbus, W.*, Argentaffine tumors of the appendix and small intestine. Bull. of the Johns Hopkins hosp. **37**. 1925. — *Gerlach*, Über die Abgrenzung der echten Carcinome des Wurmfortsatzes von den sog. „Carcinoiden“ oder „kleinen Appendixcarcinomen“. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **24**. 1921. — *Gosset et Masson*, Tumeurs endocrines de l'appendice. Presse méd. 1914. — *Gübitz*, Ein Fall von malignem Carcinoid des Wurmfortsatzes. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **242**. 1923. — *Hagemann*, Über die Beziehungen der sog. Carcinome des Darmes zu den Darmkrebsen. Zeitschr. f. Krebsforsch. **16**. 1919. — *Hallas*, Über heterotope Epithelproliferation bei Gastritis chronica. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **206**. 1911. — *Hamperl, H.*, Über die gelben („chromaffinen“) Zellen im Epithel des Verdauungstraktes. Zeitschr. f. mikrosk.-anat. Forsch. **2**. 1925. — *Hamperl, H.*, Über örtliche Vergesellschaftung von Krebs und Tuberkulose im Verdauungsschlauch. Zeitschr. f. Krebsforsch. **23**. 1926. — *Hamperl, H.*, Die färberische Darstellung der Hauptzellgranula in der menschlichen Magenschleimhaut. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **259**. 1926. — *Hari*, Über das normale Oberflächenepithel des Magens und über das Vorkommen von Randsaumepithelien und Becherzellen in der menschlichen Magenschleimhaut. Arch. f. mikroskop. Anat. **58**. 1901. — *Harvey, B. C. H.*, A study of the structure of the gastrid glands of the dog. etc. Americ. Journ. of anat. **6**. 1907. — *Hasegawa, T.*, Über die Carcinome des Wurmfortsatzes und des Dünndarms. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **244**. 1923. — *Heyrovsky*, Histologische Untersuchungen der Magenschleimhaut bei Uleus ventriculi und Carcinom. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **122**. 1923. — *Hübschmann*, Sur le Carcinome primitif de l'appendice vermiculaire. Rev. méd. de la suisse romande 1910. — *Kalima, T.*, Pathologisch-anatomische Studien über die Gastritis des Ulcusmagens usw. Arch. f. klin. Chir. **128**. 1924. — *Kokubo*, Ein Beitrag zur normalen und pathologischen Histologie der Magenschleimhaut. Orth-Festschr. 1903. — *Konjetzny und Puhl*, Über die Bedeutung der Gastritis und Duodenitis für die Pathogenese des Magendüodenalgeschwürs. Verhandl. d. pathol. Ges. 1925. — *Krompecher*, Über Basalzellentumoren der Zylinderepithelschleimhäute

mit besonderer Berücksichtigung der Carcinome des Darmes. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **65**. 1919. — *Kull H.*, Die chromaffinen Zellen des Verdauungstraktes. Zeitschr. f. mikrosk.-anat. Forsch. **2**. 1925. — *Kull*, Über die Entstehung der Panethschen Zellen. Arch. f. mikroskop. Anat. **7**. 1911. — *Lauche, A.*, Die Heterotopien des ortsgehörigen Epithels im Bereich des Verdauungskanales. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **252**. 1924. — *Macklin, Ch. C.*, und *M. Th.*, Is the Mingazzini phenomenon in the villus of the small intestine an evidence of absorption? Journ. of anat. **61**. 1926. — *Maresch, R.*, Über den Lipoidgehalt der sogenannten Appendixcarcinome. Münch. med. Wochenschr. 1923. — *Martin, J.-F., J., Dechaume, P. P.-Ravault*, Carcinomes intestinaux et cellules de Kultschitzky. Journ. de méd. de Lyon 1925. — *Masson, P.*, A propos du proces-verbal. Discussion de la note de MM. Peyron, Corsy, Surmont, Robert et Gleize-Rambal sur une néoplasie a cellules argentaffines issue de la travée hépatique. Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer. **19**. 1925. — *Moszkowicz, L.*, Zur Histologie des ulcusbereiten Magens. Arch. f. klin. Chir. **122**. 1922. — *Moszkowicz, L.*, Regeneration und Krebsbildung an der Magenschleimhaut. Grundlage einer biologischen Krebstheorie. Arch. f. klin. Chir. **132**. 1924. — *Oberdorfer*, Diskussionsbemerkung zu Saltykows Vortrag. Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1912, S. 306. — *Oshikawa*, Beiträge zur Histologie des Magens und des Magengeschwürs. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **248**. 1923. — *Peyron, A.*, Sur une tumeur primitive du foie avec cellules argentaffines. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **90**. 1924. — *Peyron et Corsy*, Sur la présence de granulations argentaffines dans les travées hépatiques en voie de transformation biliaire chez l'embryon humain. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **92**. 1925. — *Peyron, Corsy, Surmont, Robert et Gleize Rambal*, Sur l'origine et l'histogénèse des tumeurs du foie. Néoplasie à éléments argentaffines issue de la travée hépatique. Bull. de l'assoc. franç. pour l'étude du cancer **13**. 1924. — *Recktenwald*, Über einen Fall von Dünndarmcarcinoid mit Lymphdrüsenmetastasen im Mesenterium. Inaug.-Diss. Frankfurt 1920. — *Rehren, W. v.*, Ein Fall von malignem Carcinoid des Wurmfortsatzes mit besonderer Berücksichtigung der argentaffinen Granula. Zentrabl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **36**. 1925. — *Reiss*, L'appareil de Golgi dans les cellules glandulaires de l'hypophyse. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **87**. 1922. — *Schaffer, J.*, Diskussionsbemerkungen, Ges. d. Ärzte in Wien. Wien. med. Wochenschr. 1922. — *Schmidt, J. E.*, Studien zur Histologie und Funktion der Magenschleimhaut bei chronischen Erkrankungen des Magens. Grenzgebiete **22**. 1911. — *Schnebel*, Ein Fall von metastasierendem Carcinoid des Dünndarms. Arch. f. klin. Chir. **124**. 1923. — *Schweizer*, Über neuromartige Bildungen in obliterierten Wurmfortsätzen. Schweiz. med. Wochenschr. 1922, Nr. 49/50. — *Stoerk, O.*, Über Gastritis chronica. Wien. klin. Wochenschr. 1922. — *Twort, F. W.*, The demonstration of a hitherto undescribed type of cell in the glands of the stomach. Brit. Journ. of exp. pathol. **5**. 1924. — *Walz*, Zur Frage der Appendixcarcinome. Verhandl. d. pathol. Ges. 1925. — *Windholz, F.*, Zur Kenntnis der kleinen Carcinome des Dünndarms. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 1927. — *Zimmermann*, Beiträge zur Kenntnis einiger Drüsen und Epithelien. Arch. f. mikrosk. Anat. **52**. 1898.

Folgende einschlägige Arbeiten waren mir im Original und Referat unzugänglich:

*Laroyenne et P.-Ravault*, Tumeur argentaffine de l'appendice. Lyon méd. Juillet 1925. — *Lewis, D.*, The argentaffine tumors of the appendix. What are the so-called carcinoid tumors? Journ. of laborat. a. clin. med. **11**. 1926. — *McCordock*, Primary „Carcinoma“ of the vermiform Appendix. Bull. of the Buffalo gen. hosp. July 1924. — *Martin, J.-F., et J., Dechaume*, Double adénome endocrinien du rectum. Lyon méd. 1924, S. 586. — *Nové-Josserand, G., J.-F., Martin, J. De-*

*chaume*, Tumeurs sacro-coccygiennes et dysembryoplasies nerveuses. Lyon chir. 1926. — *Thomas, G. Perrin*, Contributo al estudio de los Neoplasmas endocrinos. Un caso de Carcinoide appendicular de Cellulas argentafinas. Mexico 1925.

#### Nachtrag bei der Korrektur:

Als diese Mitteilung schon im Druck war, erschien die Arbeit *Sprafke* „Untersuchungen über die argentafinen Zellen in der Schleimhaut des Wurmfortsatzes und ihre Beziehungen zur Entstehung der sogenannten Appendixcarcinoide“ in der Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 35. 1927. Die dort mitgeteilten Beobachtungen und Ansichten decken sich, soweit sie gemeinsame Punkte berühren, fast völlig mit den in dieser Arbeit niedergelegten. Als besonders bedeutungsvolle Übereinstimmung möchte ich hier nur hervorheben, daß auch *Sprafke* sich nie von einer Auswanderung gelber Zellen in das Stroma hinein bzw. von einem Zusammenhang mit Nerven, wie ihn *Masson* beschreibt, überzeugen konnte, worauf ich fast mit den gleichen Worten im Schlußwort zu dem auf der 22. Tagung der Deutschen pathologischen Gesellschaft in Danzig gehaltenen Vortrag ausdrücklich hingewiesen habe. Für die silberreduzierenden Zellen, die manchmal unzweifelhaft im Gerüst gelegen sind, müssen wir wohl auf andere Deutungen zurückgreifen: zum Teil mag es sich um silberreduzierende Pigmentzellen handeln, die besonders beim Meerschweinchen häufig anzutreffen sind und von *Dios-Amado*, wie S. 518 erwähnt, als g.Z. gedeutet wurden, eine Ansicht, der ich mich nicht anschließen konnte und die auch *Sprafke*, ohne die Arbeit von *Dios-Amado* zu kennen, verwirft. Es mögen wohl aber beim Menschen außer den diesen gleichzustellenden Zellen auch Zellen im Stroma vorkommen, die die Wertigkeit von g.Z. besitzen. Ob diese durch eine einseitige Ausdifferenzierung embryonal verlagerten Keime (*Engel*) oder späterer Aussprossungen des Kryptenepithels entstanden zu denken sind, wagen wir nicht zu entscheiden. Immerhin müßte man auch die Möglichkeit ins Auge fassen, daß Vorgänge, die, wie S. 544 gezeigt wurde, in der von Geschwulstgewebe durchsetzten Magenschleimhaut dazu geführt haben, daß g.Z. auch außerhalb des epithelialen Verbandes gewissermaßen im Stroma liegen, also ein Zugrundegehen bestimmter epithelialer Schleimhautanteile mit Stehenbleiben einzelner Zellen zur Deutung einzelner g.Z. besonders im Stroma verödeter Wurmfortsätze herangezogen werden könnten. Schließlich sei noch darauf hingewiesen, daß auch *Sprafke* die außerordentliche Empfindlichkeit der g.Z., besonders gegenüber autolytischen Vorgängen betont, gleich wie er auch die von mir seinerzeit an den normalen g.Z. erhobenen Befunde, ohne sie zu kennen, bestätigt.

Ich möchte nur auf einen Irrtum aufmerksam machen, der sich auf die von *Sprafke* geübte Darstellungsweise der g.Z. bezieht. Sie unterscheidet sich ebenso wie die von *Danisch* benützte grundsätzlich von der *ursprünglichen* Methode *Massons* dadurch, daß nach einem Silberbade in einem Formalin-Pyrogallus-Gemisch reduziert wird. *Masson* selbst benützt diese Technik (Ann. d'anat. pathol. méd.-chir. 1. 1924) vorwiegend zur Darstellung der periglandulären Nervenplexus und fügt noch hinzu, daß sich mit dieser Methode auch die Granula der g.Z. schwärzen, was nach dem S. 513 Gesagten nicht weiter verwunderlich ist, da dieselben das Silber höchstwahrscheinlich schon vor der Formalin-Pyrogallus-Behandlung reduziert haben. Zur elektiven Darstellung der g.Z. empfiehlt *Masson* jedoch auch in der eben angeführten Arbeit seine in der Monographie (Diagnostics des Laboratoire. II. Tumeurs. Diagnostics Histologiques. Paris 1923) wieder-gegebene Methode, die sich mit der auf S. 510 dieser Arbeit besprochenen deckt. Wir möchten diese Methodik jeder anderen vorziehen, da sie die eindeutigsten, nicht durch künstlich reduziertes Silber verwickelten Bilder ergibt.