

XV.

**Ueber Zellknospen in den Arterien der
Schilddrüse.**

Von Dr. Martin B. Schmidt,

I. Assistenten am Pathologischen Institut und Privatdocenten
zu Strassburg i. E.

(Hierzu Taf. VII.)

Gelegentlich der Untersuchung der Schilddrüse auf die ihr mehrfach (Credé, Zesas) zugeschriebene hämatopoetische Function sah ich eigenthümliche Zellwucherungen in der Wand der Arterien, welche fast ausnahmslos bei jedem Menschen, wenn auch in verschieden hohem Grade ausgebildet, wiederkehren. Obwohl Horne Gebilde gleicher Art, welche er im hiesigen pathologischen Institut bei der Bearbeitung von Strumen auffand, bereits im Lancet (26. November 1892) beschrieben hat (ohne dass ich im Beginn meiner Untersuchungen von seinen Resultaten Kenntniß hatte), glaube ich trotzdem meine eigenen Beobachtungen mittheilen zu sollen, weil Horne sich nur auf die erkrankte Thyreoidea bezieht, während ich von der normalen ausging und an einem grossen Material den Nachweis führen konnte, dass die fragliche Veränderung ein Attribut der gesunden ebenso wie der adenomatösen Drüse ist; weil ich ferner das von Horne entworfene histologische Bild in mancher Beziehung erweitern kann und endlich zu einer Vorstellung über die Entstehung und Bedeutung des Zustandes gelangt bin.

Die Veränderung besteht darin, dass an umschriebener Stelle der Arterienwand eine Zellenproliferation Platz greift und zur Bildung von knopfförmig in's Lumen vorspringenden Prominenzen führt, welche im Allgemeinen als Zellknospen bezeichnet werden sollen.

Als häufigste und auffallendste Form stelle ich an die Spitze diejenige, bei welcher nur die Intima der Arterie Sitz der Knospe ist und die letztere nach aussen durch die unveränderte Muscu-



laris oder, bisweilen, durch eine ausgeprägte, elastische Schicht begrenzt wird. Diese Intimaknospen treten unter verschiedener Gestalt auf: Als Kugeln, welche mehr oder weniger weit gegen die Unterlage abgeschnürt sind, derselben bisweilen nur mit einer schmalen Fläche aufsitzen, andere Male mit breiterer Basis und dann den Uebergang bilden zu denjenigen, welche nur als Halbkugel in's Lumen hineinragen (Taf. VII. Fig. 1). Häufig allerdings erscheinen die Kugeln vom Lumen des Gefäßes her an ihrer Kuppe abgeplattet, so dass sie eine über die Basis allseitig überquellende polsterartige Auflagerung bilden. Andere Male sind die Knospen mit breiter Fläche an der Gefäßwand fixirt und springen in Form von Kegeln vor; diese konische Gestalt kommt wohl meist dadurch zu Stande, dass mehrere Knospen neben einander an einem und demselben Querschnitt des Gefäßes sitzen und sich gegenseitig von der Seite her plattdrücken: Es ist ein häufiges Bild in engen Gefässen, dass auf einem Querschnitt drei kegelförmige und oft gleich grosse Knospen von der Innenfläche entspringen und einander so dicht anliegen, dass sie die Lichtung der Arterie auf einen dreistrahligen Spalt verengern. Vom Contractionszustand des Gefäßes scheint die Art der Anheftung der Knospen nicht abzuhängen, derart, dass etwa die Zellhaufen beim Zusammenziehen kuglig herausgepresst und durch Breitziehen der Basis wieder konisch gestaltet würden; man findet Kugeln auch in weiten und Hügel in ganz verengten Gefässen ohne durchgehendes Gesetz. Endlich können die Knospen in die Länge gestreckt sein und als cylindrische Zapfen mit der Längsaxe des Gefäßes frei im Lumen desselben verlaufen, nur an einem Ende mit schmaler Basis an der Wand festgeheftet (Fig. 2).

Differenzen treten nun hervor erstens in dem Verhältniss der die Knospe zusammensetzenden Zellen zum Endothel und zweitens in der Beschaffenheit der Zellen selbst. Ausserordentlich häufig trifft man einen einschichtigen Belag ganz platter Zellen mit langgestrecktem Kern, welcher die ganze freie Oberfläche der Knospe überzieht und von ihrer Basis continuirlich in die Endothelbekleidung der Gefäßwand übergeht (Fig 1). Hier erscheint also das Endothel einfach durch die Zellwucherung emporgehoben. Sehr oft liegen Knospen frei im Lumen, aber

— wie später auszuführen ist — nur scheinbar frei dadurch, dass der Schnitt nicht ihre Basis getroffen hat; solche kreisrunde Knospenquerschnitte sind dann rings herum von einer Lage einschichtigen Endothels umgeben (Fig. 1). Andere Male ist wohl eine solche Grenzschicht an der Oberfläche vorhanden, aber die flach aufliegenden Zellen sind viel reichlicher, als normaler Weise das Endothel auf einer gleich grossen Fläche, und dementsprechend sind die einzelnen Zellen kleiner und ebenso die Kerne derselben, welche sich einer an den anderen anschliessen und in der Regel stärker nach dem Lumen vorspringen. An dieser zweifellosen Wucherung nimmt dann nicht selten das Endothel im ganzen Querschnitt des Gefässes, in dem die Knospe sitzt, Theil. Unter diesem Belag besteht nun die Knospe selbst ausschliesslich aus Zellen ohne Intercellularsubstanz und ohne Blutgefässe im Inneren. Die Kerne besitzen ungefähr dieselbe Beschaffenheit wie die des interlobulären Bindegewebes, variiren bezüglich der Grösse in denselben Grenzen, sind rund, oval oder eckig und sehr wechselnd im Chromatingehalt: Bisweilen gleichmässig intensiv gefärbt, bisweilen hell und bläschenförmig, mit fädigem Gerüst versehen. Meist vereinigt eine Knospe die verschiedensten Kernformen in sich, andere Male dagegen stimmen die Kerne in ihr unter sich überein, besonders als rundlich gestaltete, die denen der kleineren Follikelepithelien gleichen und dann in regelmässiger Ordnung und gleichen Abständen durch schmale Protoplasmastreifen getrennt liegen. Solche Knospen können einem soliden, colloidfreien Schilddrüsenvollkommen gleich erscheinen. Einige Male fand ich Knospen, welche nur aus platten, endothelialartigen Zellen bestanden, die dann parallel der Oberfläche concentrisch zwiebelschalenaartig geschichtet waren. Die Dichtigkeit der Kerne in einer Knospe wechselt: Bisweilen bleiben zwischen denselben nur ganz dünne Protoplasmastreifen übrig, in anderen Fällen stehen sie weit aus einander, so dass die ganze Knospe hell und licht erscheint. Das Protoplasma um die einzelnen Kerne herum lässt bei den kernreichen Knospen sehr häufig eine deutliche, gegenseitige Abgrenzung vermissen, bei den lichteren Formen dagegen sind die Zellcontouren oft kenntlich, zwischen den einzelnen Zellen bleiben nicht selten feinste Spalten, aber niemals ist

Zwischensubstanz vorhanden; immer berühren sich die Zellen unmittelbar, liegen, einander abplattend, in mosaikartiger Anordnung. Bei den bisher beschriebenen Knospen gewinnt man den Eindruck, dass die Zellwucherung unter der Endothelhaut entstanden ist und dieselbe emporgehoben hat, oft unter gleichzeitiger Vermehrung der Endothelzellen. Nicht seltener aber sind die Formen, wo die Knospe an Stelle des Endothels der Innenwand aufsitzt und eines Ueberzugs platter Zellen entbehrt. Im Uebrigen bleibt die Beschaffenheit dieselbe, wie in denen der ersten Art, bezüglich der Zahl und Formenvielfalt der Kerne. Immer ist auch hier die Grenze gegen das Lumen eine scharfe, niemals liess sich nachweisen, dass etwa Zellen von der Oberfläche der Knospe losgelöst und dem Blutstrom beigemischt wurden.

Bei der Bildung dieser zwischen Endothel und Muscularis oder an Stelle des ersteren entwickelten Knospen ist eine Proliferation der Endothelien selbst zweifellos vorhanden: Aus der erwähnten Vermehrung derselben an der Oberfläche der Knospen und im übrigen Umfange des betreffenden Gefäßes geht dies hervor. Ob aber die Endothelien allein die Knospe produciren, möchte ich wenigstens für die mit platten Zellen bedeckten Formen mit Rücksicht auf die noch zu schildernden Befunde nur unbestimmt beantworten. Als Anfänge einer Knospenbildung darf vielleicht der Zustand betrachtet werden, wo auf eine kleine Strecke des Gefäßes die Endothelzellen vermehrt sind ohne Faltung der Innenfläche, intensiv gefärbte und stark prominente Kerne dicht an einander stehen und stellenweise sich gegenseitig dachziegelartig überlagern.

Horne leitet alle Knospen allein vom Endothel ab. Ausser der bisher beschriebenen Form aber kann ich noch eine zweite, fast ebenso häufig vorkommende aufstellen, welche dadurch charakterisiert ist, dass die Knospe sich nicht nur zwischen Endothel und Muscularis einschiebt oder das erstere ersetzt, sondern tiefer in die Wand eingreift und in der Media selbst wurzelt. In der Gestalt sind diese Knospen von den vorherigen nicht verschieden; nur darin, dass die sie zusammensetzenden Zellen zum Theil noch in der Muskelschicht gelegen sind: Die Arterien, an welchen die Knospen überhaupt vorkommen, sind nur kleine

Aeste, deren Media aus wenig Lagen glatter Muskelzellen zusammengesetzt wird; auf Querschnitten des Gefäßes erscheinen diese circulären Fasern an derjenigen Stelle, wo eine Knospe sich im's Lumen vorwölbt, unterbrochen durch einen Haufen unregelmässig gestellter, kleinerer runder oder ovaler Zellen, welche direct in diejenigen der Knospe selbst übergehen; nach aussen reichen dieselben bis an den äusseren Contour der Media, grenzen an das umgebende Bindegewebe an, dringen aber niemals in dasselbe hinein; oder aber nur die inneren Lagen von Muskelzellen sind durch die Zellwucherung ersetzt: So habe ich Bilder gefunden, in denen der Querschnitt eines Gefäßes mehrere Knospen trug und eine Stelle der Wand zwischen diesen frei war; an letzterer war eine mehrschichtige Musculatur vorhanden, unter einer Knospe nur eine Lage von Muskelfasern, unter der anderen gar keine, so dass die Knospe hier an das adventitielle Bindegewebe anstieß. Gewöhnlich bildet der in der Wand liegende Abschnitt der Knospe die breite Basis und der freie Theil derselben verjüngt sich dagegen; die ganze Knospe wäre also kegelförmig zu denken; andere Male aber vervollständigt dieser Wandabschnitt nur den freien Theil zur Kugel. Nach diesen Bildern erscheint es mir zweifellos, dass eine Proliferation der inneren Muskelschichten auch an solchen Gefässen anzunehmen ist, an denen die ganze Innenfläche auf dem Querschnitt mit Knospen besetzt ist und nach aussen dieselben von einer circulären, aber sehr dünnen, einschichtigen Lage spindlicher Muskelzellen umschlossen werden. Endlich wird durch die Theilnahme der Muscularis auch die Beschaffenheit gewisser Gefässer erklärt, deren Charakter, ob arteriell oder venös, nicht zu bestimmen ist, deren Wand vielmehr in ganzer Circumferenz mit Knospen besetzt ist, um welche nur circuläre Bindegewebefasern, aber keine Muskelzellen verlaufen; an solchen Gefässen kann man nachweisen, dass der basale Theil der Knospen zusammenfliesst zu einer zellreichen, ringförmigen Schicht, von welcher sich der freie Abschnitt derselben erhebt, dass also die Zipfel des auf dem Querschnitt strahligen Lumens nicht bis zu der circulären Bindegewebsschicht reichen. Hier gewinnt man den Eindruck, dass die gesammte Media umgewandelt ist in ein zellreiches Gewebe, welches nach dem Lumen zu Knospen treibt

(Fig. 3). Auf Längsschnitten der Arterien lässt sich das Herauswachsen der Knospe aus der Musculatur nicht weniger deutlich verfolgen: Neben der Knospe wird das Endothel nach aussen zu von einer Lage regelmässiger, eckiger Felder mit oder ohne Kern begrenzt, welche den Querschutt der circulären Muskelfasern bedeutet. An der Stelle, wo sich die Knospe erhebt, ist diese Felderung verschwunden und ersetzt durch einen Haufen von dicht liegenden Zellen mit meist grösseren Kernen. An den Gefässen, in denen Knospen sitzen, fällt nicht selten auch vor und hinter denselben eine besondere Beschaffenheit der Muskelfasern auf: Besonders wenn das Gefäss tangential getroffen ist und man dieselben von der Fläche her sieht, jedoch auch im Querschnitt erscheinen sie nicht lang und schlank, mit stäbchenförmigen Kernen versehen wie in den übrigen Arterien, sondern kurz, als plumpe Spindeln mit bauchigem Kern, sind aber immer noch ganz regelmässig ohne sichtbare Zwischensubstanz neben einander gefügt, nur verdickt, nicht vermehrt.

Die Frage, ob bei dieser zweiten Form die gesammte Knospe, auch ihr freier Theil, von der Muscularis geliefert wird, fällt zusammen mit der früher berührten, von welchem Abschnitt der Gefässwand man die an erster Stelle beschriebenen subendothelialen ableiten soll. Denkbar ist es wohl, dass die letzteren ebenso wie der freie Theil der in der Muscularis wurzelnden Knospen nur von einer Endothelproliferation herrührten und die oberflächlichen Zellen allmählich durch den Blutdruck abgeplattet wieder das Aussehen von Endothelien angenommen haben. Andererseits scheint mir die Annahme berechtigt, dass die Wucherung von vornherein unter dem Endothel begonnen und dasselbe nur emporgehoben hat. Von einer subendothelialen zellhaltigen Gewebsschicht in der Intima habe ich allerdings an Arterien von dem Kaliber der knospentragenden niemals etwas auffinden können; nur bisweilen war eine dünne, elastische Membran vorhanden. Man müsste demnach auf die Muskelschicht selbst als Matrix zurückgreifen und sich vorstellen, dass im einen Falle die neugebildeten Zellen theils in dieser Schicht selbst liegen geblieben sind und dieselbe unterbrechen, theils nach dem Lumen zu hervortreten, im anderen vielleicht nur die

innersten Muskelfasern betheiligt sind und deshalb die Tochterzellen sich nur unter das Endothel entwickeln.

In der Regel sind die Knospen sehr reich an Zellen, so dass die Kerne einander sehr nahe liegen und häufig die Zellgrenzen nicht mehr festzustellen sind. Bisweilen aber fand ich die Substanz der Knospe hyalin umgewandelt: dann waren die Kerne spärlicher und meist kleiner, lagen weiter aus einander und eingebettet in eine homogene, glänzende Masse ohne jede Gliederung in einzelne Zellen (Fig. 4). Diese hyaline Metamorphose kommt selten vor, nur an einzelnen Knospen, oder an allen in einem Gefäss sitzenden mehr oder weniger stark ausgesprochen; nur in einer der untersuchten Drüsen war sie an den verschiedensten Stellen vorhanden, ohne dass sie sich aber auf die übrige Gefässwand ausgedehnt hätte.

Die beschriebenen Knospen kommen nur an Arterien bestimmter Grösse vor. Ich kann die grössten derselben genauer bezeichnen als diejenigen Aestchen, welche in den interlobulären Bindegewebssepten verlaufen und die Zweige abgeben, welche je in ein Drüsenlappchen eindringen und im Allgemeinen einen ziemlich gleichmässigen Umfang besitzen; die letzteren, lobulären Zweige selbst aber sind der hauptsächlichste Sitz der Arterienknospen und zwar an 2 Stellen besonders zur Entwicklung derselben disponirt: An ihrer Abgangsstelle aus dem interlobulären Stämmchen und genau an ihrem Eintritt in's Parenchym des Lappchens. Zwei Eigenthümlichkeiten im Auftreten geben dem Bild der Arterienknospen ein ziemlich gleichartiges Aussehen: Erstens die meist multiple Entwicklung an einem und demselben Gefäss und zweitens ihre vorwiegende Localisation an Theilungsstellen. Und zwar ist sehr häufig der freie Rand an der Abgangsstelle eines Gefäßes selbst der Sitz, und auf Längsschnitten einer sich verzweigenden Arterie erhebt sich dann vom Theilungssporn eine in's Lumen beider Aeste hineinragende kuglige Knospe, gegen denselben an der Basis scharf durch eine Einschnürung abgegrenzt, oder, wenn die Zellproliferation von den tieferen Schichten der Wand ausgeht, wird ohne starke Prominenz in's Lumen der scharfe, winklige Theilungssporn abgerundet. Sehr häufig sieht man an einer längsgetroffenen Arterie gerade vom Lumen her auf die Abgangsstelle eines Seitenzweigs.

Dann erscheint das Lumen des letzteren an seinem Ursprung umrandet von einer ganzen Zahl zellenreicher Hügel, welche es oft bis auf einen mehrstrahligen Spalt verengern, oder von zwei Seiten her springen Lippen vor, zwischen denen nur ein schmaler Längsspalt bleibt. Nächst der Theilungsstelle selbst ist am häufigsten das Anfangsstück des abgehenden Zweiges mit Knospen besetzt. Dann trifft man dieselben zu mehreren hinter einander aufgereiht; besonders aber sitzen, wenn sie überhaupt multipel vorkommen, an einem und demselben Querschnitt 3—4 von ihnen, so dass oft der gesammte Umfang des Gefäßes davon eingenommen ist, oder nur 2, welche dann gewöhnlich an den gegenüberliegenden Stellen des Querschnitts angeheftet sind.

Die Multiplicität der Knospen betrifft nicht allein ein und dasselbe Arterienstämmchen, sondern oft ist ein ganzer kleiner Gefässbaum in allen seinen Aesten gegenüber den übrigen Arterien desselben Schnittes in ganz bevorzugter Weise von der Knospenbildung befallen: z. B. konnte ich beobachten, dass ein interlobuläres Gefäß sich in 3 Zweige spaltete, welche zu 3 benachbarten Läppchen verliefen; im ersten derselben sassen Knospen an seiner sofort erfolgenden weiteren Theilung, in den zwei anderen schon an ihrer Abgangsstelle und an dem einen von ihnen, welches sich ein ganzes Stück weit in das Läppchen hinein verfolgen liess und 2 sich wiederum spaltende Zweige abgab, traten an sämtlichen Theilungsstellen Knospen auf.

Bei der Reichlichkeit der Knospenbildung an einer und derselben Stelle des Gefäßes erscheint das Lumen häufig ganz verschlossen, von einem zellenreichen Gewebe oder einem Haufen scheinbar lose liegender Zellen eingenommen. Erst nachdem man die mannichfaltige Gestalt der Zellhügel und ihre wechselnde Zahl im einzelnen Gefäß kennen gelernt hat, kann man solche Bilder verstehen und darüber klar werden, dass die scheinbar einheitliche Zellenmasse im Lumen durch einen verzweigten Spalt in mehrere mit der Basis an der Wand festgeheftete Kegel zerlegt ist und letztere sehr häufig einen Ueberzug platter Zellen an der Oberfläche tragen; dann findet man auch gelegentlich in dem Spalt einzelne wohlerhaltene rothe Blutkörperchen als Zeichen dafür, dass die Circulation nicht ganz erloschen war. Ohne diese Kenntniss gewinnt man leicht von einem durch

Kuospen verlegten Querschnitt den Eindruck eines soliden colloidfreien Epithelfollikels, besonders dann, wenn die befallene Stelle gerade am Eintritt des Gefäßes in ein Läppchen liegt und die ganze Wand an der Proliferation theilnimmt, so dass nur eine dünne, zellig-faserige Schicht den Knospencomplex umschliesst. Von der Localisation der Knospen an dieser Eintrittsstelle der Gefässe in die Läppchen hängt es auch ab, dass die Hilusgegend der letzteren oft besonders zellenreich erscheint, auch wenn der Schnitt nicht so günstig gefallen ist, dass man die einzelnen Knospen von einander unterscheiden kann. Eine Verengerung des Lumens durch die Wandproliferation ist zweifellos im Leben vorhanden, auch angenommen, dass die Substanz der Knospen durch den arteriellen Blutdruck comprimirt werden kann: An Schilddrüsen, deren Arterien mittelst der Handspritze unter kräftigem Druck injicirt wurden, prominirten die Knospen kugel- und kegelförmig in derselben Weise, wie am leeren oder mit Blut gefüllten Gefäß.

Das ist die Regel, dass die Knospen an sehr engen Arterien sitzen und auch bei geringer Größenentwicklung sich gegenseitig berühren. Bisweilen kann man an einem längsgeschnittenen Gefäß beobachten, dass dasselbe an der veränderten Stelle gedehnt ist, so weit als für die Aufnahme der Knospen eben nötig ist, bei völliger Ausfüllung des Lumens. Seltener kommt es vor, dass das betreffende Gefäß weiter ist und mehrere Knospen an einem Querschnitt trägt, ohne dass dieselben sich in der Mitte oder seitlich berühren (Fig. 4); derartige weitere Arterien unterscheiden sich von den zumeist befallenen gewöhnlich durch eine auffällig geringe Dicke der Musculatur.

Die Gefässe, an welchen die Proliferation ihrer Wandelemente austritt, sind grösstenteils nachweislich arterieller Natur. Häufig lässt sich dieselbe erkennen aus der Beschaffenheit der knospentragenden Wand selbst, wenn entweder die Zellen nur zwischen Endothel und Musculatur liegen, oder letztere wenigsten an einem Theil ihres Umfanges unverändert ist. Andere Male ist der arterielle Charakter des Gefäßes an der Stelle der Wucherung selbst nicht zu erweisen, sondern nur aus dem continuirlichen Zusammenhang desselben mit einer unverkennbaren Ar-

terie. Das kann davon herrühren, dass die gesamte Wanddicke proliferirt und auch die Musculatur einbezogen wird. Ferner aber ist es auffällig, wie grossem Wechsel die Beschaffenheit der Arterienwandungen gerade in der Schilddrüse unterliegt, vor Allem bezüglich des Gehalts an Muskelfasern: Hier kommt es viel häufiger als an gleich grossen Arterien anderer Organe vor, dass die Wand grössttentheils aus Bindegewebe besteht und nur wenig muskulöse Elemente einschliesst, und nicht selten lässt sich in einem Schnitte beobachten, wie ein eben noch mit kräftiger Musculatur ausgestattetes Gefäss in der directen Fortsetzung oder an einem abgehenden Aste plötzlich dieselbe verliert, ohne dass Knospen daran vorhanden sind. Man trifft nun häufig ein Gefäss mit Knospen, welches keinen ausgesprochenen Charakter besitzt, bei dem dieselben direct auf einer Bindegewebsschicht aufsitzen. Auch für diese gelingt es nicht selten, durch Vergleichung von Nachbarschnitten, die arterielle Natur darzuthun, das Gefäss bis zu seiner Verbindung mit einer Arterie zu verfolgen. Bisweilen war es nicht möglich, die Untersuchung so weit zu führen. An sicheren Venen konnte ich Knospen niemals auffinden, eben so wenig an capillaren Gefässen. Die Venen der Schilddrüse zeichnen sich durch eine, bei weitem Lumen sehr dünne Wand aus, die bisweilen nur aus einer Endothellage und einer schmalen Bindegewebsschicht gebildet wird, so, dass sie im Bau dann den interlobulären Lymphgefäßsen sehr ähnlich und nur durch den Blutgehalt und ihre Gestalt und Anordnung von diesen stark verzweigten Spalten zu unterscheiden sind. In der bindegewebigen Venenwand und dem angrenzenden Gewebe trifft man oft Zellanhäufungen, welche bisweilen bis nahe an das Endothel heranreichen, jedoch konnte ich niemals eine directe Berührung mit demselben wahrnehmen; nur bei den Lymphgefäßsen, in deren Nachbarschaft ebenfalls solche Zellen vorkommen, zeigte sich dies bisweilen. Die Zellen selbst sind klein und rund, mit sehr wenig Protoplasma ausgestattet, und besitzen einen einheitlichen, rundlichen, chromatinreichen Kern, gleichen vollkommen den Lymphzellen. Sie liegen in den Interfibrillarräumen, welche hierdurch ausgeweitet werden, in Form von einreihigen Zügen oder von kleinen rundlichen Haufen, die gelegentlich einem Schilddrüsenfollikel ähnlich wer-

den können, nur dass die Zellen lose, ohne epitheliale Anordnung an einander gefügt erscheinen. Bei reichlichem Auftreten solcher Zellen in der Gefässwand und ihrer Umgebung kann ein förmliches lymphdrüsenartiges Gewebe entstehen mit einem den aus einander geblätterten Fibrillen entsprechenden Reticulum. Bisweilen bilden diese Zellenzüge auf eine lange Strecke hin einen dichten Mantel um das betreffende Gefäss, andere Male sind sie nur an umschriebener Stelle vorhanden und dann mit Vorliebe in den Theilungswinkeln am Abgange eines Astes localisirt. Es sind diese Zellenheerde offenbar identisch mit dem lymphoiden Gewebe, welches Horsley¹⁾ in dem normalen Schilddrüsenstroma beschrieben hat. Gelegentlich kann ein Bild entstehen, welches einige Aehnlichkeit mit Arterienknospen besitzt; indessen möchte ich eine Identität beider in Abrede stellen, weil niemals an den Venen eine rein subendotheliale Lagerung der Zellen und niemals eine Prominenz in's Lumen vorkommt und die Zellen zwischen den Fibrillen, wie Wanderzellen lose liegen.

Mit Rücksicht darauf, dass in der überwiegenden Zahl die Knospen an notorischen Arterien gefunden wurden und dass die Schilddrüsenarterien gelegentlich einen ganz unbestimmten Charakter besitzen, glaube ich darin, dass bisweilen der Beweis der arteriellen Natur nicht geführt wurde, keinen Gegengrund gegen den Schlussatz suchen zu sollen, dass die beschriebenen Knospen nur an den kleinen Arterien, den interlobulären und den in ein Läppchen eintretenden, vorkommen, mit Vorliebe an der Theilungsstelle selbst oder im Anfangsstück eines Astes gelegen sind, und dass an der Production derselben sich Intima und Muscularis betheiligen. Durch den Nachweis, dass die Muscularis zur Knospenbildung beiträgt, differiere ich von den Angaben Horne's, welcher die Matrix nur im Endothel sucht.

Trotz der hochgradigen Verengerung, welche manche Arterien durch die Knospen erfahren, lässt sich an den zugehörigen Läppchen keine Aenderung der Struktur gegenüber den Nachbarläppchen nachweisen, weder eine auffällige Kleinheit des ganzen

¹⁾ The Lancet. 1886.

Lobulus noch der einzelnen Follikel, noch auch eine Verminde-
rung oder Vermehrung des Colloids. Es ist dies um so auf-
fallender, als durchaus nicht — wie ich mich durch Injectionen
überzeugte — in jedes Läppchen von 2 Seiten her 2 von ein-
ander unabhängige Arterienästchen eintreten.

Nachdem ich an einem ziemlich umfangreichen Material
diese Formeneigenthümlichkeiten der Arterienknospen studirt
hatte, habe ich dann noch systematisch 75 Schilddrüsen, wie
sie die Sectionen boten, ohne Auswahl, untersucht, um über die
Häufigkeit des Auftretens Aufschluss zu erhalten. Unter diesen
75 gehörten 8 Neugeborenen an, und weiterhin waren alle Alters-
klassen bis zum 90. Lebensjahre vertreten. Horne hat die
Knospen nur in adenomatösen Schilddrüsen beobachtet, sowohl
solchen mit abgegrenzten Knötchen, innerhalb deren er die ver-
änderten Arterien fand, als in diffus vergrösserten. Nach meinen
Untersuchungen muss ich annehmen, dass die Entwicklung der
Arterienknospen vollständig unabhängig ist von dem Vorhanden-
sein strumöser Zustände; denn ich habe sie in sämmtlichen
untersuchten Drüsen, ob normal oder vergrössert oder mit Knöt-
chen versehen, gefunden, mit alleiniger Ausnahme von dreien
der von Neugeborenen stammenden. Bei den 75 Individuen war
der Ernährungszustand, der Körperbau und die tödtliche Krank-
heit naturgemäss ausserordentlich wechselnd, und es ist mit
Sicherheit zu constatiren, das keines dieser Momente irgend
welchen Einfluss auf das Auftreten der Knospen überhaupt, noch
auf die Reichlichkeit ausübt, wie ich die letzteren auch in keiner
Weise von der Grösse der Drüse abhängig finden konnte. Die
Menge der Knospen schwankte allerdings in den verschiedenen
Fällen: Als das gewöhnliche Maass mag es gelten, dass schon
in jedem einfachen Rasirmesserschnitt von etwa 1 qcm Fläche
an einer ganzen Zahl von Arterien Knospen zu treffen waren.
Selten, wohl nur bei einigen der Neugeborenen kam es vor, dass
ein Schnitt vergeblich durchsucht wurde; viel häufiger dagegen
stieg die Zahl der Knospen so, dass kaum eine Arterie der
früher geschilderten Grösse zu finden war, welche nicht Knospen
getragen hätte. Die reichlichste Entwicklung von Knospen trat
mir entgegen in der etwas vergrösserten Drüse eines 7jährigen,
an acuter Nephritis gestorbenen taubstummen Knaben mit Hyper-

trophie des Gehirns, ferner in der atrophenischen Thyreoidea einer 86jährigen Greisin, die sonst gesund, plötzlich an Erstickung gestorben war, und in der etwas kleinen Drüse eines 19jährigen Mannes mit Porencephalie; am spärlichsten fand ich sie, abgesehen von den Neugeborenen, bei einem 85jährigen und einem 52jährigen Mann, beide an Lungentuberkulose gestorben. Die Neugeborenen, ein 3tägiges Kind eingeschlossen, nahmen eine Sonderstellung ein insofern, als 3 von 8 überhaupt keine Arterienveränderung zeigten und die übrigen 5 nur in einer weit hinter dem angegebenen Durchschnittsmaass zurück bleibenden Reichlichkeit. Danach muss ich annehmen, dass die Arterienknospen bisweilen schon vor, regelmässig aber kurze Zeit nach der Geburt auftreten, ohne im weiteren Verlauf proportional dem Alter sich zu vermehren oder zu vermindern, und zwar bei jedem Menschen, ohne dass ihre Entstehung von abnormen Zuständen des Körpers beeinflusst wird. Die Existenz der Knospen muss ich also in den Rahmen der normalen Entwicklung verweisen.

Welche Rolle kann ihnen für die Physiologie der Schilddrüse zugeschrieben, wie soll ihre Entstehung gedacht werden? Dass es sich nicht um Kunstprodukte, eine bei der Härtung, etwa durch ungleichmässige Schrumpfung hervorgebrachte Vorstülpung der normalen Wand handelt, geht aus der ganzen bisherigen Schilderung hervor, vor Allem aus dem von der übrigen Wand abweichenden Bau, dem Zellenreichthum der Prominenzen, der Vermehrung und Vergrösserung der Endothelkerne an der Oberfläche, der Proliferation in den tieferen Wandschichten an umschriebenen Stellen, der in der Knospe im Gegensatz zu der Umgebung vorhandenen hyalinen Umwandlung. Eine zellige Neubildung, aus den Elementen der Gefäßwand hervorgegangen, liegt zweifellos vor. Nach den Angaben über das Vorkommen der Knospen ist nicht daran zu denken, dass dieselben mit Arteriosklerose in irgend welchem Zusammenhang stehen. Abgesehen davon, dass ihr Vorhandensein bei normalen Neugeborenen und bei jugendlichen Individuen von vornherein dieser Annahme widersprechen würde, wurde ausdrücklich in Fällen von bestehender Sklerose an den Stämmen der Artt. thyreoideae auf ihre Reichlichkeit geachtet, ohne dass sich da-

bei einer Vermehrung hätte nachweisen lassen. Aus etwaigen weiteren Schicksalen einen Schluss auf die Bedeutung der Knospen zu ziehen, ist nicht möglich; denn ausser der gelegentlichen hyalinen Degeneration lässt sich weder eine progressive noch regressive Metamorphose daran beobachten. Der Gedanke, dass sie zu einer Blutbildung in der Schilddrüse in Beziehung stehen, die Zellen der Knospe bestimmt sein könnten, in die Circulation einzutreten, muss von der Hand gewiesen werden, weil von einem Platzen der Knospen, oder einer Ablösung einzelner Zellen von der Oberfläche trotz eifrigens Suchens niemals etwas gefunden wurde. Auch als Ganzes scheinen die Knospen sich trotz der häufig sehr schmalen Basis nicht von der Gefässwand zu trennen: Für die S. 331 erwähnten, im Arterienlumen scheinbar freiliegenden Kugeln war, wie schon aus ihrer Nachbarschaft mit den nachweislich an der Wand haftenden wahrscheinlich, der Zusammenhang mit dem Gefäss häufig zu erweisen durch andere Einstellung der Mikrometerschraube oder Vergleichung von Nachbarschnitten; vor Allem fehlt jedes Zeichen von Verschleppung mit dem Blutstrom: Lose Knospen, die in einem Arterien- oder Capillarlumen eingekleilt gelegen hätten, konnten niemals aufgefunden werden. Allerdings trifft man in den kleinen Schilddrüsenvenen sehr häufig kernhaltige Zellen in grosser Zahl dem Blute beigemischt, in den verschiedenen Fällen in wechselnder Menge, sowohl einzeln liegend, als in Haufen. Horsley¹⁾ hat dieselben als Leukocyten beschrieben. Indessen möchte ich nur einen Theil von ihnen für wirkliche Leukocyten halten, deren Zusammenballen in dem sehr weiten venösen Strombett leicht erklärlich ist. Häufig besitzen die Zellen nehmlich ein ausgesprochen epitheliales Aussehen, gleich dem der Follikelepithelien: Grossen, bläschenförmigen Kern, breiten Protoplasmahof und eine gegenseitige Zusammenordnung, bei der sie einander, wie Epithelien mosaikartig abplatten; bisweilen liegen mit solchen Zellenballen zusammen hyaline Massen, die in ihren optischen Eigenschaften und der Färbbarkeit ganz mit dem Follikelcolloid übereinstimmen, bald von unregelmässiger Gestalt, bald als Tropfen. Aus der Beschaffenheit der Zellen

¹⁾ The Lancet. 1886.

selbst und dieser Verunreinigung mit colloider Substanz möchte ich schliessen, dass es sich hier nicht um Leukocyten, sondern um Epithelien des Schilddrüsenparenchyms handelt, welche in die Gefäße eingetreten sind, wie es ja ähnlich in der Leber häufig beobachtet werden kann. Ob der Uebertritt intra vitam geschehen, oder erst nach dem Tod durch Druck auf die Drüse, kann ich bisher nicht entscheiden; jedenfalls liegen die Verhältnisse für einen Uebergang in die Blutbahn in der Schilddrüse sehr günstig dadurch, dass die Epithelien mit dem capillären Endothelrohr an vielen Follikeln in engste Berührung treten, weder von einer Tunica propria noch einer Bindegewebshülle um das Capillarrohr etwas wahrzunehmen ist. So möchte ich diese Zellenhaufen in dem Venenblut in keinen Zusammenhang mit den Arterienknospen bringen.

Nach Allem ist es mir wahrscheinlich, dass den Arterienknospen gar keine Bedeutung für die Function der Thyreoidea zufällt. Ich möchte vielmehr in ihnen eine Veränderung der Gefäßwand erblicken, welche durch gewisse Circulationsverhältnisse hervorgerufen ist. Darauf deuten hin: der Sitz der Knospen ausschliesslich an Arterien bestimmter Grösse und bestimmter Beziehung zum Parenchym; ferner die Localisation an ganz feststehenden Stellen der betreffenden Arterien, den Theilungen und dem Anfangsstück der Theilstückchen und dem Eintritt in ein Läppchen; endlich der Umstand, dass gewöhnlich verschiedene Punkte desselben Querschnitts, häufig zwei genau einander gegenüberliegende, zur Anheftung dienen. Auch die Art der maassgebenden circulatorischen Einrichtungen glaube ich genauer bezeichnen zu können: Wie aus den obigen Angaben hervorgeht, besteht kein Zusammenhang zwischen der Reichlichkeit der Knospen und den allgemeinen Kreislaufsverhältnissen der betreffenden Individuen: Anämie, Plethora, Stauung u. s. w. gehen bald mit ausgedehnter, bald spärlicher Knospenentwicklung einher. Die Ursache scheint mir vielmehr in der Drüse selbst zu liegen und, bei der Regelmässigkeit des Auftretens der Knospen im Extrauterinleben, sich bei jedem Menschen zu wiederholen. Da ferner auch bei reichlicher Knospenentwicklung die von den betreffenden Arterien versorgten Läppchen in keiner Weise, weder bezüglich des Ernährungszustandes noch

der Colloidbildung leiden, darf in derselben eher ein Anpassungsvorgang an vorhandene Verhältnisse gesucht werden; und unter weiterer Berücksichtigung des verschiedenen Verhaltens der Drüse bei Neugeborenen scheint mir der Schluss gerechtfertigt, dass die Knospenbildung beruht auf der Aenderung, welche die Blutcirculation der Schilddrüse beim Uebergang der fotalen in den bleibenden Zustand erfährt und welche mit einer bedeutenden Einengung des capillären Strombetts einhergeht. Wölfler¹⁾, welcher am eingehendsten die Vascularisation in der sich entwickelnden Schilddrüse verfolgt hat, unterscheidet 3 Stadien: Als erstes die „lacunäre Vascularisation“, bei der die primären Drüsencylinder, also die soliden Epithelmassen, durch weite, unregelmässige, buchtige Bluträume zu Zellhaufen und -Reihen zerspalten werden. Hierbei findet eine grossartige Ueberschwemmung des Organs mit Blut statt, und an sie schliesst sich weiterhin eine zunehmende Rückbildung der cavernösen Räume unter Entwicklung geordneter Bahnen an in dem zweiten Stadium, dem der „parallelen“ und dem dritten der „netzartigen“ Gefässanordnung: Zunächst parallele Gefässe, zwischen welchen dicke gestreckte Epithelhaufen liegen, schliesslich Aussenden von Anastomosen durch die letzteren hindurch. Alle neugebildeten Bahnen werden als weite Räume angelegt, welche sich allmählich zu engen Röhren verkleinern. So resultiren solide Drüsenhaufen, deren jeder von sich kreuzenden Capillaren umspommen, ausserdem aber auch im Innern von radiär eindringenden versorgt wird. Letztere veröden späterhin, wenn der Drüsenhaufen durch Degeneration der centralen Zellen zur Blase umgewandelt wird. Da die Ausbildung der bleibenden Schilddrüsenstruktur vom Centrum des Organs nach der Peripherie, zudem aber die Vascularisation unregelmässig geschieht, trifft man hauptsächlich in den äusseren Schichten, oft auch inmitten der Drüse noch beim Erwachsenen neben dem vollentwickelten Parenchym junge, noch unorganisirte Bezirke an; ausserdem ist aber auch für den centralen Theil der Zeitpunkt des Uebergangs von einem Stadium in's andere grossen Schwankungen unter-

¹⁾) Wölfler, Ueber die Entwickelung und den Bau der Schilddrüse. Berlin 1880. — Ueber die Entwickelung und den Bau des Kropfes. Langenbeck's Archiv. Bd. 29. 1883.

legen, und bei ausgetragenen Neugeborenen findet man bald die gesammte Drüse im Zustand fertiger Ausbildung mit kugligen, bisweilen schon colloidhaltigen Follikeln und regelmässigem Netz enger Capillaren; bald von einem ungeordneten Netz sehr weiter Capillaren durchzogen, zwischen denen solide Epithelblöcke wechselnder Gestalt und Grösse liegen, bald an vielen Stellen, oder, wie Wölfler in einem Falle abbildet, in ganzer Ausdehnung im Stadium lacunärer Vascularisation. In denjenigen Drüs'en, wo noch zur Zeit der Geburt weite Capillaren und oft lacunäre Räume in den Läppchen bestehen, fand ich doch im interlobulären Gewebe schon wohlcharakterisierte und mit Musculatur versehene arterielle und venöse Gefässtämmchen. Bei den dreien der von mir untersuchten Neugeborenen, wo sich an den Arterien keine Knospen nachweisen liessen, befand sich das Drüs'eparenchym noch auf der niederen Stufe der Vascularisation mit sehr weiten Capillaren und vielen Lacunen und dementsprechend noch unregelmässig zackigen, soliden Epithelinseln. Dagegen war in den übrigen 5 Fällen, in denen die Arterien Knospen trugen, das Gewebe in der Ausbildung so weit vorgeschritten, dass rundliche Follikel existirten mit gleichmässig ausgebildetem Netz enger Capillaren, wenigstens der Hauptsache nach; einzelne Läppchen oder Theile von solchen zeigten in der Regel noch frühere Stadien der Vascularisation. Bei allen diesen Neugeborenen blieben die Knospen an Zahl weit hinter der bei Erwachsenen zurück und sassen nur an den interlobulären Stämmchen.

Diese Befunde vereinigen sich nun zu der Vorstellung, dass die Entwicklung der Knospen abhängig ist von dem Uebergang der fötalen Struktur der Drüse in die bleibende, mit dem sie zeitlich zusammenfällt, und dass die maassgebende Rolle dabei die Einengung des Capillarbettes aus den lacunären Gängen zu feinen Röhren spielt, dass also in der knospenartigen Proliferation der Wandelemente eine Anpassung der relativ zu weiten Arterien liegt.

Inwieweit sich die beschriebenen Bildungen auch bei Thieren vorfinden, darüber stehen mir erst beschränkte Beobachtungen zu Gebote: Von zwei Ochsen und einem Schwein konnte ich nur je ein kleines Stück der Thyreoidea untersuchen, ohne posi-

tives Ergebniss. Genauer bearbeitet wurden nur die im groben Verhalten und der histologischen Struktur normalen Schilddrüsen von 2 Katzen und 2 Hunden, und bei allen vier Thieren traten mir Knospenbildungen an den Arterien entgegen: Bei den Katzen ungefähr in derselben Reichlichkeit, wie ich sie als Durchschnittsmaass beim Menschen traf, so dass auf dem Querschnitt durch die Gesammtdrüse mehrere Arterien Knospen trugen. Ihre Localisation reichte hier weiter rückwärts in den Gefässen, als beim Menschen; denn schon dort, wo in ein dickes Bindegewebslager eingehüllt kräftige Arterien an die Drüse herantreten und sich in Aeste auflösen, kommen an letzteren Knospen vor, noch ehe sie in's eigentliche Parenchym eingetreten sind, und weiterhin finden sie sich in den kleinen interlobulären, zur Versorgung eines Läppchens bestimmten Arterienstämmchen wieder. In der Gestalt und Zusammensetzung gleichen sie den menschlichen, nur bleiben sie an Grösse etwas hinter diesen zurück. In den Hundeschilddrüsen sind die Knospen viel spärlicher. Eine Eintheilung des Organs in eigentliche Läppchen durch bindegewebige Septen besteht hier nicht; das Bindegewebe bildet nur eine Hülle um die in's Innere tretenden Gefässe. An solchen kleinen Arterien inmitten der Drüsensubstanz fand ich wieder in jedem Schnitte Knospen, aber im Allgemeinen von viel weniger auffallendem Umfang, als beim Menschen; besonders waren sie wieder an der Abgangsstelle von Zweigen vorhanden. Ab und zu fiel es auf, dass die Zellproliferation hauptsächlich in der Wand und zwar der Muscularis eingebettet war und sich kaum nach dem Lumen zu vorwölkte.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel VII.

- Fig. 1. Aus der normalen Schilddrüse einer 35jährigen Frau: Arterie mit einem Seitenast im Längsschnitt; der Ast ganz ausgefüllt durch Knospen von kugliger und polsterartiger Gestalt mit Endothelüberzug; 2 derselben scheinbar frei im Lumen liegend.
- Fig. 2. Aus der normalen Schilddrüse eines 18jährigen Mannes: Kleines interlobuläres Gefäss (welches beiderseits von einem Lymphgefäß begrenzt war) ohne deutliche Musculatur. 2 Knospen im Lumen, die eine breit aufsitzend, die andere zapfenförmig und umgebogen, so dass seine Kuppe abgeschnitten ist.

- Fig. 3. Aus der etwas atrophischen Schilddrüse einer 71jährigen Frau: Querschnitt eines kleinen interlobulären Gefäßes; in der Wand keine Muskelfasern; von der zellenreichen Innenschicht erheben sich 3 Knospen. Auf der Kuppe von zweien derselben je eine stärker gefärbte Zelle mit gewölbtem Kern; kein ausgesprochener Endothelüberzug vorhanden.
- Fig. 4. Aus derselben Schilddrüse, wie Fig. 1: Arterie im Schrägschnitt, ziemlich weit und dünnwandig, mit 4 subendothelialen Knospen in verschieden weit fortgeschrittener hyaliner Umwandlung.
- Fig. 5. Aus der gleichmässig vergrösserten Schilddrüse eines 7jährigen Knaben: Kleine Arterie mit weitem Seitenast, an dessen Abgang einander gegenüber 2 grosse, breit aufsitzende Knospen, zum Theil mit deutlichem Endothelüberzug versehen.
-

XVI.

Beitrag zur pathologischen Anatomie und Aetiologie der Pankreas-Cysten.

Von Dr. med. Alfred Tilger,
Assistenten am Pathologischen Institut zu Genf.

(Hierzu Taf. VIII.)

Die Cystenbildungen des Pankreas stellen sich makroskopisch unter sehr verschiedenen Formen dar. Eine grosse Reihe dieser Bildungen betrifft erfahrungsgemäss die grossen, präformirten Kanäle und ganz besonders den Ductus Wirsungianus. Es handelt sich dabei entweder um eine gleichmässige Dilatation des ganzen Hauptausführungsganges, die sich dann mehr oder weniger stark auf die Nebenkanäle erstrecken kann (Ranula pancreatica Virchow¹), oder aber die Erweiterung des Hauptausführungsganges ist eine mehr circumscripte, sackförmige, wie in dem klassischen von v. Recklinghausen² beschriebenen Fall. Diese Formen von Cystenbildungen sind in ihrer Aetiologie zweifellos sichergestellt und dürfen trotz der von Senn³ erhobenen Einwürfe sicherlich als directe oder indirecte Folge