

deutung von kugliger Schichtung in den Zapfen. (Stammt von Fr. Weil — Fall VII — mit kleinem Sarcom am Sinus transversus.) Seibert, Oe. 1, Obj. 2, Vergr. 60.

- Fig. 3. Flächenpräparat der normalen seitlichen Stirnlappendura, von Innen betrachtet. In einer Lücke der inneren Duraschicht ein Zellzapfen, mit seinem kolbigen Ende bis zum Niveau der Innenfläche hervortretend, mit dem übrigen Abschnitt etwas tiefer eingesenkt und von den oberflächlichsten Gefässen der Dura überbrückt. (Metzger, 56 J., 16. October 1901.) Hartnack, Oe. 3, Obj. 7, Vergr. 330.
- Fig. 4. Senkrechter Durchschnitt in frontaler Richtung durch die Dura (D) mit darin steckender Pacchioni'scher Granulation (P) dicht neben dem Sinus longitudinalis (etwas Pachymeningitis haemorrhagica, sonst Dura normal, kein Tumor daran). Dickes Zelllager aus gewuchertem Endothel, über dem Gipfel der Zotte den Subduralraum füllend; Blutgefässe (G) darin; Ausläufer gehen von ihm rückwärts in das Gewebe der Zotte hinein. E Einschichtiger Endothelüberzug auf den Seitentheilen der Zotte; H hyalin veränderte Abschnitte von Bindegewebsbalken der Zotte; K Kalkkörper in der Endothelhaube, K' im Bindegewebe der Zotte. (Fr. Machin, 70 Jahr, 17. Juni 1901.) Seibert, Ocul. 1, Obj. 1, Vergr. 43.

## XVII.

### Ueber Knochentumoren mit Schilddrüsenbau.

Von

Dr. med. Edgar Gierke,

Assistenten am Pathologischen Institut zu Heidelberg.

Wenn ich in Folgendem ein Gebiet der Geschwulstlehre betrete, das schon öfter Gegenstand polemischer Discussion, auch heute noch in vielen Punkten umstritten und unaufgeklärt darsteht, so gab mir dazu Veranlassung ein Patient von Herrn Geheimrath Erb, der im Januar dieses Jahres im hiesigen Pathologischen Institute obducirt wurde. Untersuchung und Literaturstudium ergaben die Zugehörigkeit zu einer Reihe von Fällen, die in der Casuistik nicht mehr vereinzelt niedergelegt sind und unser höchstes theoretisches und praktisches Interesse zu erregen vermögen.

Aus der Krankengeschichte, die ich Herrn Dr. Kaufmann verdanke, hebe ich in Kürze Folgendes hervor:

Herr J., 57jähriger Ingenieur, trat im December 1901 in die Klinik ein. Aus der Kindheits- und Jugendanamnese ist kaum etwas bemerkenswerth. Vor 4 Jahren waren nach unten ausstrahlende Schmerzen in der Lendengegend aufgetreten; sie schienen durch Abgang von Blut und einem Nierenstein erklärt; diese Schmerzen wiederholten sich noch zeitweise. Vor 2 Jahren verspürte Patient Unbehagen und Brennen im rechten 5. Intercostalraum, zwischen Mammillar- und Parasternallinie; nach wenigen Monaten gesellten sich Schmerzen im 6. und 7. Intercostalraum hinten hinzu; die Drehung nach rechts war erschwert. Diese Erscheinungen hatten sich bis Februar 1901 zu richtigem Gürtelgefühl ausgebildet. Bald folgten Ameisenlaufen und stumpfes Gefühl im rechten Unterschenkel und Urinbeschwerden. Seit dem 30. Mai ist Patient dauernd bettlägerig, da sich Lähmung beider Beine und eigenartige Krampfanfälle der unteren Körperhälfte in allmählicher Verschlimmerung hinzugesellten.

Von Schädlichkeiten weiss Patient ausser einem Falle vor 12 Jahren auf die rechte Brustseite, der ohne direkte Folgen blieb, nichts anzugeben.

Aus dem Status (December 1901) hebe ich hervor, dass an den inneren Organen ausser leichtem Giemen und geringem Eiweissgehalt und einem aus Leukocyten und Bakterien bestehenden Bodensatze im Urin nichts Krankhaftes nachweisbar war. Gehirnnerven ohne Befund. An beiden Unterextremitäten herrschte ausgesprochene spastische Paraplegie; die Bauchdecken waren gelähmt. Schulter und Arme intact. Die ganze untere Körperhälfte, vorn bis zum Sternalansatz der 7. Rippe, hinten bis zum 10. Brustwirbel, war völlig anästhetisch; darüber folgte eine fingerbreite Hyperästhesiezone. Patellar- und Armreflexe lebhaft; ebenso Fussclonus. Kein Babinsky. Cremaster- und Bauchdeckenreflexe fehlen. Wirbelsäule nicht deformirt. 5. Brustwirbel druckempfindlich, weniger die zwei oberen und unteren.

Die Behandlung versuchte die verschiedensten Maassnahmen, doch alle ohne Erfolg; erwähnen muss ich besonders, dass local mehrfach Jodpinselung angewandt wurde, und dass auch eine innerliche Jodtherapie eingeleitet wurde, durch baldiges Auftreten einer heftigen Akne jedoch ausgesetzt werden musste.

Ende December 1901 begann ein unaufhaltsamer sacraler Decubitus, der unter Fieber, Schüttelfröstern und geringer Schallverkürzung r. h. u. am 22. Januar 1902 zum Exitus führte; der Decubitus wurde mit grossen Mengen Jodoform behandelt.

Erwähnt muss noch werden, dass auch in den fieberfreien Perioden die Pulsfrequenz meist 90--96, oft auch über 100 (108, 114) betrug. Nach Angabe des Patienten soll diese hohe Pulsfrequenz schon vor vielen Jahren den behandelnden Aerzten aufgefallen sein.

Klinisch lag also eine typische Myelitis transversa dorsalis vor ohne bekannte Aetioologie, ohne nachweisbare Veränderungen an der Wirbelsäule; der Tod war durch Sepsis, die von dem Decubitus ausging, bedingt. Es wurde von klinischer Seite ein Tumor vermutet und durch die Section, die Herr Dr. Schwalbe vornahm, aufgedeckt. Ich hebe an der Hand des Protocolls die wesentlichsten Punkte aus dem Gange der Section hervor:

Gut gebauter Mann in mittlerem Ernährungszustande. Grosser Decubitus am Kreuzbein. Schon beim Ablösen der Musculaturstreifen längs der Wirbelsäule trifft man auf der rechten Seite in der Nähe der 5. Rippe auf eine handtellergrosse, die Musculatur durchwuchernde und unscharf abgegrenzte Geschwulstmasse von eigenartig bunter, colloider, strumaähnlicher Schnittfläche. Dieses Tumorgewebe setzt sich in der Höhe des 5. Brustwirbels in den Rückenmarkscanal fort, indem stellenweise die Fortsätze der betreffenden Wirbel zerstört sind. Der Duralsack ist hier comprimirt, schlaff. Beim Herauslösen des Rückenmarks findet sich am 1. Lendenwirbel eine haselnussgrosse, halbkuglige Vorwölbung der Dura, die durch einen Tumor, der aus dem Wirbelkörper herausragt, bedingt ist. Der Tumor ist weich, röthlich, auf dem Durchschnitt von markiger Beschaffenheit; der Knochen des Tumorbettes ist rauh, doch nur in geringer Ausdehnung zerstört. Nach Eröffnung der Dura findet sich das Rückenmark an der Compressionsstelle in der Höhe des 5. Brustwirbels verschmälert, weich. Auf dem Durchschnitte quillt eine matschige Masse über die Schnittfläche, die keinerlei Zeichnung erkennen lässt. Makroskopisch ist keine deutliche auf- oder absteigende Degeneration sichtbar.

Nach Herausnahme der Brustorgane sieht man in der rechten Brusthöhle von der Wirbelsäule bis zur Axillarlinie im Bereiche der 4. bis 6. Rippe sich einen kleinaufstgrossten Tumor vorwölben; er liegt ganz hinter der Pleura, hat dieselbe nirgends durchbrochen. Durch vorsichtiges Bewegen zeigt es sich, dass die 4.—6. Rippe auf weite Strecken in der Continuität unterbrochen sind.

Nach Herausnahme der betreffenden Stellen der Wirbelsäule und ihrer Durchsägung zeigt sich, dass der 5. und 6. Brustwirbel, der 5. noch stärker, durch Tumormassen zerstört ist, so dass man sie mit dem Messer schneiden kann. Mit der Geschwulst der Intercostalräume steht dieser Wirbeltumor in continuirlichem Zusammenhang. Auf dem Durchschnitt erweisen sich Rippen und Intercostalräume völlig von Tumorgewebe substituirt. Gegen die Knochensubstanz dringt der Tumor ohne jede scharfe Grenze vor und nach der Pleura wird er von einer derben bindegewebigen Kapsel bekleidet, die in das Rippenperiost ausläuft. Die Schnittfläche weist eine eigenartig marmorirte Zeichnung auf, kleinere und grössere Räume, durch Septen abgetheilt, enthalten z. Th. einen dunkelroth-hämorrhagischen, z. Th. glasig-colloiden Inhalt, so dass hier die Aehnlichkeit

mit einer colloidnen Struma ganz besonders auffällig ist. Die Ränder, also wohl die wachsenden Stellen des Tumors, haben eine etwas mehr weisslich-homogene Schnittfläche. Die Schilddrüse kaum vergrössert, von gewöhnlichem körnigem Gefüge, die Follikel gerade als colloidhaltig erkennbar. Von den übrigen Befunden sei erwähnt: Septischer Milztumor. Pneumonie des rechten Unterlappens. Myocarditis fibrosa. Arteriosklerose. Nephritis interstitialis. Stauung der Leber. Hyperämie der Lungen. Lungenödem. Bronchitis. Gallensteine.

Nirgends war also ein Befund erhoben, der den Wirbel-tumor hätte als secundär erscheinen lassen können. Als gleich bei Beginn der Section der die Rückenmusculatur durch-wachsende Tumor freigelegt wurde und seine Aehnlichkeit mit einer colloidnen Struma auffiel, lenkte sich der Verdacht auf eine endothoracale Struma, die maligne geworden und die Wirbelsäule zerstört hatte; dies bestätigte die Brustsection nicht. Naturgemäss wurde die Schilddrüse später noch einer genauen Untersuchung unterzogen und es liess sich im unteren Pole des rechten Seitenlappens ein kaum erbsengrosser Knoten mit hyaliner Schnittfläche und kalkiger Schale nachweisen, ein Befund, den wir bei unzähligen Schilddrüsen als unverdächtiges Adenom tagtäglich unberücksichtigt lassen; hier musste ihm besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. In keinem anderen Organe waren primäre oder secundäre Geschwülste vorhanden.

So musste trotz der Schilddrüsenähnlichkeit die anatomische Diagnose auf ein primäres paravertebrales und vertebrales Sarkom gestellt werden mit kleiner Metastase am I Lendenwirbel und Compressionsmyelitis.

Schon die ersten Gefrierschnitte boten nun ein überraschendes Bild, und alle späteren Untersuchungen aus den verschiedensten Theilen des Tumors hatten dasselbe Resultat. Die schon macroscopisch auffallende Strumaähnlichkeit trat mikroskopisch in geradezu frappanter Nachahmung hervor. Die centralen Partien des Tumors bestehen aus grossen sich aneinander abplattenden mit Colloid gefüllten Follikeln, die mit einem einschichtigen cubischen Epithel ausgekleidet und von einander durch äusserst geringes gefässreiches Bindegewebe abgegrenzt sind. Auch die Veränderungen, die wir in Struma so häufig sehen, finden wir hier, kleine Hämorrhagien mit restirenden Pigmentinseln, Desquamationsvorgänge am Epithel, vereinzelte

Fettkröpfchen in den Epithelien und spärliche Fettkörnchenzellen. In dieses Gewebe sind eingelagert unscharf abgegrenzte Bezirke, die mehr das Bild einer parenchymatösen Struma bieten, kleinere Hohlräume, ev. Hohlschläuche mit weniger massivem, oft körnigem Colloid, aber auch hier immer Neigung des Epithels zu folliculärer Anordnung, nirgends carcinomähnliche Zapfen oder Nester. An den peripherischen Partien ist die Follikelanordnung nicht so deutlich, es dringen hier wuchernde Zellhaufen vor, die sich jedoch sehr bald zu kleinen Follikeln gruppieren. Die unregelmässige Grenze gegen die Musculatur wird von einer fast kernlosen, schmalen hyalinen Zone gebildet, der erst verschmälerte und schliesslich normale Muskelfasern folgen. Zwischen den Tumormassen sind Reste des Muskelgewebes nicht mehr nachweisbar. Sehr interessant stellen sich auch die Schnitte durch den 5ten Brustwirbel dar, an grossen Partien sehen wir nur das vorhin geschilderte Tumorgewebe; ab und zu durchzieht dasselbe noch ein Knochenbalken der Spongiosa. Wo der Knochen noch besser erhalten, sehen wir oft schon im Marke Zellhaufen, die sich zu Follikeln anordnen; diese grenzen auch oft an die Knochenbalken an und scheinen in Vertiefungen zu liegen. Nirgends aber verräth der Knochen irgend eine Reaction gegen seine Zerstörung; sein Schwund geschieht ohne jede Mitwirkung von Osteoklasten, die wir doch sonst bei Knochenresorptions-Prozessen so eifrig an der Arbeit sehen. Andererseits ist auch nirgends ein Vorgang, der sich als Knochenneubildung deuten liesse, zu bemerken. Das Colloid ist theils mehr homogen und zeigt dann die charakteristischen Vacuolen, theils mehr körnig; mit Eosin und van Gieson'scher Färbung verhält es sich wie Schilddrüsencolloid; in Lymph- oder Blutgefässen ist mir sein Nachweis nicht gelungen.

Aehnlichen Bau hat die Lendenwirbel-Metastase, nur sind die Follikel kleiner, das Colloid spärlicher.

Betrachten wir nun das mikroskopische Bild, dass die Schilddrüse bietet; ziemlich grosse colloidhaltige Follikel, zwischen denen ein zahlreiches interfolliculäres Gewebe eingelagert ist, an anderen Stellen normaler kleinfolliculärer Bau mit denselben regressiven Veränderungen, unter denen die Epitheldesquamationen stellenweise am auffallendsten sind; also höchstens

Bilder, wie sie Wölfler dem interfolliculären diffusen gelatinösen Adenome zuschreibt; nur dass kein irgendwie bemerkenswerther Grad von Vergrösserung des Organs vorhanden ist. Der erwähnte Knoten zeigt neben klein folliculärem Bau in hyaliner Grundsubstanz kleine solide Follikel, die sich histologisch von Wölflers Befunden bei fotalen Adenomen nicht unterscheiden. In der verkalkten Kapsel des Knotens sind zusammengepresste Follikelreste nachweisbar. Die Venen boten weder makroskopisch noch mikroskopisch irgend welche Veränderungen. Die Schilddrüsenkapsel ist nirgends durchbrochen, auch zwischen die Trachealknorpel ist, wie die mikroskopische Controlle bestätigt, kein Strumagewebe eingewachsen. Die benachbarten Lymphdrüsen sind völlig normal.

Zusammenfassend lässt sich aussagen, dass wir einen grösseren und einen kleineren, den Knochen und die umliegenden Weichtheile destruierenden Tumor vor uns haben, der histologisch völlig das Bild einer Struma colloidæ darbietet, an den Stellen des stärksten Wachstums wie eine wuchernde Struma aussieht, ohne irgendwie in seiner histologischen Structur deutliche Malignität zu verrathen. Die Schilddrüse zeigt mässige Wucherungsvorgänge, die das Organ als Ganzes nicht vergrössert haben, und einen kleinen Adenomknoten, Befunde, die irgend einen Verdacht auf Malignität nicht zu erwecken vermögen.<sup>1)</sup>

Das Rückenmark zeigt ausgesprochene Compressionsmyelitis, auf- und absteigende Degeneration.

Diese Thatsachen legten um so mehr eine Prüfung der Frage nahe, ob überhaupt in unsren Wirbeltumoren ein Zusammenhang mit der Schilddrüse besteht, als ein früherer analoger Fall, auf den ich später zurückkommen muss, nach genauer Untersuchung doch eher für ein Lymphangiosarkom mit colloider Secretion aufgefasst worden ist. Es ist nicht zu bezweifeln, dass in Lymphangiosarkomen sich Bilder entwickeln können, die eine colloide Struma mehr oder weniger täuschend nachzuahmen vermögen, wenn durch Dilatation der Räume und Einickung des Inhalts die Vorbedingungen geschaffen sind. So

<sup>1)</sup> Bei der Demonstration im Heidelberger naturhistorisch-medicinischen Vereine wurden genau entsprechende Bilder aus völlig unverdächtigen Strumen gezeigt.

glaubt z. B. Neumann in seinem Solitärtumor des Humerus ein Entstehen der colloidhaltigen Follikel aus dem Lymphgefäßendothel annehmen zu müssen und bezeichnet ihn als ein alveoläres Gallert- oder Colloidsarkom, obwohl nach Beschreibung und Abbildung die Zusammengehörigkeit mit den zu besprechenden Tumoren kaum zu bezweifeln ist und er selbst die Schilddrüsenähnlichkeit hervorhebt. Auch Zahn's Fall, den sein Autor als centrales hyperplastisches Capillarangiom der Schädelknochen mit Metastasen deutet, war von späteren Bearbeitern (Bontsch) ebenfalls für vorliegende Gruppe von Tumoren reklamirt. Und auch für manche anderen, meist als Knochenendotheliome beschriebenen Tumoren liesse sich die Zugehörigkeit vermuten oder wahrscheinlich machen; da jedoch meist die Angaben nicht zu völliger Sicherheit ausreichen, werde ich derartige Fälle aus dem Bereiche meiner Betrachtungen lassen, obwohl viele Autoren (z. B. Lücke, Engelmann) die ausserordentliche Aehnlichkeit mit einer colloid entarteten Schilddrüse hervorheben.

Erst nachdem Cohnheim 1876 mit seiner Auffassung dieser Geschwülste als metastasirende benigne Strumen hervortrat, ist in den meisten einschlägigen Veröffentlichungen, so verschieden auch im Einzelnen die Auffassung über Entstehung und Wesen dieser Geschwülste ist, der Causalzusammenhang mit der Schilddrüse von vornherein als unbestritten angenommen worden. Nur von Recklinghausen wehrt sich gegen Cohnheim's Umdeutung des von ihm untersuchten Runge'schen Falles; allerdings nimmt dieser durch ausserordentlich spärliche Colloidbildung den Typen dieser Geschwulstgattung gegenüber eine Ausnahmestellung ein, so dass sich ohne Nachuntersuchung ein Urtheil in diesem historischen Streite nicht gewinnen lässt. Sonst finden wir nirgends eine kritische Besprechung, ob diese Tumoren nicht auch ev. ohne Zusammenhang mit der Schilddrüse auftreten können. Der Grund dafür ist offenbar der, dass eine derart überraschende Nachahmung der Struma-Architektonik durch Tumoren anderer Provenienz den Autoren völlig unglaublich und eine Widerlegung daher unnöthig erschien. Dies wird wohl am besten durch die Thatsache illustrirt, dass so vorzügliche Kenner der normalen und erkrankten Schilddrüse,

wie Wölfler und v. Eiselsberg, kein Wort darüber verlieren, ob das strumaähnliche Bild nicht ev. durch andersartige Tumoren vorgetäuscht werden kann, obwohl sie einige ihrer Fälle wegen fehlenden primären Tumors der Schilddrüse und ihres klinisch und anatomisch benignen Charakters als rätselhaft bezeichnen. Ein directer Beweis ist weder in dem einen, noch in dem andern Sinne geliefert worden, und so hat Lubarsch Recht, wenn er in seinen Ergebnissen hinter das Referat über Feurers Fall die Frage setzt, ob in jenem Schädeltumor nicht etwa ein endothiales Angiosarkom mit hyaliner Degeneration vorliegen könne.

Daher suchte ich mir in unserem Falle ohne Voreingenommenheit ein Urtheil über den Zusammenhang der Knochen-tumoren mit der Schilddrüse zu bilden. Meine Untersuchungen gipfelten daher in folgenden zwei Fragen:

1. Bestehen diese Tumoren aus Schilddrüsengewebe?
2. Wenn dies der Fall, wie ist ihr Zusammenhang mit der Schilddrüse?

I. Um der ersten Frage näher zu treten, wandte ich zunächst histologische Methoden an. Im groben Aufbau war jedenfalls ein charakteristischer Unterschied nicht zu erkennen. Auch die feineren Methoden der Granulauntersuchung, denen ich in letzter Zeit Schilddrüsen und Strumen der verschiedensten Provenienz unterworfen hatte, ergaben in dem Tumor völlig analoge Bilder; doch hatte ich nicht Gelegenheit zur Untersuchung, ob ähnliche Granulirung auch an Lymphangio-Sarkomen zu erhalten sind. Supravitale Granula, die ich in frischen Schilddrüsen von Menschen und Thieren auffand, liessen sich auch bei sofortiger Untersuchung während der Section nicht nachweisen, wohl, weil die Section erst zu spät (14 Stunden post exitum) vorgenommen werden konnte.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Doppelmesserschnitte von frisch operirten Strumen, in günstigen Fällen auch noch von Leichenmaterial, sowie Schilddrüsenstückchen von Kaninchen und Hund zeigten nach ein bis mehrstündigem Verweilen in dünner Neutralroth-Kochsalzlösung prachtvolle fast den ganzen Zellleib der Epithelien einnehmende Granula, die, wie auch sonst bei supravitalen Färbungen, mit dem Eintreten der Kernfärbung abblassten und schliesslich verschwanden. Da ich diese Beobachtungen an der Schilddrüse noch nicht beschrieben gefunden habe, glaube ich eine kurze Notiz hier einzufügen zu sollen.

So liess die histologische Untersuchung zwar keinen charakteristischen Unterschied zwischen Zellen und Colloid des Tumors erkennen, ein positiver Beweis für ihre Schilddrüsen-natur war jedoch auf diesem Wege ebensowenig zu erzielen.

Nun überlegte ich mir die Chancen einer chemischen Untersuchung; ein derartiges Vorgehen erschien gerade bei der Schilddrüse von vornherein aussichtsreich, als die Untersuchungen der letzten Jahre uns für sie spezifische chemische Substanzen auffinden lehrten. Die wichtigste Entdeckung war das von Baumann aufgefundene Vorkommen von Jod in der Schilddrüse erwachsener Menschen und Thiere; alle späteren Untersuchungen haben gezeigt, dass das Schilddrüsengewebe geradezu als Speicher für dieses unter gewöhnlichen Verhältnissen mit der Nahrung in so geringen Mengen zugeführte Element dient. Sieht man von den geringen Jodmengen in der Hypophysis ab, so scheinen alle Organe und Gewebe sich möglichst schnell des Jodes zu entledigen, und für die gröbere chemische Untersuchung ist bis jetzt die Schilddrüse das einzige Gewebe, in dem sich bedeutendere Jodmengen finden. Auch die That-sache, dass das Jod im Colloid enthalten ist und mit dem Colloidreichthum die Jodmenge steigt, — wenn auch das Stremencolloid relativ jodärmer als normales Colloid ist, — liessen für unsern colloidreichen Tumor günstige Untersuchungen erhoffen. Das Material hatte seit etwa 2 Monaten in ca. 50% Alkohol gelegen, — ob Formolhärtung vorausgegangen, ist nicht sicher, nach der Farbe aber wahrscheinlich —, und zwar befanden sich in demselben Glasgefäß das befallene Stück der Wirbelsäule und die Halsorgane mit der Schilddrüse. Hiervon habe ich nach der ursprünglich von Baumann angegebenen, von Oswald modifizirten Methode 5× je ca 20 g des Tumors, je einmal ebensoviel der Schilddrüse und anderer noch erreichbarer indifferenter Organe (Zunge, Musculatur, Fett) verascht und auf Jod untersucht. Die letzterwähnte Bestimmung wurde gemacht um folgenden Einwänden zu begegnen 1. es hätte mit der medicamentösen äusserlichen und innerlichen Jodzufuhr die für gewöhnlich rasche Ausscheidung des Jods nicht gleichen Schritt halten können, und es wäre so zu einer gleichmässigen Jod-überschwemmung des ganzen Organismus intra vitam gekommen.

2, Es konnte in Folge des zweimonatlichen gemeinsamen Verweilens der Organe entweder durch jodhaltige Fixirungsflüssigkeit und Verunreinigung oder auch durch Jodextraction der Schilddrüse eine allgemeine Durchtränkung mit Jodsalzen stattgefunden haben. In all diesen Fällen hätten sämmtliche Proben positiv ausfallen müssen. Dagegen fand sich nun in allen 5 untersuchten Proben des Tumors und in der Schilddrüse eine nicht unbeträchtliche Menge Jod, während die Probe aus Zunge, Musculatur und Fett vollständig negativ ausfiel, zugleich eine werthvolle Reaction auf die Reinheit der angewendeten Chemicalien.<sup>3)</sup>

Dieses Resultat konnte noch an einem alten Falle vom Juni 1896, also nach  $5\frac{3}{4}$  Jahren, controllirt werden. Da auch Baumann constatirt hatte, dass ein mehrjähriges Alkoholverweilen dem Jodnachweis in Strumen keinen Abbruch thut, konnte auch in diesem Falle ein Erfolg erwartet werden. Aufgehoben waren hier nur die Knochen der Wirbelsäule mit den Tumoren ohne die Schilddrüse in Alkohol, und auch hier konnte in etwa 20 g Tumor fast übereinstimmender Judgehalt festgestellt werden. Von dem Falle sei hier kurz Folgendes erwähnt:

Bei der Section eines 46jährigen Goldarbeiters, der vom Mai 1895 bis Juni 1896 in Behandlung der hiesigen medicinischen Klinik des Herrn Geheimrath Erb gestanden hatte, fand sich, wie klinisch diagnosticirt war, eine Compressionsmyelitis, hervorgerufen durch einen Tumor der Wirbelsäule, der in der Höhe des 3. Brustwirbels zu einem Gibbus geführt hatte; ein zweiter Tumor hatte den 1. Lendenwirbel und seine Umgebung zerstört und reichte an dem Dornfortsatz bis dicht an eine unter der Haut sitzende faustgrosse Cyste, deren Entstehung seit 2 Jahren beobachtet wurde; sie

<sup>3)</sup> Wenn ich in aller Kürze die angewandte Methode angebe, so wurde eine abgewogene Menge von dem zerkleinerten, getrockneten und gepulverten Tumor im Platintiegel mit Wasser und Aetznatron verkohlt, mit Kalisalpeter bis zur völligen Veraschung gegläüht. Die Asche wurde in heissem Wasser gelöst; aus dem angesäuerten Filtrat das freie Jod mit Chloroform extrahirt und die Jodmenge durch colorimetrischen Vergleich mit einer quantitativ genau bereiteten Jodkalilösung annähernd bestimmt. Es erwies sich zweckmässig, einige Tropfen Natriumnitrit hinzuzusetzen, da hierdurch in einigen Fällen noch etwas Jod in Freiheit gesetzt wurde, ja einmal erst hierdurch deutlich positiver Ausfall herbeigeführt wurde. Natürlich ist derselbe Zusatz bei den Controllproben ohne jede Wirkung geblieben.

war von einer glatten Wand ausgekleidet, in deren Grunde eine feine Oeffnung liegt; die Sonde dringt hier auf Knochen und Tumor, nicht in den Wirbelcanal. Von den übrigen Organen ist nur bemerkenswerh eine Struma, die klinisch nicht erwähnt ist und anatomisch offenbar so harmlos erschien, dass sie nicht aufgehoben wurde. Die Erkrankung hatte vor über 4 Jahren mit Stechen und Schmerzen im Kreuze begonnen und ohne bekannte Ursache seit  $1\frac{1}{2}$  Jahren zu typischer Myelitis transversa geführt. Der Gibbus der Brustwirbelsäule wurde schon beim Eintritt in die Klinik constatirt. Interessant ist an dem klinischen Verlauf, dass auch bei diesem Patienten die Pulsfrequenz fast stets über 90, später auch ohne Temperaturerhöhung über 100 betrug und sich das Körpergewicht in dem Jahre klinischer Beobachtung trotz Fortschreitens der myelitischen Symptome von 60 auf 75 kg hob. Von dem mikroskopischen Bilde brauche ich kaum etwas Näheres zu erwähnen, da es dem vorigen Falle fast völlig gleicht; besonders erscheint das Colloid hier sehr compact.

Die quantitative Schätzung der Jodmenge mittels des colorimetrischen Verfahrens ergaben für die 20 g Tumor Werte, die etwa 3—5 mg Jodkali entsprachen; ich habe jedoch den quantitativen Bestimmungen keinen besonderen Werth beigelegt, speciell nicht die genauere Methode von Oswald angewandt, weil durch Fixirung, Aufbewahrung u. s. w. so wie so unberechenbare Factoren eingeführt waren, auch in der Menge des Jods eine principielle Bedeutung nicht erblickt werden konnte.

Ich möchte noch erwähnen, dass ich gleichzeitig 4 primäre Knochentumoren (2 myelogene, 2 periostale) ebenfalls dem Jodnachweis unterwarf und in keinem Falle auch nur eine Spur Jod auffinden konnte.

Aufgabe einer künftigen Untersuchung eines geeigneten Falles wird es sein, aus einem frischen Tumor die Isolirung der specifischen Colloideiweise nach Oswald zu versuchen. Auch käme eventuell in Betracht, ob sich durch einen derartigen Tumor im Thierexperiment die verloren gegangene Schilddrüsenfunction vicariirend ersetzen lässt.

Ob in unserem Falle die geringen Differenzen in dem Jodgehalt auf den auch histologisch nachweisbaren Schwankungen der Colloidmenge beruhen, konnte nicht sicher entschieden werden. Wie sich der Jodgehalt von Tumoren der Schilddrüse selbst verhält, ist noch nie systematisch untersucht worden; es scheint, dass auch in den Geschwülsten das Jod an das Colloid gebunden ist; wenigstens fand ich ein im Bau etwas zweifel-

haftes, völlig colloidfreies Schilddrüsenadenom eines 13jährigen Mädchens auch ohne jeden Jodgehalt. Das kleine Adenom von unserem Falle I wurde für die mikroskopische Untersuchung aufgehoben und daher nicht chemisch untersucht.

Joduntersuchung an Metastasen von Schilddrüsengeschwülsten ist nur einmal ausgeführt worden. Ewald fand 1896 in dem von ihm als primärer Tumor angesehenen walnussgrossen Knoten der Schilddrüse, der scharf begrenzt und zu gelblichem, fettigem Brei zerfallen war, kein Jod, während die Lungen- und Lymphdrüsenmetastasen jodhaltig waren. Die Tumoren in Beckenknochen und Leber scheinen nicht untersucht. Leider fehlt jede genauere klinische und anatomische Notiz, so dass wir weder darüber unterrichtet sind, ob die Metastasen colloidhaltig waren, noch, ob im Primärtumor oder in den Metastasen maligner Bau auffindbar gewesen. Der Jodmangel in dem primären Tumor könnte auf Colloidfreiheit oder auch auf der scheinbar hochgradigen Degeneration beruhen. Ueberhaupt fehlt der Beweis, dass dieser breiige Knoten in der Schilddrüse wirklich der primäre Tumor war; nach der Beschreibung macht es nicht gerade den Eindruck; doch soll hier nicht näher darauf eingegangen werden; als wichtiges Resultat der Ewald'schen Untersuchungen lernten wir, dass metastatische Geschwülste von Schilddrüsenbau die Jod-aufspeichernde Function der Schilddrüse beibehalten können und gewannen so ein gewisses Verständniss für den berühmten, fast einem Experimente gleichenden Fall v. Eiselsberg's. Hier besserten sich die nach totaler Thyreoidektomie auftretenden Ausfallserscheinungen (initiale Tetanie, Kachexia thyreopriva) mit der langsamem Entwicklung des kleinen Tumors im Sternum. Als dieser nach 3 Jahren jedoch rapide zu wachsen anfing und zu seiner Exstirpation zwang, traten wieder heftige Tetanieanfälle und Kachexie-Symptome auf, die auch durch Entwicklung eines Recidivs nicht mehr besiegt werden konnten. Hier hatte also der Sternaltumor, der, wie früher die Struma, zur Zeit der Menses, anzuschwellen pflegte, die Function der exstirpirten Schilddrüse übernommen.

Es braucht kaum näher ausgeführt zu werden, dass in zweifelhaften Fällen, ausser dem hohen theoretischen Interesse, der Jodnachweis auch von hohem diagnostischen Werthe sein

kann, und ich glaube, dass die erbitterte Discussion in den letzten Berliner medicinischen Gesellschaften über gewisse Ovarialtumoren, die Pick für aberrante Strumen, Gottschalk für maligne Folliculome hält, zum mindesten den Versuch des Jodnachweises lohnen würde. Leider habe ich einen entsprechenden Tumor nicht zur Verfügung gehabt. Ein doppelseitiger Ovarialtumor, der neben carcinomatösen Partien auch Stellen enthält, in denen kleine colloidhaltige Follikel eine gewisse Aehnlichkeit mit Schilddrüsengewebe bedingen, erwies sich als völlig jodfrei.

Das erwähnte Streitobject zwischen Cohnheim und v. Recklinghausen würde schon von vornherein in Folge der Colloidarmuth geringere Aussichten bieten.

In wie weit eine derartige chemische Diagnose in entsprechend modifirter Form auch auf andere Geschwülste übertragen werden könnte, entzieht sich hier einer ausführlicheren Besprechung. Nur ein Wort über die später noch zu erwähnenden hypernephroiden Tumoren, sowie gewisse ihnen so auffällig ähnelnde, scheinbar primäre Knochengeschwülste, die nach Pick's Ansicht ebenfalls von Nebennierengewebe ausgehende Neoplasmen darstellen. Würde es gelingen, in ihnen specifische Substanzen der Nebenniere nachzuweisen, so dürfte Pick's Meinung wohl als gesichert gelten dürfen. Der Glykogengehalt findet sich in den fraglichen Knochentumoren ebenfalls, doch ist er ja nichts Specifisches für hypernephroide Tumoren. Neuerdings hat Gatti in Hypernephromen einen der Nebenniere sehr nahestehenden, auffallend hohen Lecithingehalt chemisch constatirt; dieser Nachweis wäre in den betreffenden Knochengeschwülsten gewiss von Interesse, jedoch wohl kaum von ausschlaggebender Bedeutung, da Lecithin überall im Körper sich findet und rein quantitative Unterschiede meist nur schwer verwertbar sind. Ob aber die specifischen Substanzen der Nebennieren, die uns bisher bekannt sind, auch in ihren Tumoren und den Hypernephromen der Niere vorhanden sind, ist meines Wissens noch nicht geprüft. Ein durch Operation gewonnener hypernephroider Tumor der Niere, den ich daraufhin untersuchte, liess weder eine Spur der charakteristischen Grünfärbung mit Eisenchlorid, noch irgend eine Wirkung auf den Blutdruck

eines Kaninchens erkennen. Der Tumor bot jedoch sehr starke Degeneration dar, so dass diese einmalige Untersuchung nichts beweist, jedenfalls zur Nachprüfung auffordert.<sup>1)</sup>

Zu einem lückenlosen Beweise für die Schilddrüsennatur unserer Tumoren würde freilich noch gehören, dass das Colloid andersartiger Tumoren (Ovarialgeschwülste, Lymphangiosarcome u. s. w.) stets Freiheit von Jod ergiebt; zu derartiger Prüfung hatte ich keine Gelegenheit. Mit dieser Einschränkung darf ich wohl als Ergebniss vorliegender histologischer und chemischer Untersuchungen zusammenfassen, dass wir in unseren Geschwülsten Schilddrüsengewebe vor uns haben, und ich wende mich der zweiten vorhin aufgeworfenen Frage zu:

II. In welchem genetischen Zusammenhange stehen diese räthselhaften Knochentumoren mit der Schilddrüse?

Die erste und nächstliegende Annahme ist zweifellos die: es liegt uns in der Schilddrüse ein maligner Tumor vor, den wir histologisch nicht zu erkennen vermögen, der seine Metastasen in unseren Fällen in die Wirbelsäule gesetzt hat.

Wenn ich zwecks genauer Analyse dieser Annahme die oben beschriebenen Fälle im Rahmen der bisher publicirten betrachte, so erscheint es zweckmässig, unsere Knochentumoren in einem kurzen Literaturüberblick<sup>2)</sup> zu charakterisiren. Fast

<sup>1)</sup> Anmerkung bei der Correctur: Nach Beendigung meiner Arbeit erschien im 2. Hefte des 169. Bandes dieses Archivs eine „Notiz über eine chemische Methode, Hypernephrome (Nebennierentumoren) der Niere von anderen Nierengeschwülsten zu unterscheiden“ von Croftan. Danach soll wässriger Auszug von Nebennieren und ihren Geschwülsten 1. bei Hund und Kaninchen experimentelle Glykosurie erzeugen, 2. ein diastatisches Ferment enthalten, 3. eine durch Jod blau gefärbte Stärkelösung rasch zu entfärben vermögen. Die beiden ersten Reactionen sind vielen menschlichen Geweben eigen. Auch die dritte auf die Croftan das Hauptgewicht legt, besitzt keine für die Nebenniere specifische Bedeutung; von mir angestellte Nachprüfungen ergaben, dass die entfärrende Kraft auch dem Nierengewebe zukommt, meist in etwas geringerem, manchmal aber auch gleichem, ja sogar stärkeren Grade wie der Nebenniere. Leber und Pancreas entfärben meist noch stärker. Nach meinen Erfahrungen kann mit dieser Methode eine chemische Diagnose auf Nebennierengewebe nicht gestellt werden.

<sup>2)</sup> Ich citire nur die Fälle, in denen mir etwas besonders bemerkens-

alle Fälle sind bei der Operation oder bei der Section als primäre myelogene Knochensarcome aufgefasst und erst nach der mikroskopischen Untersuchung in Beziehung zu der Schilddrüse gesetzt worden; meines Wissens ist nur einmal von Gussenbauer bei bestehender grosser, klinisch benigner Struma die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Strumametastase der Wirbelsäule gestellt worden und durch die Operation bestätigt. Häufig an Scheitelbeinen, Stirnbein, Unterkiefer oder den Extremitätenknochen localisiert, sind unsere Tumoren Gegenstand zahlreicher chirurgischer Eingriffe geworden, und mit Erfolg. Oft waren die Patienten zur Zeit der Veröffentlichung viele Jahre nach der Operation völlig gesund, theils entstanden locale Recidive, die zum Theil wieder mit Erfolg operativ behandelt wurden. Um dies an einem der auffälligsten Fälle zu erläutern, möchte ich kurz einen Fall von Riedel citiren, in dem 10 Jahre nach Entfernung einer schilddrüsenartigen centralen Unterkiefergeschwulst ein locales Recidiv auftrat, ohne dass weder bei der Operation, noch bei dem Recidive irgend etwas von Struma zu bemerken war. Ein anderer Fall von Riedel war nach 4 Jahren, von v. Eiselsberg nach 8 Jahren, von Kraske nach 3 Jahren völlig gesund, und derartige Heilerfolge gehören keineswegs zu den Ausnahmen. Und dies, obwohl in allen Fällen gegen den vermeintlichen Tumor in der Schilddrüse nichts unternommen worden ist. Die Schilddrüse erschien klinisch niemals maligne, und es ist kein Fall veröffentlicht, in dem sie später deutlich maligne geworden wäre. Meist erschien sie strumös, in einigen Fällen (Riedel, Oderfeld, Steinhäus, Becker, unser Fall I u. A.) ohne jede Vergrösserung. Leider ist sie nur in einer geringen Anzahl von Fällen genau anatomisch untersucht, theils, weil sie unverdächtig erschien, häufiger, weil in Folge des günstigen Ausgangs die Patienten nicht zur Section gekommen sind. Es wäre interessant, jetzt, wo über eine grosse Anzahl von Veröffentlichungen wieder fast ein Decennium verflossen ist, die definitiven Schicksale der Patienten zu verfolgen.

Werth erscheint. Zusammenstellungen finden sich bei Jäger, Göbel, Honsell, ausführliche Literaturangaben bei v. Eiselsberg. Von neueren, dort noch nicht angeführten Fällen habe ich nur die von Becker, Fabris, Oderfeld-Steinhäus gefunden.

Häufiger sind diese Knochentumoren solitär, als multipel; gesellen sich noch andere Metastasen hinzu, so sind fast regelmässig Lymphdrüsen, — und zwar oft die den Knochentumoren benachbarten —, und Lungen befallen; letztere, meist in Form multipler kleiner Metastasen, so dass viele Autoren sie als secundär von den Knochenmetastasen aus disseminirt ansehen.

So viel Charakteristika ich soeben für unsere Knochentumoren aufgestellt habe, ebenso viel Räthsel stellen sich der Auffassung als Metastasen maligner Strumen entgegen. Zum Vergleich habe ich mir eine Zusammenstellung exquisit maligner Strumen theils aus den Protocollen des Instituts, theils aus umfassenden Veröffentlichungen angefertigt.<sup>1)</sup> Fast ausnahmslos findet sich der Verbreitungsmodus auf der Blut- und Lymphbahn derart, dass der Weg durch Metastasen gekennzeichnet ist. Schlägt die Dissemination den Lymphweg ein, so sehen wir die Halslymphdrüsen entweder allein oder mit anderen Organen combinirt erkranken; erfolgt die Verbreitung auf dem Blutwege, so sehen wir fast ebenso regelmässig die Passage der Geschwulstkeime durch die Lungencapillaren in Form kleinerer oder grösserer Lungenmetastasen gekennzeichnet. Fälle, in denen ohne Infection dieser beiden Filter Metastasen nur in anderen Organen und gar noch solitäre auftreten, sind derart vereinzelt, dass man in jedem an einen Ausnahmsmodus denken muss (offenes Foramen ovale, retrograde, lymphogene oder hämatogene Verschleppung), für mehrere dieser Fälle glauben die Autoren selbst den Ausnahmsweg nachgewiesen zu haben. So erklärt Kaufmann seine solitären (allerdings mit Lymphdrüsenbeteiligung) Sternummetastasen ohne Lungenmetastasen für Continuitätsinfection von den früh erkrankenden retrosternalen Lymphdrüsen und sieht diese Ansicht bestätigt durch das Fehlen schaliger Knochenaufreibung, die sonst unsere Tumoren mit den primär myelogenen Sarcomen theilen. So folgert Zahn eine Verschleppung durch das offene Foramen ovale in die linke Nebenniere und die rechte Niere bei Freibleiben der Lungen. So beschreibt Elschnigg eine Metastase durch rückläufige Venenembolie in den Sinus cavernosus, und dies ist auch ein Weg, auf dem wir

<sup>1)</sup> Benutzt wurden Kaufmann, Rose, Braun, v. Hofmann, Hinterstoisser, sowie viele einzelne Publicationen.

uns event. die „räthselhafte“ Solitärmetastase von Kaufmann in Keilbein, Siebbein und Orbitaldach, sowie den Fall von Harmer (Solitärmetastase im Keilbeinkörper mit Uebergreifen auf Schädelbasis und Nasenhöhle) zu Stande gekommen denken können; im letzterwähnten Falle ist ausserdem die Section nicht gemacht, die Schilddrüse klinisch nicht sicher maligne, bei dem seltenen Zusammentreffen von Basedow-Symptomen und Struma maligna sogar unwahrscheinlich, worauf der Verfasser selbst hinweist.

Als Ergebniss des Studiums der Schilddrüsenkrebsen lässt sich aussagen, dass ich in ganz seltenen Fällen multiple Metastasen ohne Lymphdrüsen- oder Lungen-Betheiligung in noch weitaus selteneren Fällen eine solitäre Knochenmetastase unter den gleichen Bedingungen in der Literatur aufgefunden habe.

Nehmen wir für die folgenden Betrachtungen einmal als Typus einen solitären Knochentumor ohne Metastasen in inneren Organen, bei klinisch benigner Struma oder völlig fehlender Schilddrüsenvergrösserung, die trotz Jahre langer Beobachtung ihre Benignität bewahrt hat. Wir sind dazu berechtigt, da die Zahl der Veröffentlichungen sie aus dem Bereich des Zufälligen entrückt hat. Betrachten wir diese Tumoren als Metastasen eines verborgenen Schilddrüsencarcinoms, so sind wir zu folgenden Annahmen gezwungen.

1. Es ist in der Schilddrüse ein maligner Tumor vorhanden, der sehr klein oder von mässiger Grösse, keine starke Wachsthumstendenz oder destruierende Eigenschaften auf die Umgebung verräth.

2. Dieser Tumor hat einmal in Jahre langem Bestande Zellen ausgesandt, die nicht von dem nächsten Filter (Lymphdrüsen oder Lungen) aufgefangen werden und dort zu Metastasen auswachsen, sondern dieselben passiren, sich in einem Knochen localisiren und wenn auch ein langsames, so doch äusserst destruierendes Wachsthum oft zu enormer Grösse entfalten.

3. Nach dieser einmaligen Leistung verhält sich der maligne Tumor in der Schilddrüse völlig gutartig und trotz seines Verweilens im Körper, während die Metastase vielleicht schon recidivirt hat, führt er Jahre lang weder zu örtlicher Malignität, noch zu weiterer Metastasenbildung.

Jede dieser angeführten Sonderbarkeiten kommt unbestritten auch einmal bei anderen malignen Tumoren vor; so findet sich ein klinisches Fehlen des Primärtumors manchmal bei latent verlaufenden Magencarcinomen, bei Prostatacarcinomen (v. Recklinghausen), dabei häufig auch ein Missverhältniss in der Grösse zwischem primärem Tumor und seinen Metastasen; ich erinnere an gewisse Melanosarcom-Metastasen, an riesige Drüsenspakete bei kleinen Scirren der Mamma u. s. w. Auch Uebergehen der Lungen finden wir trotz hämatogener Verschleppung; z. B. bei Mammacarcinom-Metastasen der Leber, falls hier nicht retrograde Verschleppung vorliegt, bei der sogenannten Capillarembolie von Zahn, und scheinbar in fast regelmässiger Weise bei von Recklinghausen's Prostatacarcinomen mit osteoplastischen Knochenmetastasen; in 5 Fällen v. Recklinghausen's und 3 Erbslöh's zeigte sich nur einmal die Lunge betheiligt und dies offenbar durch retrograden Transport von den Lymphdrüsen. Da diese Carcinome, — und nach v. Recklinghausen verhalten sich gewisse Mammacarcinome ebenso —, mit Vorliebe in das Knochensystem zu metastasiren pflegen, muss ich hier auf die nicht zu unterschätzenden Verschiedenheiten mit unseren Schilddrüsentumoren hinweisen: 1. Es gelang immer, den primären Tumor in der Prostata nachzuweisen. 2. Stets waren die regionären Drüsen erkrankt, oft so, dass der ganze Weg der Infection gekennzeichnet war. 3. Stets waren die Metastasen derart zahlreich, dass oft die meisten Knochen ergriffen waren. Solitärmetastasen sind nie beobachtet. 4. Im Knochen fand sich stets carcinomatöse Ostitis, Abbau durch Osteoklasten, Knochenanbau durch Osteoblasten; im Zusammenhang damit keine Knochendeformitäten oder Spontanfracturen; bemerkenswerthe Knochenneubildung ist bei unseren Tumoren nie beschrieben, entzündliche Symptome (Schmerz) nie beobachtet. Es ist dies Verhalten deshalb wichtig, weil sich unsere Tumoren viel weniger leicht der klinischen und anatomischen Beobachtung zu entziehen vermögen, während die osteoplastischen Metastasen oft erst durch die Section oder durch Zufall aufgedeckt werden. Von unseren typischen Solitärtumoren unterscheiden sich diese Formen so wesentlich, dass sie nicht als Analoga betrachtet werden können; dagegen giebt es auch für die Schilddrüse einige

Fälle, die event. gewisse Aehnlichkeit mit ihnen darbieten, multiple Knochenmetastasen bei Schilddrüsencarcinom (2 Fälle von Müller, event. Zahn, Middeldorpf-Metzner, obwohl letztere die Metastasen von dem Hinterhaupttumor herleiten). Auf v. Recklinghausen's Vorstellungen über die Entstehung solcher auf Lymphdrüsen und Skeletsystem beschränkten Metastasen muss ich später zurückkommen.

Ferner finden sich Metastasen möglicher Weise mit Uebergehung der Lunge in den Fällen von Helferich und Geissler, auf die ich gleich noch eingehen muss, weil sie ausserdem noch solitäre Metastasen entfernter Tumoren darstellen. Geissler beschreibt einen faustgrossen Tumor des Schulterblatts bei dreimarkstückgrossem Blasenkrebs; da die Section nicht gemacht ist, ist weder die solitäre Natur der Metastase gesichert, noch paradoxe Embolie ausgeschlossen; ferner endete im Gegensatz zu unseren Tumoren der Fall schon nach 1 Jahre letal. Auch der Fall von Helferich ist nicht durch Section erhärtet; hier hatte sich bei erbsengrossem, seit 4 Jahren bestehendem Lippen-carcinom seit 1 Jahr eine grosse Metastase im Vorderarm gebildet; alle von Helferich als Analogä für dieses Missverhältniss zwischen Primärtumor und Metastase aus der Literatur herangezogenen Fälle betreffen regionäre Drüsen und kommen daher im letzterwähnten Zusammenhang nicht in Betracht, da gerade auf das Ueberspringen der nächstgelegenen Filter Werth gelegt wurde.

Obwohl natürlich nicht behauptet werden soll, dass ähnliche Fälle nicht noch hier und da in der Geschwulstcasuistik verborgen sind, da eine systematische Untersuchung daraufhin nicht stattgefunden hat, gehören derartige Solitärmetastasen mit Ueberspringen von Lymphdrüsen und Lungen doch zu den grössten Ausnahmen und sind nur als Combinationen mehrerer Zufälligkeiten zu verstehen. Und das sollte für gewisse Schilddrüsentumoren sogar einem Typus entsprechen? Zudem ist mir bei anderen Tumoren kein Fall bekannt, wo nach Entfernung der Metastase und Zurücklassung des primären Tumors für Jahre Heilung erfolgte und der Primärtumor sich nicht später wieder durch locales Wachsthum oder Metastasirung bemerkbar gemacht hätte.

Ich glaube, gezeigt zu haben, dass diese Knochentumoren sich von allen übrigen Metastasen maligner Geschwülste auffällig unterscheiden; ihre nicht unbeträchtliche Zahl hebt sie über die Möglichkeit einer Zufallscombination hinaus, und wir müssen versuchen, ob sich nicht andere Erklärungsmöglichkeiten finden lassen, die ihren Eigenarten in höherem Grade gerecht werden.

Zuvor jedoch muss ich dem Einwande begegnen, es handle sich bei unsren Tumoren überhaupt nicht um maligne Geschwülste, sondern nur um wachsendes Schilddrüsen- oder Struma-Gewebe, das durch irgend einen Zufall in den Knochen gelangt ist. Obwohl ich zugebe, dass mich an meinen Fällen zuerst nichts so frappirt hat, wie diese ihrem Wesen nach so exquisit malignen, ihrem histologischen Bilde nach benignen Geschwulstformen, so habe ich bisher den histologischen Befund nicht in das Bereich meiner Betrachtungen gezogen, und zwar aus dem Grunde, weil hier in der Literatur eine Verwirrung herrscht, dass man zu sehr vielen Publicationen nur sehr schwierig Stellung nehmen kann. Im Wesentlichen beruht das darauf, dass die Autoren den Begriff der Malignität verschieden handhaben. Wer die Benignität und Malignität nur nach dem histologischen Aufbau beurtheilt, nach der geringeren oder grösseren Entfernung vom Typus des Muttergewebes, wird oft derartige Tumoren völlig durchsuchen können, ohne zu dem Resultate der Malignität zu kommen. Von diesem Standpunkte aus ist es consequent, derartige Geschwülste bei vorhandener Struma als Strumametastasen aufzufassen, d. h. als metastasirende benigne Adenome (Cohnheim, Riedel, Gussenbauer, Bontsch, Jaeger, Litten, Göbel, Fabris); über die Bedeutung hat wieder jeder Autor seine besondere Ansicht. Cohnheim sieht im Verein mit anderen metastasirenden benignen Geschwülsten darin den Beweis, dass zur Geschwulstbildung weniger der Charakter der verschleppten Zellen, als die Disposition, d. i. mangelnde Widerstandsfähigkeit des Organismus oder seiner Theile nöthig sei. Bontsch sieht darin einen Regenerationsvorgang in Analogie einerseits der Hypertrophie stehen gebliebener Theile nach Exstirpation, der Transplantationen andererseits, wobei er allerdings den Beweis für die Functionsuntüchtigkeit der Schilddrüse schuldig geblieben ist.

(ich bemerke, dass der vorhandene Jodgehalt der Schilddrüse in unserem Falle I diese Annahme unwahrscheinlich macht). Metzner macht darauf aufmerksam, dass Exstirpation der Metastasen niemals Ausfallserscheinungen gemacht hat. Bei fehlender Schilddrüsenvergrösserung sehen die von diesem Standpunkte ausgehenden Autoren in unseren Knochengeschwülsten einfache Metastasen dernormalen Schilddrüse in Analogie zu den gelungenen Transplantationen (Becker, Oderfeld-Steinhaus). Einer zweiten Gruppe von Autoren scheint das destruierende Wachsthum nicht mit solchen Ansichten zu harmoniren; sie bezeichnen diese Tumoren als Adenoma destruens oder malignum (Wölfler, Middeldorf<sup>1)</sup>, Feurer).

Die dritte und grösste Gruppe der Autoren folgt v. Eiselsberg's Beispiel, sieht in dem destruierenden Wachsthum und der Metastasirung die wesentlichsten Charakteristika der Malignität und bezeichnet unsere Tumoren als Adenocarcinome (M. B. Schmidt, Ewald und viele Andere), v. Eiselsberg mit dem speciellen Hinweis, dass oft neben den rein adenomatösen Stellen sich auch carcinomatöse auffinden lassen. Letzterer Standpunkt hat leider zu der Unmöglichkeit geführt, in vielen Publicationen, denen keine ausführliche Beschreibung beigegeben ist, zu entscheiden, ob wir eine typisch strumös gebaute Neubildung vor uns haben, oder eine weit verdächtigere Form, die auch noch Drüsenbau hat (etwa ein Cylinderzellencarcinom). Zum Beispiel kann es so vorkommen, dass ein wegen des Vorhandenseins von Metastasen als primärer Tumor angesprochener Knoten in der Schilddrüse, trotz seines Baues wie ein einfaches Adenom, als Adenocarcinom in der Literatur sich forterbt.

In Folge dieser Differenzen in Auffassung und Ausdruck glaube ich es nicht umgehen zu können, zu den berührten Fragen wenigstens in so weit Stellung zu nehmen, dass der Leser weiss, was ich unter dem für die späteren Auseinandersetzungen unvermeidlichen Begriffe der Malignität und seiner Beziehungen zu dem malignen, bezw. benignen Baue verstehen will; ich bemerke ausdrücklich, dass es sich hier nur um Definitionen von Begriffen handelt, die natürlich keinen Anspruch

<sup>1)</sup> Metzner, der denselben Fall ausführlich bearbeitet, bezeichnet ihn als Struma mit multiplen Knochenmetastasen.

auf Unfehlbarkeit machen wollen, die aber in dieser Arbeit consequent im angegebenen Sinne Verwendung finden sollen; es wird dann auch dem, der für seine Person andere Definitionen für sachlicher und richtiger hält, leicht sein, die späteren That-sachen und Erwägungen unmittelbar in seine Vorstellung zu übersetzen. Ein derartiges Vorgehen ist bei der heutigen Un-kenntniss über das Wesen der Malignität nöthig, und könnte wohl erst durch die Möglichkeit einer ätiologischen Geschwulst-eintheilung überflüssig werden.

Der ursprüngliche Begriff der Malignität — von der Malignität durch specielle Localisation dürfen wir hier wohl absehen —, war ein klinischer und makroskopisch anatomischer; es fielen darunter aller Geschwülste, die nicht nur local das Muttergewebe zerstören, sondern auch entfernte Theile inficiren. Die Forschung schied aus diesen die Infectionsgeschwülste aus und stellte sich die Frage, ob die zurückbleibenden Geschwülste nicht schon aus ihrem histologischen Aufbau als gut- und bösartig zu erkennen seien. Nachdem Virchow die Ansichten über eine specifische Krebszelle widerlegt und der Lehre zum Siege verhalf, dass die Geschwulstzellen von den Körperzellen abstammen und die Ge-setze des Körpers auch die Geschwulst beherrschen, musste man nach feineren histologischen Unterscheidungen suchen. Die Folge-zeit ergab nun als Thatsache, dass allerdings sich der Charakter einer Geschwulst meist in ihrem Aufbau widerspiegelt. Und doch wird auch der erfahrenste histologische Pathologe hin und wieder Formen begegnen, denen er ihr späteres Verhalten dem Patienten gegenüber allein aus dem histologischen Bilde nicht ansehen kann (ich erinnere an gewisse Fibrosarcome, an die später zu besprechenden Schilddrüsenadenome und Strumen u. s. w.). Ich glaube daher, dass in manchen Fällen nur der Nachweis des destruierenden Wachstums und der Metastasen-bildung die Entscheidung über die Natur einer Geschwulst bringen kann. Daraus folgt, dass wir am besten bei dem ursprünglichen Begriffe der Malignität bleiben und als ihre Hauptcharakteristika ansehen 1. das schrankenlose Wuchern, das Nichtrespectiren der physiologischen Grenzen, mit anderen Werten das destruierende Wachsthum, 2. die Fähigkeit einer Geschwulst, ihren Tochter-zellen dieselben Eigenschaften zu vererben, die diese unter Um-

ständen nach Verschleppung in anderen Organen zur Entfaltung zu bringen vermögen; das ist kurz gesagt die Metastasenbildung.

Der maligne Bau ist erst eine Erfahrungsthatsache, die die Pathologie aus unzähligen Beobachtungen abstrahirt hat, der uns häufig schon das spätere Schicksal eines Tumors, wenn er im Körper verbleibt, prophezeien lässt, vielleicht schon zu einer Zeit, wo die Geschwulst noch kaum deutliches destruierendes Wachsthum zeigt und noch keine Metastasen gebildet hat. Von diesem Standpunkte aus darf nun aus einzelnen Beobachtungen, das ein Tumor trotz destruierenden Wachsthums und Metastasirung nirgends malignen Bau erkennen lässt, logischer Weise nicht geschlossen werden, dass dieser Tumor auch benigne sei, sondern wir müssen umgekehrt zugeben, dass wir eben nicht in jedem Falle die Malignität histologisch erkennen können.

Vergleichen wir hiermit die älteren und neueren Arbeiten über Geschwülste, so finde ich in Virchow's krankhaften Geschwülsten dieselbe Ansicht. Während einerseits die gutartigen Geschwülste „im Grossen“ seiner homologen, die bösartigen der heterologen Gruppe entsprechen, giebt er für die Heterologie folgende Merkmale an:

1. die locale Progression,
2. die Recidivirung in loco nach der Extirpation,
3. die Erkrankung der Lymphdrüsen,
4. die Bildung der metastatischen Heerde in entfernten Organen, die Generalisation.

Und in der Cellularpathologie spricht er aus, dass es nicht darauf ankommt, ob die Neubildung vom physiologischen Typus abweicht, sondern nur auf ihr Verhalten dem Mutterboden gegenüber. Auch in Lubarsch's Geschwulstreferat finde ich die Ansicht vertreten, dass nur auf Grund des schrankenlosen Wachsthums, d. h. nach Durchbruch der physiologischen Grenzen, die Diagnose auf Carcinom gestellt werden kann, wenn man auch noch das Gesetz im Auge behält, dass jede autonome Neubildung „atypisch in Bezug auf die Körperform“ ist . . . . Daraus ergiebt sich allerdings für die Praxis, dass wir auch jedes destruierende Adenom — mag es auch noch so typisch den Bau des Muttergewebes wiedergeben — als Carcinom bezeichnen müssen.“

Ja, auch von Hansemann, der die primäre Zellveränderung für die er einen morphologischen Ausdruck gefunden zu haben glaubt, als die Ursache der malignen Geschwülste ansieht, definiert den Begriff der Malignität nur mit dem destruierenden Wachsthum und der Metastasenbildung und kennt maligne Geschwülste ohne anaplastische Veränderungen der Zellen.

Mit am klarsten geht die Schwierigkeit der histologischen Diagnose an Schilddrüsengeschwülsten hervor. Ich brauche nur an folgende paradoxe Erscheinungen zu erinnern. Es gibt:

1. Adenome, die stellenweise oder ganz kaum von Carcinenomen zu unterscheiden sind, die jedoch klinisch stets benigne bleiben. Wölfler betont derartige Uebergangsbilder bei den foetalen Adenomen, sowie bei den diffusen, interfolliculären Adenomen, ganz zu schweigen von der Unmöglichkeit ein Cylinderzellenadenom der Schilddrüse von einem Cylinderzellencarcinom dem histologischen Bilde nach zu unterscheiden.

2. Zweitens kennen wir Geschwülste die nirgends malignen Bau haben, trotzdem aber in die Nachbarschaft destruierend wachsen, also nicht etwa nur durch Vergrösserung *in toto* andere Gewebe zur Druckusur bringen, sondern dieselben infiltriren, sie durchwachsen und zerstören, sowie in die Lymphdrüsen ebenfalls mit rein adenomatösen Baue metastasiren können. Ein einwandsfreier Fall dieser Art ist für die Schilddrüse von Meyer beschrieben, nehmlich eine Geschwulst, die bei der histologischen Untersuchung nur colloidhaltige Follikel und wucherndes Drüsengewebe erkennen liess, trotzdem Trachealwand mit Knorpeln destruirte und in den nächsten Lymphdrüsen Metastasen von gleichfalls adenomatösem Baue absetzte. Ob nicht Paltauf's Fall trotz der anderen Deutung seines Autors doch einen Uebergang hierzu bildet, kann hier nicht näher erörtert werden. Aehnlich verhalten sich im Principe unsere Knochentumoren.

3. Und schliesslich weisen auch ächte Carcinome noch Stellen mit benignem Bau auf, und vermögen Metastasen in Lungen und Lymphdrüsen zu entsenden, die entweder neben carcinomatösen noch adenomatöse Stellen enthalten oder die wieder völlig wie typisches Strumagewebe aussehen (Heschl-Wölfler, Eberth). Letzteres Verhältniss charakterisirt Eberth mit der Bezeichnung: „Umkehr zum Besseren.“

Diese Erwägungen veranlassen mich, für schilddrüsenartige Geschwülste erst in zweiter Linie den sogenannten malignen Bau zur Einreihung heranzuziehen und den Hauptwerth auf das destruierende Wachsthum, sodann auf die Metastasenbildung zu legen, wobei zu beachten ist, dass wie vorhin ausgeführt, die malignen Geschwülste in überwiegender Häufigkeit zunächst in die regionären Lymphdrüsen oder die Lungen metastasiren.

Als Nutzanwendung für unsere Fälle ergiebt sich hieraus:

1. In der Schilddrüse ist trotz genauer Untersuchung ein maligner Tumor nicht nachzuweisen, wenn auch andererseits nicht mit apodictischer Sicherheit auszuschliessen.

2. Die Knochentumoren sind in Folge ihres destruierenden Wachsthums als maligne zu betrachten. Ob man sie dann als maligne Adenome oder Adenocarcinome bezeichnen will, ist lediglich Sache der Namengebung oder Verständigung; wie oben schon erwähnt, wäre es praktischer, jedenfalls einen Unterschied zwischen unseren exquisit strumösen Neubildungen und anderen adenomatös gebauten Schilddrüsencarcinomen (Cylinderzellen-carcinomen), etwa durch den Zusatz colloides schon im Namen auszudrücken. Auf die interessante Frage über Functionen der Geschwülste, speciell maligner Tumoren, einzugehen, würde ausserhalb des Rahmens dieser Arbeit liegen; das meiste darüber Bekannte findet sich bei M. B. Schmidt und Albrecht. Wenn wir die Thatsache, dass gerade bei der Schilddrüse maligne Geschwülste oft noch scheinbar normale Secretion sich bewahren, und, wie die Jodprobe wahrscheinlich macht, sogar die specifischen Stoffe abzusondern vermögen, unserm Verständniss näher zu rücken versuchen, so fehlt allerdings bisher noch der sichere Boden der Thatsachen. Wenn jedoch die Annahme, für die allerdings ein gültiger Beweis noch nicht erbracht ist, dass der atypische Bau den morphologischen Ausdruck aufgehobener oder veränderter Function darstellt, erlaubt ist, so könnte man daran denken, dass Schilddrüsenumoren und ihre Metastasen auch unter veränderten localen Verhältnissen länger sich ihre Function zu erhalten vermögen, weil Schilddrüsengewebe, wie die Transplantationsversuche lehren, nicht an einen bestimmten Ort zur Ausübung seiner Function gebunden ist.

Ich glaube auch das immerhin auffällige Verhalten der

Pulsfrequenz in meinen beiden Fällen nicht übergehen zu dürfen, da die Möglichkeit nicht a priori von der Hand gewiesen werden kann, dass dieses Phänomen mit Resorption von Schilddrüsen-secreten in einer gewissen Beziehung stehen könnte. Sonstige Zeichen von Hyperthyreoidosis sind mir weder in meinen Fällen noch in der Literatur entgegengetreten.

Ich muss im Anschluss an die vorhin besprochene Schwierigkeit der histologischen Deutung zahlreicher Schilddrüsengeschwülste auf einen in zahlreichen Arbeiten nachweisbaren Gedankengang aufmerksam machen, nehmlich folgenden: Wir haben hier metastatische Tumoren der Schilddrüse in den Knochen, folglich muss in der Schilddrüse ein maligner Tumor sitzen; und dann wurde natürlich jedes Adenom für verdächtig angesehen, jeder etwas zweifelhafte Bau, der sich, wie erwähnt, so häufig findet, für Carcinom ausgegeben. Nach meinen Erfahrungen lassen sich in der Mehrzahl aller Schilddrüsen Erwachsener solche verdächtigen Stellen auffinden. Dies erschwert eine Sichtung der Literatur ungeheuer.

Auch Wölfler's Satz: „Wir werden unter den obwaltenden Schwierigkeiten alle jene Adenome, welche Metastasen hervor-rufen, als bösartige bezeichnen müssen; denn aus der Malignität der Metastasen müssen wir einen Rückschluss ziehen auf die Malignität der primären Geschwulst“ ist erst dann anwendbar, wenn der Nachweis geliefert ist, dass diese Metastasen von jenem Adenom ausgehen. Sehr lehrreich ist auch der umgekehrte Schluss von Heschl, der aus dem adenomatösen Charakter der Lungenmetastasen auch eine einfache adenomatöse Neubildung in der Struma annehmen zu dürfen glaubte, bis Wölfler in der selben ein typisches Carcinom nachwies.

Wenn ich hier kurz die Punkte wiederholen darf, durch die sich unsere Fälle nicht nur von den ächten Schilddrüsenkrebsen, sondern überhaupt von allen malignen Tumoren unterscheiden, so sind es folgende:

1. Ein primärer maligner Tumor ist in der Schilddrüse weder klinisch, noch histologisch nachweisbar geworden, obwohl im Falle I die frühesten auf den Wirbeltumor deutenden Er-scheinungen fast 3 Jahre, im Falle II über 4 Jahre zurückliegen

und bei dem langsamem Wachsthum wohl seit dem ersten Entstehen einige Zeit vergangen sein muss.

2. Weder die regionären Lymphdrüsen, noch die Lungen machen es wahrscheinlich, dass die Schilddrüse maligne Keime in den Körperkreislauf gesandt hat; denn dort siedeln diese sich erfahrungsgemäss zuerst an; speciell sind beide für die Entwicklung rein adenomatös gebauter Metastasen sehr empfänglich, ja wir sehen sogar, wie vorhin erwähnt, in ihnen Metastasen medullärer Carcinome wieder adenomatösen Bau annehmen.

Alle diese Bedenken lassen den Gedanken nicht von der Hand weisen, dass in der Schilddrüse überhaupt kein maligner Tumor vorhanden ist, sondern unsere Knochengeschwülste als maligne Tumoren primär im Knochen entstanden sein könnten. Da an dem Zusammenhang unserer Tumoren mit der Schilddrüse füglich nicht gezweifelt werden kann, müssten dann auf irgend welche Art in den Knochen gelangte Schilddrüsenzellen dort erst die Fähigkeit zu malignem Wachsthum erlangt haben. Gehen wir einmal von dieser Annahme aus, — inwieweit dies theoretisch denkbar ist, soll später erörtert werden —, und construiren wir uns einen derartigen Tumor, der durch maligne Entartung irgendwie in das Knochenmark gelangter Schilddrüsenzellen entstanden ist, so muss er wie eine primär myelogene Neubildung wachsen, er wird zuerst solitär sein, bei der Metastasirung zuerst in der Regel die benachbarten Lymphdrüsen oder die Lungen befallen; nach seiner Extirpation kann definitive Heilung erfolgen; es können aber auch locale Recidive entstehen. Die Schilddrüse wird, da in ihr ja kein maligner Tumor ist, sich völlig unbeteiligt zeigen und gutartig bleiben. Kurz dieser fingirte Tumor wird in allen Stücken unsere als Typus aufgestellten Solitärtumoren nachahmen.

Nicht ganz so gut stimmt diese Formel auf Fälle, wie sie uns hier vorliegen, da es sich nehmlich um je 2 Tumoren der Wirbelsäule handelt; doch sind immerhin beide Stellen benachbart und ein lymphogener Transport von Geschwulstsheilen von einer Stelle der Wirbelsäule nach der anderen sehr wohl denkbar; wenn man die Circulationsstörungen die unsere Tumoren im Rückenmarkscanal und der Wirbelsäule bedingt haben müssen, berücksichtigt, so neige ich zu der Annahme, dass der eine

Tumor als Metastase des anderen anzusehen ist, was auch durch die verschiedene Grösse im Falle I wahrscheinlich wird. Das Verhalten der Schilddrüse sowie ihrer Lymphdrüsen und der klinische Verlauf sichern ihnen jedenfalls eine grössere Verwandtschaft mit den typischen Solitärmetastasen als mit den Schilddrüsencarcinomen. Auffallend ist, dass auch Jäger auf das doppelte Befallensein der Wirbelsäule hinweist.

Es wird niemand verlangen, dass ich begründe, warum nun Schilddrüsengewebe im Knochen plötzlich maligne werden soll; das ist hier für uns vorläufig natürlich in dasselbe Dunkel gehüllt wie anderswo. Nach Ribbert's Ansicht würde ja schon allein das Losgelöstsein aus dem natürlichen Verbande bei günstigen Ernährungsbedingungen zur Geschwulstbildung genügen; nach der verbreiteteren Ansicht, dass noch ein unbekanntes Etwas eine gesteigerte Proliferationsfähigkeit der Zellen hervorrufen muss, kann das natürlich auf Schilddrüsenzellen im Knochen ebenso wirken, wie auf irgend welche anderen Körperzellen; in diesem Zusammenhange muss erwähnt werden, dass in der Anamnese unserer Tumoren sehr häufig ein locales Trauma auftritt und auch hierin eine Analogie zu myelogenen Knochen-tumoren gefunden werden kann. Mit der Erfahrung bei anderen Geschwülsten würde es auch übereinstimmen, dass die maligne Entartung fast stets nur an einer Stelle stattfindet und eine primäre Multiplicität zu den allergrössten Seltenheiten gehört, selbst wenn in den verschiedensten Knochen Schilddrüsenzellen vorhanden wären; dies würde dann die häufige Solitärnatur erklären; von ihnen kann dann selbstverständlich weitere Metastasirung ausgehen.

Würde somit zur Erklärung einer grossen Anzahl der Tumoren die Annahme eines secundären Malignewerdens in den Knochen gelangter Schilddrüsentheile besser als die Metastasirung einer primären malignen Geschwulst der Schilddrüse passen, so haben wir nun unsere Vorstellungen einer Kritik zu unterziehen, auf welche Weise Schilddrüsengewebe im Knochen auftreten kann.

Wie bei jedem Auftreten völlig heterologen Gewebes müssen wir auch hier die Vorgänge embryonaler Keimversprengung oder Gewebsverlagerung einer Besprechung unterziehen. Nach Ziegler

kann dieselbe auf 2 Arten stattfinden; entweder in dem in die Anlage des Organs Zellen eines anderen Organs in früher Embryonalzeit hineingelangen, oder aber so, dass erst späterhin bereits in Entwicklung begriffene oder ausgebildete Gewebe von ihrem Standpunkte verschoben werden. Letzteres kann nur zu relativ unbedeutenden Verlagerungen führen, ersteres jedoch zu den verschiedenartigsten heterotopen Gewebswucherungen Anlass geben. Doch haben alle auf embryonale Keimversprengung zurück geführten Fälle, auch sämmtliche von Cohnheim aufgeführten das eine gemeinsam, dass nur solche Gewebe sich in derartigen Geschwülsten vorfinden, die auch in der Nachbarschaft im Keime angelegt werden. Auch für die auf Keimversprengung beruhenden bindegewebigen und epithelialen Geschwülste scheint der Satz den Wilms für die Mischgeschwülste aufgestellt hat, anwendbar: „Die Mischgeschwülste stimmen in ihrem Bau immer mit den normalen Differenzierungsvorgängen der betreffenden Körperregion, in der sie entstehen oder aus der sie stammen, überein“. Zu der Zeit des Embryonallebens, in der wir von differenzierten Schilddrüsenzellen sprechen können, begegnet eine Verlagerung in Schädel- oder Extremitätenknochen kaum übersteigbaren Schwierigkeiten: Gewiss kennen wir Verlagerungen von Schilddrüsengewebe, auch von diesen ausgehende Tumoren; die Entwicklungsgeschichtlichen Arbeiten (Wölfler u. A.) haben gezeigt, dass dies in dem Weichtheilgebiete zwischen Schädelbasis und Aortenbogen geschehen kann; für unsere Tumoren jedoch können wir wohl eine derartige Genese ausschliessen, zumal wenn wir bedenken, dass in regellosem Auswahl bald Knochen des Primordialskelets, bald Deck- oder Belegknochen befallen sind. Ich musste, im Gegensatz zu früheren Autoren, die eine Keimversprengung ohne jede Discussion ausschliessen, darauf etwas eingehen, da der Befund des glattwandigen Sackes in unserem Falle II als wahrscheinlichste Deutung das Bestehen einer kleinen Spina bifida occulta annehmen lässt, die durch die benachbarte Tumorentwicklung zum Wachsen gebracht wurde. Mit dieser Missbildung könnte natürlich sehr leicht eine Verlagerung von Keimen fremder Organe vergesellschaftet sein; doch ist aus den angegebenen Gründen ein Hineingelangen von Schilddrüsenkeimen auszuschliessen. Umgekehrt könnte diese Miss-

bildung einen Locus minoris resistentiae für die Localisation des Tumors bedingen. Leider ist es überhaupt in Folge der durch den destruierenden Tumor gesetzten Veränderungen nicht mehr möglich, mit völliger Sicherheit diese Cyste zu deuten.

Ich darf hier vielleicht den interessanten Fall von Lubarsch erwähnen, der in den Kreuzbeinwirbeln ein Adenocarcinom auffand, das völlig an gleichartige Geschwülste des Darms erinnerte; ein Primärtumor fehlte völlig. Hier wäre durch den Canalis neurentericus eine Bahn für das Verständniss geöffnet, und auch Lubarsch nimmt wohl in diesem Sinne eine Keimversprengung an. Andererseits ist nicht undenkbar, dass hier ein Analogon zu unseren Schilddrüsen vorliegt und eine ähnliche Entstehungsmöglichkeit, wie sie für diese sogleich discutirt werden soll, vorhanden ist.

Wenn somit die Schilddrüsenzellen nicht durch abnorme Entwicklungsvorgänge in den Knochen gelangt sein können, so bleibt nur noch ein denkbarer Weg übrig, nehmlich eine Verschleppung durch den Säftestrom. Kommt das nun im Körper vor? Für die Zellen maligner Geschwülste muss eine derartige Verschleppung nicht nur theoretisch gefordert werden, sondern ist auch leicht an geeigneten Objecten zu demonstrieren, wir sehen Blut- und Lymphbahnen gefüllt mit Tumorzellen. Aber dieser Vorgang ist nicht specifisch für maligne Geschwülste, sondern die Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass auf geringfügige Veranlassung oder Erkrankungen alle möglichen Körperzellen, wie Leber-, Knochenmarks- und Placentazellen in den Kreislauf gelangen und dort in irgend welchen Capillaren festgehalten werden. Für die erwähnten Zellarten ist diese „Parenchymzellenembolie“ nachgewiesen, weil sie einerseits sehr zahlreich waren, andererseits die charakteristische Zellgestalt eine mikroskopische Diagnose gestattete; der theoretischen Vorstellung, dass auch alle möglichen anderen Parenchymzellen im Blute kreisen, ist jedenfalls ein zwingender Gegengrund nicht entgegenzusetzen; speciell würden für Schilddrüse und Nebenniere bei ihren nahen Beziehungen zum Gefäßssystem derartige Vorstellungen nur geringen Schwierigkeiten begegnen, wenn auch der Nachweis durch die wenig charakteristischen Gestalt der einzelnen Zelle nur schwer zu erlangen sein würde.

Können nun aber derartig verschleppte Zellen am Leben bleiben? Von den Zellen maligner Geschwülste wissen wir dies sicher. Sie wachsen und vermehren sich an ihrem neuen Standorte. Von den Parenchymzellenembolien wissen wir, dass Lubarsch Leberzellen nach 3 Wochen bis 1½ Monaten noch existenzfähig gefunden hat; sie zeigten keine Proliferation, sondern gingen später zu Grunde. Der Beweis, dass auch verpflanzte Zellen, — und ein principieller Unterschied braucht zwischen der Verschleppung durch den Säftestrom und der operativen Transplantation nicht angenommen werden —, auch in ihrem neuen Standpunkte am Leben bleiben können, liefern die Transplantationsergebnisse der letzten Jahre, Haut, Knochen, Cornea, Schilddrüse, Pankreas, Ovarien heilen ein, z. Th. sogar noch dem Körper ihre specifische Function darbietend. Dabei ist allerdings die Neubildung specifischer Zellen gering, sie scheinen einer Atrophie zu verfallen, Aschoff schreibt, die neugebildeten Zellen zeigten mit Ausnahme des Schilddrüsengewebes niemals den typischen Charakter des Muttergewebes". Neuerdings scheint auch Transplantation der Nebennieren gelungen. Der Beweis für die vicarirende Function, sowie die histologischen Verhältnisse sind noch nicht veröffentlicht. Bei der Schilddrüse ist durch genaue histologische Untersuchung festgestellt, dass die Neubildung in verpflanzten Drüsentrückchen von wenigen Zellen der Peripherie, die die besten Ernährungsbedingungen hat, ausgeht, während die centralen Partien der Nekrose verfallen. Diese Ergebnisse lassen es nicht als theoretisch unmöglich erscheinen, dass Zellen der Schilddrüse, durch die Blutbahn verschleppt, im Knochen den günstigen Nährbrüden finden, um einige Zeit am Leben zu bleiben. Genügte die Ribbert'sche Zellisolation unter günstigen Ernährungsbedingungen als Geschwulstätologie, so müsste und könnte jede dieser verschleppten Zellen einen malignen Tumor bilden. Die meisten Autoren nehmen nun an, dass zur Verlagerung noch ein zweites Moment hinzukommen muss, das uns noch rätselhaft nun auf die verschleppten Zellen ebenso, vielleicht sogar leichter, wirken und sie zur Geschwulstbildung veranlassen kann.

Zwei Punkte bedürfen bei dieser Ideenverbindung noch einer besonderen Berücksichtigung. Erstens scheint in allen Fällen,

die anatomisch untersucht sind, eine gewisse Veränderung der Schilddrüse vorhanden gewesen zu sein. Auch in unserem Falle, trotz fehlender klinischer oder anatomischer Vergrösserung, fand sich ein verkalktes Adenom und eine diffus interfolliculäre Wucherung im linken Lappen. Hierbei ist der Befund Manasses bemerkenswerth, dass in den kleinen Strumen der Nebennierenrinde mit Regelmässigkeit ein Einbruch von Zellen in die Venen stattfindet, diese also durch die Blutbahn verschleppt werden müssen. So ist es auch für die Schilddrüse nicht undenkbar, dass ein gewisser Grad von strumöser Entartung eine solche Zellverschleppung erleichtern kann; zudem könnten strumös wuchernde Zellen an und für sich schon eher als normale Schilddrüsenzellen zur malignen Degeneration disponirt sein; dafür spricht die Thatsache, dass die Carcinomentwicklung fast stets in präexistenten Strumen vor sich geht. Da nach Wölfler nun die Schilddrüsenadenome aus foetalen, unverbraucht liegen gebliebenem Zellmaterial entstehen, liesse sich diese Auffassung auch mit der Ansicht vereinigen, dass Geschwülste nur von embryonalen, undifferenzierten Zellen ausgehen können.

Zweitens bedarf der Punkt noch einer kurzen Besprechung, warum stets die Knochen von diesen Geschwülsten befallen sind. Um dies einer Erklärung näher zu rücken, könnte man fast wörtlich auf v. Recklinghausen's Ansichten über die regelmässige Localisation gewisser Prostatakrebs in den Knochen eingehen. Wenn für einzelne Geschwulstzellen der Bau der Knochenvenen und venösen Capillaren eine Ansiedlung begünstigt, wenn für Geschwulstzellen das Knochenmark einen besonders günstigen Nährboden abgibt, so kann dies für verschleppte Drüsen- und Adenomzellen ebenso der Fall sein. Ferner sei nur erinnert an den merkwürdigen Zusammenhang zwischen Schilddrüse und Knochenwachsthum, an eine gewisse Verwandtschaft, die Neusser und nach ihm Bamberger und Paltauf zwischen Knochenmark und einigen anderen Organen — unter ihnen die Schilddrüse — annehmen. Auch Schilddrüsencarcinome scheinen mit Vorliebe in die Knochen zu metastasiren.

Der einzige Fall, in dem eventuell eine maligne Enartung von Schilddrüsenzellen in anderen Organen als dem Knochen vorliegt, ist die von Kelly beschriebene, als primärer Nieren-

tumor extirperte Geschwulst, die in die Vena cava eingebrochen war und zu Leber- und kleinen Lungenmetastasen geführt hatte; die Schilddrüse zeigte das Bild des diffusen interfolliculären Adenoms; trotzdem bezeichnet der Verfasser seinen Fall als Adenocarcinom der Schilddrüse mit Metastasen; daher soll dieser Fall nur mit grösstem Vorbehalt hier angeführt werden.

Es bleibt nun noch übrig, in den übrigen Gebieten der Geschwulstlehre zu suchen, ob nicht etwa noch Analoga zu unsren Tumoren vorkommen.

Dabei muss ich vorausschicken, dass auch Pick, ausgehend von den gleich zu besprechenden Knochentumoren mit hypernephroidem Bau ebenfalls für unsere schilddrüsenartigen Knochen-geschwülste eine ähnliche Ansicht vertritt, wie ich sie in Vor-stehendem als möglich ausgeführt habe.

Gegen die Auffassung gewisser Nierengeschwülste als Hypernephrome ist verschiedenfach mit der Begründung Front gemacht, dass dieselben Tumoren, sogar mit demselben Glykogen- und Fettreichtum der Zellen, sich auch primär im Knochen entwickeln können, daher wohl von einem beiden gemeinsamen Bestandtheil, dem Endothel abzuleiten wären (Driessen u. A.). Von anderen (von Hansemann) ist dann versucht worden, für diese Angiosarkome einen von ächten Hypernephromen verschiedenen Bau nachzuweisen; die Unterschiede sind jedoch so fein, dass man wohl häufig in Verlegenheit sein wird, ob die eine oder andere Gattung vorliegt. Pick tritt nun dem entgegen mit der Behauptung, dass solche Knochentumoren aus maligner Entartung verschleppten Nebennierenparenchym entstünden, genau wie ich dies vorhin für die Schilddrüse als möglich darzustellen versuchte. Auffallend ist gewiss die Thatsache, dass trotz des ubiquitären Vorkommens des Endothels derartige Tumoren nur in Nebenniere, Niere und Knochen beobachtet sind. Es seien diese Thatsachen erwähnt ohne Stellungnahme, da ich über eigene Beobachtungen nicht verfüge. Vielleicht, dass auch hier einmal eine chemische und functionelle Diagnostik zum Ziele führt.

Sehr merkwürdige Beobachtungen sind auch bei gewissen Blasenmolen und Chorioneipitheliomen gemacht worden, die von Pick ebenfalls in obigem Sinne verwortheit werden. Wie erstens

feststeht, können Zotten von Blasenmolen oder auch normalen Placenten embolisch verschleppt werden (Weit, Pick), diese scheinen in den meisten Fällen zu Grunde zu gehen oder zeigen beschränktes Wachsthum; derartige Geschwülste sind von den Scheidenvenen ausgehend gefunden, entfernt und damit geheilt worden; hierbei fehlte ein primärer, zum mindesten ein destruierender Tumor, da die Frau gesund blieb und spätere Gravidität normal beendet wurde (Pick, Schlagenhauser). Zweitens beweist ein Fall von Schmorl, dass eine derartig Scheidengeschwulst 18 Wochen nach einer normalen Entbindung bemerkt, in  $\frac{1}{2}$  Jahr mit Lungen-, Leber-, Nieren- und Darmmetastasen zum Exitus führte, während Uterus Tuben und Ovarien ohne jede Geschwulst oder pathologischen Processe befunden wurden. Alle Geschwülste zeigten den „typischen Bau syncytialer Tumoren“. Analoge Fälle sind noch öfters beobachtet und von Pick zusammengestellt.<sup>1)</sup> Wenn man hier nicht, wie allerdings auch in den Discussionen vertreten ist, an eine Selbstausstossung einer malignen Geschwulst im Uterus glaubt, so muss man annehmen, dass mit der Blutbahn verschleppte Zellen an ihrem neuen Standorte maligne geworden sind und von hier aus zu allgemeiner Metastasirung geführt haben. Dieser Auffassung sollen sich, wie Pick bemerkt, Schmorl und Marchand schliesslich angeschlossen haben.

Allen drei Zellgattungen, dem Chorioneipithel, den Nebennieren- und Schilddrüsenzellen, ist gemeinsam die nahe Beziehung zu dem Blutgefäßsystem; für Nebennieren und Placentarzellen ist die Verschleppung erwiesen; die Schilddrüse und die Nebenniere haben oft hervorgehobene Aehnlichkeiten; beide sind Blutgefäßdrüsen, entarten leicht strumös und sind transplantirbar.

Eine gewisse Analogie sieht Pick auch in Pfannenstiel's Beobachtung, indem nach Exstirpation eines scheinbar benignen Ovarialkystoms sich ohne locales Recidiv ein Adenom in der Laparotomienarbe entwickelte, das plötzlich anfing, maligne zu wuchern. Natürlich ist hier die Möglichkeit nicht auszu-

<sup>1)</sup> Ein weiterer hierher gehöriger Fall ist neuerdings von Peters, Centralblatt für Gynäkologie 1902 No. 29: „Zur Lehre vom primären Chorioneipitheliom der Scheide nebst einem Fall von Recidiv nach Exstirpation des Scheidenknotens.“ veröffentlicht.

schliessen, dass in dem exstirpirten Tumor schon maligne Stellen waren, die der Bauchwunde implantirt wurden; andererseits können aber auch implantirte Zellen des gutartigen Adenoms an ihrem neuen Standorte maligne geworden sein.

Nur mit grösstem Vorbehalt sei noch eine Beobachtung von C. Maier erwähnt; hier hatte sich bei einer 20jährigen Frau genau an der Stelle eines Traumas nach einem Jahre eine Austreibung der Ulna entwickelt, die auf einem myelogenen, zweifellosen Plattepithel beruhte; da drei Jahre nach der Resection die Patientin völlig gesund war, ist eine Metastase wohl auszuschliessen. Verfasserin entscheidet nicht zwischen den Möglichkeiten einer embryonalen Anlageanomalie oder maligner Entartung von Epidermiszellen, die durch das Trauma in den Knochen verschleppt sind.

Es bleibt diese Idee der secundären Malignität verschleppter Drüsen- oder Adenomzellen, — wie ich noch einmal ausdrücklich hervorheben will —, nur eine Möglichkeit der Erklärung, die jedoch vor anderen Versuchen das Eine voraus hat, dass sich ihr viele Thatsachen zwangloser einfügen. Betonen möchte ich noch, dass dabei nirgends eine Verletzung biologischer Gesetze, soweit sie uns bekannt sind, vorliegt. Genaue Analyse späterer gleicher oder analoger Fälle könnte diese Idee wahrscheinlicher machen, ein lückenloser Beweis würde wohl erst zu führen sein, wenn es der zukünftige Pathologe in der Hand hat, Zellen willkürlich mit malignen Eigenschaften auszustatten. Bis dahin müssen wir uns mit der Discussion der Möglichkeit bescheiden und die Thatsachen damit vergleichen.

Am Ende dieser Ausführungen möchte ich meinem hoch verehrten Chef und Lehrer, Herrn Geheimrath Arnold, für das rege Interesse, Herrn Professor Gottlieb, in dessen Institut ich die chemischen Untersuchungen ausführen konnte, sowie Herrn Dr. Jacoby für die gütige Unterstützung meinen aufrichtigsten Dank aussprechen.

#### Literatur.

- Albrecht: Ueber physiologische Functionen von Tumoren. Münch. med. Wochenschrift 1902. No. 27 u. 28.  
Aschoff, in Lubarsch-Ostertag's Ergebnissen V, 1898. S. 75.

- Bamberger-Paltauf: Ein Fall von osteoplastischem Prostatacarcinom. Wiener klin. Wochenschrift 1899. No. 44.
- Baumann: Ueber das normale Vorkommen von Jod im Thierkörper. Zeitschrift für physiol. Chemie XXI. S. 319 u. 481. 1895.
- Derselbe: Ueber den Jodgehalt der Schilddrüse von Menschen und Thieren. Ebenda XXII S. 1. 1896.
- Becker: Versammlung der Naturforscher und Aerzte. Aachen 1900. Section für Chirurgie.
- Bontsch: Ueber das Vorkommen von Metastasen bei gutartigen Kröpfen. Inaug.-Diss. Freiburg 1893.
- Braun: Beiträge zur Anatomie der Struma maligna. Arch. f. klin. Chir. Bd. 26 u. 28.
- Cohnheim: Einfacher Gallertkropf mit Metastasen. Dieses Arch. Bd. 68. 1876.
- Driessen: Untersuchungen über glykogenreiche Endotheliome. Ziegler's Beiträge XII S. 65.
- Eberth: Zur Kenntniss des Epithelioms der Schilddrüse. Dieses Arch. Bd. 55.
- v. Eiselsberg: Ueber Knochenmetastasen des Schilddrüsenkrebses. Arch. f. klin. Chir. 56.
- Derselbe: Die Krankheiten der Schilddrüse. Deutsche Chirurgie. Lief. 38. 1901.
- Elschnigg: Augenmuskellähmung durch Geschwulstmetastase. Wiener klin. Wochenschrift 1898. No. 5.
- Engelmann: Alveolärer Tumor mit colloider Degeneration. Inaug.-Diss. Berlin 1871.
- Erbslöh: 5 Fälle von osteoplastischem Carcinom. Dieses Arch. 163.
- Ewald: Ueber den Jodgehalt des Adenocarcinoms der Schilddrüse und seiner Metastasen. Wiener klin. W. 1896 No. 11.
- Fabris: Referat Centralblatt f. Pathologie XII S. 327.
- Feurer: Paradoxe Strumametastase. Festschrift f. Kocher 1891.
- Gatti: La lecithina nelle strume renali di Grawitz. Giornale della R. Accad. d. Med. di Torino 1897.
- Geissler: Beitrag zur Frage des primären Knochencarcinoms. Arch. f. klin. Chir. 45. S. 704.
- Göbel: Ueber eine Geschwulst von schilddrüsenartigem Bau im Femur. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 47. 1898.
- Gottschalk: Ueber das Folliculoma malignum ovarii. Berliner klin. W. 1902 No. 26.
- Gussenbauer: Verhandl. d. Chir.-Congresses 1893.
- v. Hansemann: Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. II. Aufl. Berlin 1902.
- Derselbe: Ueber Nierengeschwülste. Zeitschr. f. klin. Med. 44. 1901.
- Harmer: Schilddrüsenmetastase in der Nasenhöhle. Wiener klin. W. 1899. No. 23.

- Helferich: Deutsche med. Wochenschr. 1890. S. 1115.
- Heschl, cit. nach Wölfler: Arch. f. klin. Chir. 29, S. 759.
- Hinterstoesser: Beitrag zur Lehre vom Schilddrüsenkrebs. Festschrift für Billroth. 1892.
- v. Hofmann: Vier Fälle von Strumametastasen im Knochen. Wiener klin. Wochenschr. 1897.
- Honsell: Ueber gutartige, metastasirende Strumen. Beitr. z. klin. Chir. Bd. 24. 1899.
- Jaeger: Ueber Strumametastasen. Beitr. z. klin. Chir. 1897.
- Kaufmann: Die Struma maligna. D. Zeitschr. f. Chir. XI. u. XIV.
- Kelly: Ueber Hypernephrome der Niere. Ziegler's Beiträge Bd. 23; S. 280. Fall IX, S. 304.
- Litten: Berliner klin. Wochenschrift 1889. S. 1094. Discussion im Verein für innere Medicin.
- Lubarsch: Lubarsch-Ostertag's Ergebnisse I, 2. Hyperplasie und Geschwülste. S. 443, 507, 526 dieses Archiv 35.
- Maier, C.: Primäres, myelogenes Plattenepithelcarcinom der Ulna. Beitr. z. klin. Chir. 26. S. 553. 1900.
- Manasse: Ueber die hyperplastischen Tumoren der Nebennieren. Dieses Archiv 133.
- Metzner: Struma mit multiplen Knochenmetastasen. Inaug.-Diss. Marburg 1894.
- Meyer, E.: Ueber das maligne Adenom der Schilddrüse. Arch. f. Laryngologie Bd. V. 1896.
- Middendorpf: Zur Kenntniss der Knochenmetastasen bei Schilddrüsentumoren. Arch. f. klin. Chir. 48. 1894.
- Müller: Jenaische Zeitschr. f. Medicin u. Naturw. Bd. VI. 1871.
- Neumann: Ein Fall von metastatisirender Kropfgeschwulst. Arch. f. klin. Chir. Bd. 23. 1879.
- Neusser: Klinisch-hämatologische Mittheilungen. Wiener klin. Woch. 1892. No. 3 u. 4.
- Oderfeld-Steinhaus: Zur Casuistik der Knochenmetastasen von normalem Schilddrüsengewebe. Centralbl. für Pathologie XII. S. 209.
- Oswald: Ueber den Judgehalt der Schilddrüse. Zeitschr. f. physiolog. Chemie 23. S. 265.
- Derselbe: Die Eiweisskörper der Schilddrüse. Ebenda 27. S. 14.
- Derselbe: Function der Schilddrüse. Münch. med. Woch. 1899. S. 1074.
- Paltauf: Zur Kenntniss der Schilddrüsentumoren im Innern des Kehlkopfes und der Luftröhre. Ziegler's Beitr. XI. S. 71.
- Pfannenstiel: Zeitschrift f. Geburtshilfe u. Gyn. 28. S. 361.
- Pick: Die Marchand'schen Nebennieren und ihre Neoplasmen. Arch. f. Gynäkologie Bd. 64 (S. 746 Aum.).
- Derselbe: Von der gut- und bösartig metastirenden Blasenmole. Berl. klin. Wochenschrift 1897. S. 1069 u. 1097.

- Derselbe: Berliner Med. Gesellschaft. 23. April 1902 u. 11. Juni 1902.  
Discussion.
- v. Recklinghausen: Bemerkungen zu dem Aufsatze des Herrn Cohnheim u. s. w. Dieses Archiv Bd. 70, S. 153.
- Derselbe: Ostitis fibrosa, Osteomalacie und osteoplastische Carcinome. Festschrift d. Assistenten zu Virchow's 71. Geburtstag.
- Riedel: Verhandl. des Chirurgengresses 1893.
- Rose: Die chirurgische Behandlung der carcinomatösen Struma. Arch. f. klin. Chir. Bd. 23.
- Runge: Tumor des Atlas u. Epistropheus bei einer Schwangeren. Dieses Arch. Bd. 66. 1876.
- Schlagenhauser: 2 Fälle von Tumoren des Choronepithels. Wiener klin. Woch. 1899. S. 486.
- Schmidt: M. B.: Ueber Secretionsvorgänge in Krebsen der Schilddrüse u. d. Leber und ihren Metastasen. Dieses Archiv Bd. 148. S. 43.
- Schmorl siehe Pick, Arch. f. Gyn. Bd. 64 (S. 746 Anm.).
- Veit, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 44. 1901.
- Virchow: Die krankhaften Geschwülste.
- Derselbe: Cellularpathologie.
- Wilms: Mischgeschwülste III. S. 253.
- Wölfler: Ueber die Entwicklung und den Bau der Schilddrüse. Berlin 1880, Reimer.
- Derselbe: Ueber die Entwicklung und den Bau des Kropfes. Archiv f. klin. Chir. 29. 1883.
- Zahn: Dieses Archiv Bd. 115 u. 117.
- Ziegler: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie IX, 1898.

---

## XVIII.

### Ueber den physiologischen Jodgehalt der Zelle.

Aus dem Krankenhouse der isr. Gemeinde in Budapest.

Von

Dr. J. Justus,  
Ordinarius für Hautkrankheiten.  
(Hierzu Taf. VI.)

---

In zwei Vorträgen, gehalten im Jahre 1901 in der königlichen Gesellschaft der Aerzte in Budapest<sup>1</sup> und auf dem Congresse der deutschen dermatologischen Gesellschaft in Breslau<sup>2</sup>, erwähnte ich die Momente, die mich zur Beschäftigung mit