

XX.

Hyalinähnliche collagene Kugeln als Produkte epithelialer Zellen in malignen Strumen.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bern.)

Von

Dr. med. Rahel Zipkin

z. Z. II. Assistenten am Pathologischen Institut.

(Hierzu Tafel XIII).

Die Veranlassung zu dieser Arbeit gaben drei Fälle von Struma maligna epithelialer Natur.

Es handelt sich hier um eigentümliche kuglige und zum Teil bandartige Gebilde, welche die Färbereaktion des Bindegewebes geben, auch mit dem Bindegewebe und Gefäßen in Zusammenhang stehen, von denen ich aber glaube mit Bestimmtheit nachweisen zu können, daß dieselben ganz oder fast ganz von den epithelialen Zellen des Tumors gebildet werden. Diese Tatsache widerspricht also den bisherigen Ansichten, nach denen die Epithelzellen vom Bindegewebe scharf getrennt sind.

Ich schildere diese Fälle voneinander getrennt.

I. Fall.

Rothen, Rudolf Benedikt, 65 Jahr alt, aus Guggisberg.

Aus der mir gütigst von der medizinischen Klinik des Herrn Prof. Dr. Sahli überlassenen Krankengeschichte erfahren wir, daß Patient mit 26 Jahren ein Nervenfieber, mit 55 Jahren eine Pneumonie durchgemacht hat; sonst war er stets gesund. Auch keine hereditäre Belastung namentlich seitens der Brustorgane. Ende August 1895 erkrankte Patient mit immer zunehmendem Husten und Atembeschwerden, so daß er das Bett hüten mußte. Gleichzeitig bildete sich ein Pruritus senilis aus. Schon letzten Winter hustete Patient. Ende Mai verschlimmerte sich der Zustand, so daß er im Bette während vier Wochen blieb.

Am 1. November 1895 trat Patient ins Spital ein.

Auszug aus dem am 5. November 1895 aufgenommenen Status:

Mäßige Abmagerung des Körpers. Subjektives Schwächegefühl. Keine Schmerzen. Atmung kurz, regelmäßig, bei Rückenlage auf beiden Seiten gleich. Temperatur 36,4, Puls 100, von normaler Spannung und guter Beschaffenheit.

Haut: Farbe normal, mit zahlreichen Kratzeffekten.

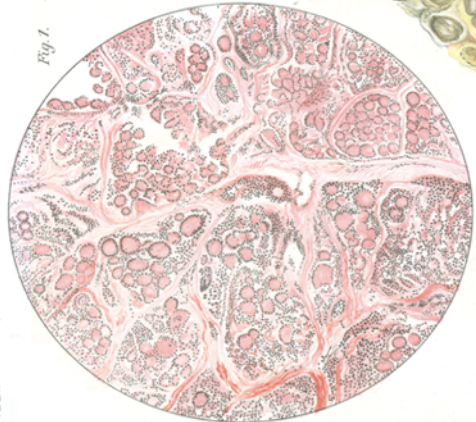


Fig. 1.

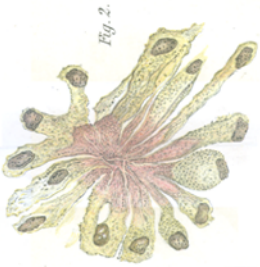


Fig. 2.

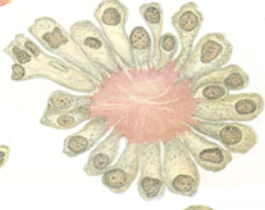


Fig. 3.

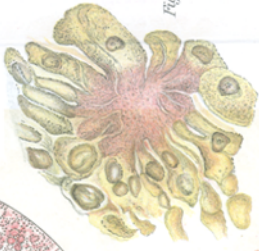


Fig. 4.

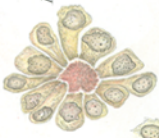


Fig. 5.

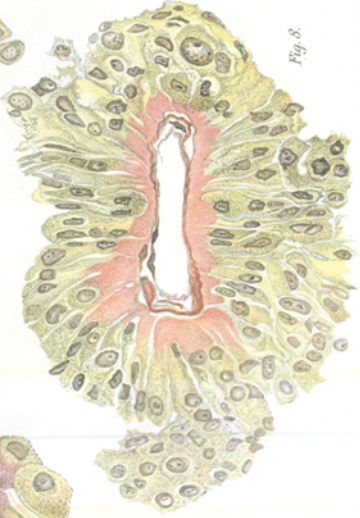


Fig. 6.

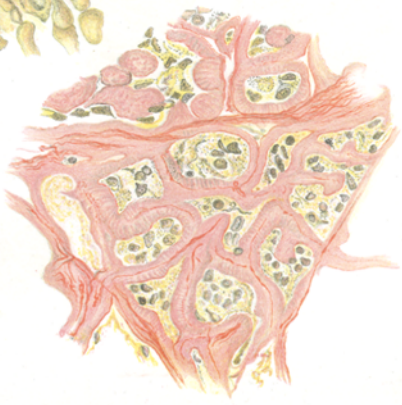


Fig. 7.

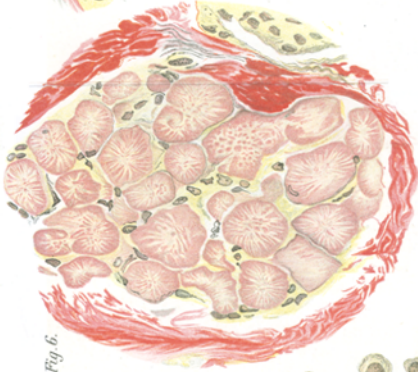


Fig. 8.

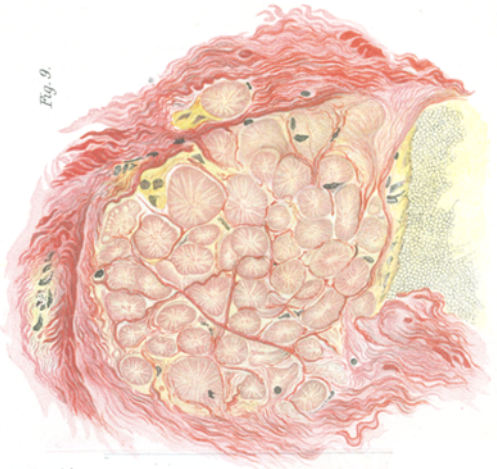


Fig. 9.

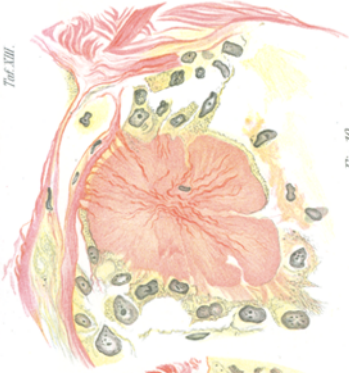


Fig. 10.

Hals. Ziemlich große Struma mit durchzufühlenden Verkalkungen. Die Hautvenen ziemlich stark erweitert.

Thorax. Der quere Durchmesser vermehrt. Auf dem Manubrium sterni einige Venen erweitert. Schachtelton im mäßigen Grade vorne. Etwas tympanitischer Ton rechts. Verlängertes Exspirium in den unteren Partien.

Abdomen von normaler Form.

Leberrand tief fühlbar, ziemlich druckempfindlich. Milz nicht vergrößert. Sputum mit wenig Schleim und einigen schlecht geballten grünen Teilen. Keine Tuberkelbazillen, keine Tumorbestandteile.

Am 3. und 4. November von Herrn Professor Sahli vorgenommene zwei Punktionen rechts hinten und auf der rechten Lateralfäche gaben nur hämorrhagische Flüssigkeit.

Am 8. November Sputa ohne Tumorzellen.

12. November: Dyspnoe nimmt zu.

14. November: Patient liegt fast immer auf der linken Seite in Zwangslage. Dyspnoe stärker. Dämpfungsgrenzen kaum verändert.

15. November: Dämpfung rechts vorne etwas höher.

16. November: Im Sputum nichts von Tumorzellen.

17. November: Dyspnoe viel stärker; Patient sieht sehr schlecht aus. Klanglose mittelblasige Rasselgeräusche links hinten unten.

18. November: Dämpfung rechts hinten bis ganz oben, aber die oberen Teile sind nur relativ gedämpft. Vorne ist die Dämpfung an der dritten Rippe; Dyspnoe hochgradig, Zwangslage. Links hinten unten viele klanglose mittelblasige Rasselgeräusche. Auf der Seite und vorne unten auch keine Dämpfung. Punktion auf der rechten Seite, denn hinten hat die Probepunktion eine sehr dicke Wand nachgewiesen. Druck vorher 12 cm Wasser, nachher 8 cm Wasser. Es wird entleert ein Liter sehr stark hämorrhagischer Flüssigkeit. Fast gar keine Besserung nach der Punktion; sehr starke Dyspnoe. Die Dämpfung rechts abgenommen, vorne an der fünften Rippe, hinten am fünften Brustwirbel. In der Flüssigkeit keine Tumorbestandteile, nur Blut.

19. November: Nach der Punktion nur eine ganz unbedeutende Erleichterung; starke Dyspnoe, Zwangslage. Patient sieht sehr schlecht aus. Exitus um 5^h abends.

Die am 20. November 1895 2^h nachmittags ausgeführte Sektion ergab folgendes: Struma maligna mit Metastasen in der Pleura, den Lungen, im Zwerchfell und den rechten Bronchialdrüsen; ferner linksseitige Pleuritis und Hämatothorax.

Auszug aus dem Protokoll.

In der Haut ziemlich viele Blutungen. Die linke sehr stark vergrößerte Thyroidea ist fast ganz von einem ovalen, ziemlich festen, scharf abgekapselten 10:6:5 cm großen Knoten eingenommen. Derselbe ist gegen den Isthmus zu scharf abgesetzt und hier geht von dem Schilddrüsengewebe nur noch eine dünne Lage auf denselben über. Auch an

anderen Stellen ist kein Rest von Schilddrüsengewebe sichtbar. Der Knoten zeigt nur noch angedeuteten lappigen Bau, sowie eine grau-weiße feinkörnige Schnittfläche, von der einige kleine weiße Bröckel abstreifbar sind. Die rechte Thyroidea ist normal.

Die rechte Lunge stark nach oben und gegen die Mittellinie verdrängt, so daß die untere Hälfte der Pleurahöhle frei ist, von $2\frac{1}{2}$ l einer stark roten, in den tieferen Schichten stark getrübbten Flüssigkeit ausgefüllt. Die Pleura parietalis überall mit zahlreichen Geschwulstknoten, besonders neben der Wirbelsäule und im oberen Teil des vorderen Mediastinums. Sie sind sehr weich, weißlich, hie und da im Zentrum nekrotisch. In der Pleura pulmonalis die gleichen Knoten, zum Teil nekrotisch erweicht, ferner auch in der Lunge selbst. In der linken Pleurahöhle 400 ccm von rotem trübem Exsudat mit zahlreichen Fibrinflocken und die Pleura mit dickem Fibrin belegt. In der Pleura besonders neben der Wirbelsäule zahlreiche Geschwulstknoten. Das gleiche in der Pleura pulmonalis. Bronchialdrüsen, besonders rechts, in Geschwulstmassen umgewandelt. Ebenso sitzen dem Zwerchfell zahlreiche solche Geschwulstmassen auf. Im Herzbeutel 20 ccm leicht rötlich gefärbte, etwas trübe Flüssigkeit. Das Herz etwas kurz, ziemlich breit. Spitze abgerundet. Konsistenz links herabgesetzt. Klappen normal. Muskulatur von verminderter Transparenz. Die Abdominalorgane bieten außer mäßiger Stauung in Leber und Milz und geringen Atheroms der Aorta nichts Besonderes dar. Schädel und Gehirn zeigen ebenfalls nichts Besonderes.

Genauer untersucht wurde nur die Struma selbst, da die Metastasen infolge eines Mißverständnisses nicht konserviert wurden.

Mikroskopische Zusammensetzung der Struma.

Der Tumor ist bei Betrachtung mit der Lupe von einer $\frac{1}{4}$ —4 mm dicken, bindegewebigen, gut vascularisierten Kapsel umgeben. An einzelnen Stellen enthält die letztere einige Fettläppchen neben meist sehr stark komprimierten Schilddrüsenlobuli. An einer Stelle findet man in der Kapsel einen 3 mm langen, überall durch Bindegewebe abgekapselten Tumorknoten von der gleichen Zusammensetzung wie der Haupttumor. Er zeigt einen lobulären Bau. An der Peripherie, dicht unter der Kapsel, ist die Abgrenzung in einzelne Lobuli scharf, was sich gegen das Zentrum zu immer mehr und mehr verwischt. Die scharf begrenzten Lobuli haben einen Durchmesser von $\frac{1}{2}$ —5 mm und sind von unregelmäßiger Form. Rundliche Läppchen wechseln mit länglichen und polyedrischen ohne bestimmte Anordnung ab. Die sie trennenden bindegewebigen Septa sind meistens sehr schmal, nur selten erreichen sie eine Dicke von 1—2 mm. Die dickeren Septa enthalten stellenweise reichliche, ziemlich dicht angeordnete dickwandige Blutgefäße. In solchen Septen finden sich hie und da Fettzellen in geringerer Zahl. Von den Septen erstrecken sich ins Innere der Läppchen schmale Fortsätze, die dort mehr oder weniger vollständig einzelne bald längliche, bald rundliche Alveolen von $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ mm Durchmesser abgrenzen.

Die Kapsel besteht aus einem ziemlich kompakten, kernarmen Bindegewebe mit vereinzelt Bläschen, die mit mehr oder weniger abgeplatteten Zellen ausgekleidet und mit Colloid gefüllt sind. In dem letzteren läßt sich eine homogene periphere Zone von einem strahligen Zentrum unterscheiden. Colloid, mit darin eingeschlossenen nach van Gieson sich rot färbenden kokkengroßen Körperchen, liegt ebenfalls in den Spalten zwischen den Bindegewebsfibrillen. Hier finden sich auch schmale Stränge aus einer bis zwei bis drei Reihen von polyedrischen, ziemlich großen Zellen mit rundlichem oder rundlichovalem, hellem, bläschenförmigen Kern. Stellenweise sind sie so reichlich, daß dadurch die Bindegewebsfibrillen sehr stark auseinandergedrängt werden und das Bindegewebe hier mehr aufgefaserter erscheint. Ferner Tumorgewebe von bereits oben erwähntem alveolärem Bau: in den Alveolen die gleichen Zellen, wie sie unten genauer beschrieben sind. Um die Blutgefäße sind Herde von Lymphocyten. Ferner sind einige Durchschnitte von Nerven in der Kapsel zu sehen. In der eigentlichen Geschwulst sieht man bei der Färbung nach v. Gieson mit bloßem Auge zahlreiche rote Linien, welche an einzelnen, manchmal dicht zusammengelegten Knotenpunkten zusammenstrahlen. Die Knotenpunkte, von zackig sternförmiger Form, haben einen Durchmesser von $1-1\frac{1}{2}$ mm, oder sie sind 3—4 mm lang, bis 2 mm breit. Bei der Betrachtung mit der Lupe (16fache Vergrößerung) sieht man zahlreiche feine rote Linien von verschiedener Intensität der Farbe von diesen Knotenpunkten ausstrahlen, welche zu einem Netz sich vereinigen, dessen Maschen sehr verschiedene Dimensionen haben. An ziemlich ausgedehnten Stellen sind sie rundlich, oval oder mehr in die Länge gestreckt und haben durchschnittlich einen Durchmesser von 0,2 mm, öfters die doppelte und dreifache Länge. An anderen Stellen dagegen haben sie einen Durchmesser von 0,1 oder 0,05 mm. Überall sind die Septa von dem Inhalt der Alveolen scharf getrennt. Die Septa bestehen aus Bindegewebe mit straffen, geradlinigen Fibrillen. In den breiteren ist nur hie und da ein Gefäß sichtbar. Die schmäleren lassen dagegen häufiger ein zentrales Lumen erkennen, das von Endothel ausgekleidet ist; nach außen schließt sich daran eine bald dunkelrote, bald blaßrote schmale Adventitia. Die Lumina der feineren Septen haben fast niemals runde oder ovale Form, sondern stellen meistens lange schmale Spalten dar, welche sich manchmal auf 1 mm Länge und mehr verfolgen lassen. Die Gefäßlumina sind also nicht Kanäle mit rundem Querschnitt, sondern in der Fläche sehr ausgedehnte schmale Spalten.

Was nun den Inhalt der Alveolen anlangt (s. Fig. 1, Taf. XIII), so findet man in manchen Alveolen nur Zellen, in anderen dagegen neben den Zellen die schon erwähnten hyalinen kugligen Gebilde, meist von gleicher Farbe wie das Stroma, und in wieder anderen Alveolen nur solche Kugeln. Ich schildere zunächst die Zellen und zwar in den Alveolen, in denen sich keine Kugeln finden.

In den kleinsten dieser Alveolen finden sich eigentlich keine deutlich abgegrenzten Zellen, sondern nur Haufen und Klumpen von körnigem Protoplasma mit etwa 10—20 eingelagerten Kernen, die ziemlich gleichmäßig verteilt sind. Je größer aber die Alveolen sind, um so deutlicher sind die Zellen voneinander getrennt. Dieselben haben ein granuliertes Protoplasma und einen großen, bläschenförmigen runden oder ovalen Kern. Ihr Durchmesser beträgt ungefähr 0,02 mm. Die Form ist eine sehr unregelmäßige, im großen und ganzen sind sie polyedrisch. Doch sind vielfach ihre Seitenflächen konvex oder konkav und hie und da ist ihre Oberfläche etwas zackig, wie angefressen. Die den Stromabalken dicht anliegenden Zellen sind häufig von länglicher Form, fast zylindrisch und sitzen auch senkrecht den Balken auf. Diese Zellen liegen nun in manchen Alveolen sehr dicht zusammen, so daß sie mit ihren dunklen Grenzlinien durchaus den Eindruck von epithelialen Zellen machen. Gewöhnlich aber sind sie sehr locker angeordnet. Die Zellen liegen entweder wirklich ganz vereinzelt oder in Gruppen zusammen. Die Gruppen selbst sind zum Teil von sehr unregelmäßiger Gestalt und ebenso natürlich auch die Spalten zwischen denselben, so daß man annehmen kann, daß die Spalten durch Schrumpfung der Zellkörper bei der Erhärtung entstanden sein können. Hie und da sind die Spalten etwas regelmäßiger geformt und in einigen wenigen Alveolen dringen sogar von den Septen aus feinere Fortsätze mit zentralen Gefäßen in die Spalten ein, so zerfällt dasjenige, was bei schwacher Vergrößerung als ungeordnete Zellhaufen erscheint, bei starker Vergrößerung in Zellstränge und Nester, welche durchaus die Form von Krebszellnestern nachahmen. Diese Stellen des Tumors haben also durchaus krebsigen Bau und weichen von den Krebsen anderer Organe nur dadurch ab, daß manche Stromabalken fast vollkommen von den spaltförmigen Gefäßlumina eingenommen sind.

Ich komme nunmehr genauer auf die schon erwähnten eigentümlichen kugligen Gebilde zu sprechen und zunächst auf ihre topographische Anordnung. Es finden sich Alveolen, wo die Kugeln zwischen reichlichen Tumorzellen liegen und von den nächst gelegenen Zellen ringförmig um-

geben sind, ferner solche Alveolen, wo zwischen den Kugeln nur schmale Spalten sich finden, in denen längliche sowie komprimierte Zellen eingeschlossen sind, oder in wieder anderen Alveolen finden sich nur Kugeln, die so dicht gelegen sind, daß sie sich fast berühren, ohne zwischengelagerte Elemente, und ferner gibt es Alveolen, wo die Kugeln zusammengefloßen sind zu einer größeren homogenen Masse, deren Peripherie gemäß ihrer Entstehung aus einzelnen flachen Kreisabschnitten besteht. Ferner ist noch zu erwähnen, daß spärliche Kugeln, sowohl frei, wie solche mit Zellbelag sich noch in den Blutgefäßen der Kapsel finden.

Die Alveolen, welche neben den Kugeln noch reichliche Tumorzellen enthalten, sind in der Regel nicht vollständig solide von ihrem Inhalt ausgefüllt, sondern sind locker gebaut. An der Peripherie findet sich eine verschieden breite Lage von Geschwulstzellen und zwar vorwiegend solche mit körnigem Protoplasma. Sie besteht bald aus 1—2—3 Schichten von Zellen. Der große zentrale Teil der Alveole wird von den Kugeln eingenommen, die an ihrer Oberfläche einen Besatz von länglichen, radiär gestellten Zellen haben und zwischen diesen finden sich Spalten, teils leer, teils hie und da noch losgelöste Zellen enthaltend, oder auch durchzogen von Zellreihen, welche mit dem peripheren Wandbelag zusammenhängen.

Gehen wir zur genaueren Schilderung der Kugeln über. Kugeln und umgebender Zellring differenzieren sich am besten bei der Färbung nach van Gieson. Die folgende Beschreibung bezieht sich zunächst nur auf solche Präparate. Das Verhalten gegenüber anderen Färbungen werde ich später besprechen.

In den Stadien, die ich als jugendliche (s. Fig. 4, Taf. XIII) ansehe, sind die Kugeln kräftig rosarot gefärbt und umgeben von einem Kranz von meist langen zylindrischen, radiär gestellten Zellen, die durch ihre gelbe Farbe sich abheben. Diese Kugeln samt Zellring haben einen schwankenden Durchmesser von 0,05—0,15 mm und liegen locker durch Spalten voneinander getrennt, in denen noch, wie oben erwähnt, vereinzelte Geschwulstzellen sich finden. Die rosaroten Centra sind verschieden groß. Die Schwankungen in ihrer Größe

sind noch bedeutender, als bei den ganzen Kugeln samt Zellring. Die äußersten Grenzen liegen bei 0,007 und 0,027 mm. Sie erscheinen bei schwacher Vergrößerung homogen, nur an der Peripherie etwas dunkler als im Zentrum. Auf ihre feinere Struktur komme ich nachher noch zu sprechen.

Wenn ich oben sagte, daß das Protoplasma der Zellkörper sich gelb färbt, so habe ich dies dahin zu korrigieren, daß dies nur für den größten Teil des Zellkörpers gilt. An seiner Basis findet sich nämlich ein relativ kurzes Stück, welches die gleiche Farbe wie die Kugel darbietet und auch ohne sichtbare Grenze in deren Substanz übergeht. Die Zellen sind weitaus an der Mehrzahl der Kugeln lang und schmal und radiär gestellt. Mit ihren basalen nach van Gieson rosarot gefärbten Teilen sind sie ganz dicht zusammengedrückt, an freien Enden dagegen divergieren sie manchmal ganz beträchtlich und sind hier durch ziemlich verschiedenen breite Räume voneinander getrennt. Manchmal ist der sie trennende Raum zweimal so breit, wie der Breitendurchmesser der Zelle selbst, manchmal aber halb oder nur ein Drittel so breit. Nur selten liegen sie auch mit ihren seitlichen Flächen dicht nebeneinander. An der Basis sind sie in der Regel viel schmaler als an dem freien Ende, auch dann, wenn sie stark divergieren ist das freie Ende in der Kugel um das $1\frac{1}{2}$ -fache bis Doppelte breiter als die Basis. Die seitlichen Grenzen, welche als dunkle Linien hervortreten, sind nur im Bereiche der peripherischen gelb gefärbten Teile der Zellen zu sehen. Sie verlaufen häufig recht unregelmäßig, etwas gezackt und sind mit rundlichen Einbuchtungen und Vorragungen versehen, und hie und da ist ein Zellkörper in der Mitte sogar etwas abgelenkt. Das Protoplasma ist meist deutlich granuliert, seltener aber ist das Innere des Zellkörpers ganz aufgehellte, fast farblos, wie das von glykogenhaltigen Zellen bekannt ist. Doch habe ich keine Glykogenreaktion erhalten. Diese beiden Zellformen entsprechen also denjenigen, die ich oben als Inhalt der Alveolen ohne Kugeln beschrieben habe. Der Kern ist bläschenförmig, oval, von mittlerer Größe, meist mit deutlichem Kernkörperchen und zahlreichen Chromatinkörnchen. Der Durchmesser desselben schwankt in geringem Maße. Die größeren

Kerne sind im ganzen heller, die kleineren dunkler gefärbt. Eigentümlich ist ihre Lagerung. Sie liegen nämlich mit verhältnismäßig seltenen Ausnahmen am freien Pol, gar nicht selten so dicht an demselben, daß über ihm nur bei besonderer Aufmerksamkeit mit Ölimmersion ein schmaler Saum von Protoplasma zu sehen ist. Nur selten liegt er etwa in der Mitte der Zelle, noch seltener in der Nähe der Basis und zwar am häufigsten parallel, seltener jedoch senkrecht zur Längsachse der Zelle gestellt. Neben diesen langen zylindrischen Zellen kommen gelegentlich auch Zellen von mehr kompakter polyedrischer Form hie und da vereinzelt zwischen den zylindrischen Zellen vor. Nur einige wenige Kugeln sind ausschließlich von solchen polyedrischen Zellen begrenzt, die mit ihren Seitenflächen einander berühren. Das Interessanteste und Wichtigste an diesen langen zylindrischen Zellen ist ihr basaler, nach van Gieson rosarot gefärbter Teil. Die Grenze zwischen dem letzteren und dem gelben Teil des Protoplasmas ist zuweilen verwaschen, recht häufig aber auch scharf und wird dann entweder von einer geraden quer verlaufenden, oder von einer mehr feinzackigen Linie gebildet. In diesen basalen Teilen liegen die Körner des Protoplasmas dichter, oder gar nicht selten sind sie verschwunden und das Protoplasma sieht homogen und ziemlich stark lichtbrechend aus. Diese basalen Teile nehmen ein Zehntel des ganzen Elementes ein. In einem etwas früheren Stadium lassen sich dieselben durch die ganze Kugel hindurch bis ins Zentrum verfolgen. Die seitlichen Grenzlinien der Zellkörper verschwinden da, wo das Protoplasma im basalen Teile sich rosarot färbt, und schmale helle Spalten trennen hier noch die Zellen voneinander, aber diese Spalten lassen sich dann bis ins Zentrum verfolgen und kommen dort alle zusammen. Begreiflicherweise werden natürlich diese Zellen nach dem Zentrum hin immer schmaler und spitzen sich schließlich zu.

In der Fig. 3, Taf. XIII, sehen wir ein etwas weiteres Stadium, das sich dem eben beschriebenen direkt anschließt. Hier sind die Spalten im Zentrum völlig geschwunden und die rosaroten basalen Partien sind zum größten Teil zu einer mehr homogenen, etwas blasser gefärbten Masse zusammengefloßen,

aber noch nicht in ihrer ganzen Länge, sondern ein Teil der rosaroten Basis bildet noch ganz deutlich eine direkte Fortsetzung des gelben Zellkörpers. Wo die Spalten aufhören, beginnt also die zentrale Kugel. Von einer Grenzlinie, von einem Unterschied in der Intensität der Färbung sowie Lichtbrechungsvermögen zwischen Zellbasis und Kugel ist absolut nichts zu erkennen. Es geht also die Substanz der Zellen in diejenige der Kugel über (s. Fig. 4, Taf. XIII) und da ferner das ganze kuglige Gebilde, d. h. rosarotes Zentrum samt Zellring, wirklich kuglige Form hat und durch Spalten von benachbarten kugligen Gebilden getrennt ist, da ferner auch die zentrale Kugel nur äußerst selten in den frühen Stadien mit den Stromabalken zusammenhängt, so ergibt sich daraus, daß diese zentralen rosaroten Gebilde trotz ihrer Farbe als Produkte der epithelialen Zellkörper anzusehen sind.

Um noch genauer die Beziehungen der homogenen zentralen Kugeln zu dem Bindegewebe, mit welchem sie ja die gleiche Reaktion auf Säurefuchsin haben, oder zu der collagenen Substanz festzustellen, habe ich nach dieser Richtung hin noch verschiedene Färbungen angestellt.

In erster Linie muß ich die Färbung mit Hämalaun-Eosin erwähnen, die ich ebensooft angewandt habe, wie die van Giesonsche Methode. Bei ihr färben sich die Kugeln ebenfalls eosinrot, wie das Bindegewebe, da aber auch das Protoplasma dabei sich färbt, so spielt diese Färbung beim Studium der Kugeln keine große Rolle. Die Kugeln sind auch hier in der Peripherie etwas intensiver gefärbt als in der Mitte, ganz wie bei Säurefuchsinfärbung. Als spezifisch für Collagen empfohlene Methoden habe ich folgende angewandt:

1. Orceïnmethode für Collagen nach Unna (Monatshefte für praktische Dermatologie, Bd. XVIII 1894 S. 510, Schmorl 1905, S. 124 β). Alle Kerne des Epithels und des Bindegewebes sind dunkelblau, das Protoplasma der Epithelien und gewöhnlichen Bindegewebszellen hellblau oder, bei etwas längerer Einwirkung des Orceïns bläulich mit einer leichten Beimischung von Orceïnfarbe. Im starken Gegensatz dazu ist alles collagene Gewebe tief orceïnth gefärbt. Ich erhielt das Bindegewebe und Kugeln gleich intensiv braun gefärbt.

2. Unnasche Methode zur Darstellung des Elacins (Joseph und Loewenbach Dermat. Technik, 2. Auflage, 1900, S. 66). Die saure Orceïnpolychrom. Methylenblau-Orange-Tannin-Methode. Damit färben sich: Elastin braun, Elacin blau, Kerne blau, Collagen gelb. Ich bekam das Bindegewebe sowie die Kugeln schokoladebraun, das Protoplasma der Zellen gelblich, die Kerne blau gefärbt.

3. Die für Hyalin von Pelagatti angegebene Methode (Joseph

und Loewenbach, *Dermat. Technik*, 2. Auflage, 1900, S. 73, Bd. 2). Hier sollen sich das Hyalin rot, das Gewebe gelb färben. Bei mir färbten sich das Bindegewebe dunkel braunrot, die Kugeln etwas bräunlich rötlich und bedeutend heller wie das Bindegewebe, Kerne rot, Protoplasma gelb.

4. Safranin-Wasserblau- und Tannin-Methode (Monatshefte für praktische Dermat., Bd. XXXIV, 1902, S. 368). Das Bindegewebe und die Kugeln färben sich blau, die letzteren jedoch etwas mehr graublau.

5. Jodmethode von Benecke zur Darstellung der collagenen Fibrillen (Monatshefte für praktische Dermat., Bd. XVIII, S. 515, 1894). Bei dieser Methode wird das Bindegewebe blauviolett oder etwas mehr rötlich violett, das elastische Gewebe leuchtend rot. Ich erhielt das Bindegewebe hell graublau, die Kugeln etwas dunkler graublau, das Protoplasma grau, die Kerne blau.

6. Unnas Gentianaviolett-Alaun-Methode (Monatshefte für praktische Dermat., Bd. XVIII, 1894, S. 518). Die Kugeln graublau, das Bindegewebe blauviolett, das Protoplasma hellgrau.

7. Methode für Epithelhyalin: Hämatein-Säurefuchsin-Pikrinmethode (Monatshefte für praktische Dermat., 1894, Bd. XIX, S. 672 A.). Hier färbt sich Hyalin orangerot, Protoplasma gelb, Kerne blauviolett, Collagen bläulichrot. Ich erhielt das Bindegewebe bräunlich rot, das Protoplasma und die Kugeln gelb.

8. Es wurde noch ferner die von Russel (Schmorl 1905, S. 144) angegebene Färbung für Hyalin gemacht, die aber keine Reaktion auf Hyalin ergab. Es sollen sich dabei die Kerne grünblau, das Hyalin leuchtend rot färben. In meinen Präparaten färbt sich das Bindegewebe rotviolett, die Kugeln ebenfalls rotviolett. Nur die Peripherie der Kugel färbt sich in gleicher Intensität wie das Bindegewebe, das Zentrum hingegen etwas blasser. Die Kerne und das Protoplasma bläulich grün.

9. Ebenfalls negativ fiel die Reaktion auf Amyloid aus (Joseph und Loewenbach, *Dermat. Technik*, 2. Auflage 1900, S. 69). Es färbt sich dabei alles blau, inklusive Kugeln.

Bei der Zusammenfassung der Resultate dieser Untersuchungen haben wir wohl erstens zu unterscheiden zwischen der Differenzierung des Zellprotoplasmas von den Kugeln und zweitens die färberische Beziehung der Kugeln zum Bindegewebe. Was das erstere anlangt, so geben die beste Differenzierung neben der van Gieson-Methode die Unnasche Orceinmethode, die saure Orcein-polychrom. Methylenblau-Orange-Tanninmethode; schwächere Differenzierung geben die Färbungen Unnas mit Gentianaviolett-Alaun, mit Safranin-Wasserblau + Tannin; die Benekesche Jodmethode, die Hämatein-Säurefuchsin-Pikrinmethode. Gar keine Differenzierung ergibt die Hämalalaun-Eosinfärbung. Was das zweite anbelangt, d. h. die gleiche

Färbung der Kugeln und des Bindegewebes, so ist in erster Linie die Unnasche Orceïn-methode zu stellen. Dieselbe ist von Unna als die einfachste und Hauptmethode zur Färbung des Collagens empfohlen. Das Bindegewebe ist in meinen Präparaten dunkelbraun, und ganz die gleiche intensiv braune Farbe zeigen auch die Kugeln, sowie die basalen Teile der Zellen. In zweiter Linie ist die saure Orceïn-polychrom. Methylenblau-Orange-Tannin-methode von Unna zu erwähnen. Hier sind Kugeln und Bindegewebe schokoladebraun gefärbt. Ferner die van Gieson-, sowie die verwandten Pikrinsäure-Fuchsin-methoden, bei denen das Bindegewebe dunkel fuchsinrot, die Kugeln dagegen bedeutend blasser, besonders im Zentrum. Dann Safranin-Wasserblau+Tannin, was die Kugeln und Bindegewebe himmelblau färbt, ferner die Russelsche Methode, bei der Kugeln und Bindegewebe rot mit leicht bläulichem Ton erscheinen, und zwar in gleicher Intensität.

Die Unnasche Gentianaviolett-Alaun-methode färbt die Kugeln und das Bindegewebe blau, leicht violett. Häkalaun-Eosin färbt die Kugeln und das Bindegewebe rot, das letztere bedeutend dunkler. Die Benekesche Jodmethode färbt die Kugeln und das Bindegewebe graublau, das letztere jedoch bedeutend heller.

Aus allen diesen mitgeteilten morphologischen und mikrochemischen Tatsachen ergibt sich also folgendes:

1. Die Kugeln sind durch Zusammenfließen der basalen Teile des Protoplasmas von zylindrischen, epithelialen Zellen entstanden.

2. Alle Färbungen mit Ausnahme des Häkalaun-Eosin geben mehr oder weniger eine scharfe Differenzierung der Kugeln vom Protoplasma der sie bildenden Zellen.

3. Diese Differenzierung tritt schon im Zellkörper ein. Das basale Drittel oder Fünftel derselben zeigt optisch das gleiche Verhalten wie die Kugel.

4. Die Kugeln färben sich genau so wie das collagene Bindegewebe mit Unnas saurem polychrom. Methylenblau. Bei van Gieson ist die Färbung der Kugeln schwächer als die Färbung des Bindegewebes. Wenn aber etwas mehr Fuchsin-säure genommen wird, so färben sich Kugeln und Bindegewebe gleich intensiv

rot. Wir haben also in den Kugeln eine Substanz, die als Umwandlungsprodukt von Zellprotoplasma epithelialen Ursprungs aufzufassen ist und welche die färberischen Eigentümlichkeiten des collagenen Bindegewebes zeigt, nur mit der Einschränkung, daß wegen der helleren Farbe bei van Gieson und den verwandten Methoden dieselbe als noch nicht völlig reife collagene Substanz aufzufassen ist.

Neben dieser Möglichkeit wäre noch eine andere zu erörtern, nämlich diejenige, ob nicht die Substanz der Kugeln zu dem Hyalin gestellt werden könnte. Für Hyalin werden nun vorzugsweise empfohlen die Russelsche Methode und speziell für Epithelhyalin die Unnasche Hämatein-Säurefuchsin-Pikrinmethode. Ferner die von Pelagatti angegebene Säurefuchsin-Pikrinmethode. Bei der ersteren färben sich, wie schon gesagt, die Kugeln und das Bindegewebe gleich, aber nicht leuchtend rot, sondern rot mit einem deutlich blauen Ton. Die Unnasche Hämatein-Säurefuchsin-Pikrinmethode soll das Hyalin orangerot färben. Die Kugeln nehmen bei dieser Methode aber eine mehr gelbe Farbe an. Die Pelagattische Methode soll das Hyalin rot färben. Die Kugeln aber färben sich etwas bräunlich rötlich.

In den Anfangsstadien sind, wie wir gesehen haben, die die Kugeln produzierenden Zellen lang, zylindrisch und stets mit den Kugeln in Verbindung (s. Fig. 4, Taf. XIII). In späteren Stadien hingegen sind die Zellen von den Kugeln durch eine ringförmige Spalte getrennt. Diese Spalte erscheint als eine breite, helle Linie und setzt sich dort, wo Zwischenräume zwischen den bedeckenden Zellen vorhanden sind, in diese fort (s. Fig. 5, Taf. XIII). Das Auftreten der Spalte bildet nicht den alleinigen Unterschied, sondern auch die Zellen selbst sind in ihrer Form verändert. Manche haben ihre zylindrische Form noch beibehalten und selbst noch die gleiche Lage, wie in den früher beschriebenen Kugeln, andere sind nicht unerheblich kürzer. Ferner finden sich kubische und etwas unregelmäßig polyedrische Zellen sowie auch vollständig abgeplattete Zellen. Soweit die Zellen noch zylindrische Form haben, liegt der Kern immer an ihrer freien Fläche. Es ist also der basale Teil der Zelle verkürzt, der Breitendurchmesser bleibt der gleiche. An den kubischen und polyedrischen Zellen ist, sowie etwas

mehr Protoplasma vorhanden ist, der Kern ebenfalls an der freien Fläche gelagert. Der Breitendurchmesser dieser Zellen ist etwas vergrößert, und noch mehr tritt diese Vergrößerung in den abgeplatteten Zellen hervor, so daß der Flächendurchmesser derselben dem $1\frac{1}{2}$ fachen Breitendurchmesser der Zylinderzellen entspricht. Die Kerne erleiden nur insofern eine Veränderung, als dieselben in den abgeplatteten Zellen durchgängig oval sind und mit ihrer Längsachse der Oberfläche der Kugel parallel stehen. Sie liegen hier in der Mitte der Zelle, welche etwas dicker ist wie die Protoplasamasse an beiden Endpolen des Kerns.

Die Kugel selbst bietet, abgesehen von ihrer ganz scharfen Begrenzung, nur geringe Variationen gegenüber den früheren Stadien dar. Ihre Substanz hat die gleiche Farbe, das gleiche Lichtbrechungsvermögen, ist bald völlig homogen, bald von hellen, radiären, feinen Linien durchsetzt, deren Zahl sehr wechselt und in manchen Kugeln so groß ist, daß die eigentliche Substanz der Kugeln auf Streifen fast von der gleichen Breite wie die Spalten reduziert erscheint. Diese feinen, hellen, radiären Linien strahlen vom Zentrum der Kugel gegen die Peripherie zu aus. Im Zentrum sind sie dichter angeordnet als an der Peripherie. Von ihnen gehen Zweige im spitzen Winkel gegen die Peripherie zu ab. Sie sind an der Peripherie der Kugel sehr dicht gelegen. So wird die Kugel in sehr lange und schmale Sektoren zerlegt, deren Spitze gegen das Zentrum zu gerichtet ist und auch bei manchen das Zentrum erreicht.

Ich habe bisher Alveolen, welche nur Zellen, sowie solche, die Zellen und Kugeln enthalten, beschrieben. Damit ist auch der wichtigste Teil meiner Untersuchung wiedergegeben, aber es finden sich neben diesen Bildern auch noch andere, welche offenbar spätere Stadien der Entwicklung der Kugeln darstellen.

Ich kann hier über manche Einzelheiten kürzer hinweggehen.

Ich gehe zunächst über zu den Alveolen, die neben den Kugeln nur wenige oder gar keine Zellen enthalten (s. Fig. 6, Taf. XIII). Im ersten Falle liegen in den Spalten zwischen und konzentrisch zu den Kugeln eine oder zwei Reihen von stark abgeplatteten Zellen mit länglichem Kern. Diese Zellen hängen auch stellenweise netzartig miteinander zusammen. Sie

füllen manchmal die Spalte vollkommen aus und liegen dementsprechend der Kugel dicht an, oder sie liegen in der Mitte der die Kugeln voneinander trennenden Räume und daher in einer gewissen Entfernung von den Kugeln. Die Größe dieser Kugeln ist ebenso wechselnd wie in den früheren Stadien. An wenigen Stellen zeigen sie eine konzentrische Schichtung, die am schönsten ausgesprochen ist bei der Färbung nach van Gieson. Auf solche Präparate bezieht sich die folgende Beschreibung. Die Zahl der Schichten ist bei den einzelnen Kugeln derselben Alveole verschieden. Im Maximum besitzen die größeren Kugeln 6 Schichten. Andere nur 2 bis 3. Einige wenige Beispiele mögen das demonstrieren.

I. Eine Kugel mit einem Radius von 0,03 mm besitzt 6 konzentrische Schichten. 1. Ein Zentrum von hellgelblicher Farbe mit einem Radius von 0,012 mm. 2. Es wird nach außen von einem rötlichen Saum begrenzt von einer Breite von 0,0015 mm. 3. Auf diesen Saum folgt ein hellgelblicher Ring von der gleichen Breite wie die 2. Zone. 4. Eine dunkle Zone von etwas bräunlicher Farbe, 0,004 mm breit. 5. Nach außen von ihr liegt eine helle, etwas mehr gelbliche, 0,004 mm breite Zone. 6. Etwas rötlicher, schmaler Grenzsaum von einer Breite von 0,006 mm. Helle, dicht gestellte Linien, die radiär vom Zentrum gegen die Peripherie ausstrahlen, durchsetzen sämtliche Schichten der Kugeln und zerlegen deren einzelne Schichten in stäbchenartige, dicht nebeneinanderstehende Gebilde.

II. Aus 3 Schichten bestehende Kugel mit einem Radius von 0,015 mm. Sie besteht 1. aus einem bräunlichgelben, mit einer Strahlenfigur versehenen Zentrum mit einem Radius von 0,007 mm, 2. aus einer hellen, fast farblosen Zone von einer Breite von 0,006 mm, 3. aus einem schmalen, rötlichen, stark lichtbrechenden Saum von einer Breite von 0,001 mm.

III. Aus 2 deutlich verschiedenen Zonen bestehende Kugel mit einem Radius von 0,03 mm. 1. Ein bräunlichgelbes Zentrum mit einem Radius von 0,015 mm. 2. Eine hellrosa, ebenso breite Peripherie. Auch diese Kugel ist von hellen Linien durchsetzt, die radiär vom Zentrum bis zur Peripherie ausstrahlen. Die aus 2 Schichten bestehende Kugel ist nach außen von einem 0,001 mm breiten, stark fuchsinrot gefärbten Saum abgegrenzt.

IV. Ebenfalls aus 2 Schichten bestehende Kugel mit einem Radius von 0,015 mm: 1. Eine zentrale Zone mit einem Radius von 0,007 mm ist homogen. Die 0,007 mm breite, hellgelbliche Peripherie ist durch schmale, radiär verlaufende, ziemlich dicht gestellte helle Linien in längliche, schmale, ebenfalls radiär gestellte Felder getrennt. Im allgemeinen wiegen die Kugeln mit wenigen Schichten vor, und zwar ist die Zahl der Schichten nicht von der Größe der Kugel abhängig. Kugeln von gleicher Größe können 6 oder nur 2—3 Schichten haben. Die Zeichnung ist im ganzen eine ziemlich

blasse. Die Schärfe, mit welcher sich die einzelnen Schichten gegeneinander abgrenzen, wechselt. An manchen Stellen haben die Kugeln keinen eigentlichen Zellbelag, sondern in den schmalen Zwischenräumen zwischen denselben liegen die Geschwulstzellen von unregelmäßiger Form mit teils rundlichem, teils länglichem, bläschenförmigem Kern in Form von Strängen, die natürlich netzförmig zusammenhängen, einen Kern oder zwei im Querschnitt und nur an den Knotenpunkten eine etwas größere Zahl zeigen. In den gleichen Alveolen liegen hie und da die Kugeln sehr dicht, und zwar bis zur Berührung derselben, und zwischen ihnen finden sich ganz schmale, längliche, dunkle Kerne, teils in einer Reihe hintereinander, teils vereinzelt. Es läßt sich absolut nicht erkennen, daß hier jede Kugel ihren besonderen Zellbelag hätte.

Bei Hämalaun und Eosin sind in manchen kleineren und größeren Kugeln 2 Zonen zu unterscheiden: eine dunkelrot gefärbte, mit einer deutlichen Strahlenfigur versehene, bald zentral, bald exzentrisch gelegene Zone. Sie nimmt etwa zwei Drittel der Kugel ein. Ferner eine periphere, blaßrot gefärbte Zone, in die sich die hellen Linien des Zentrums undeutlich fortsetzen. Die zentrale Zone ist in einigen Kugeln durch eine kreisrunde, in anderen durch eine gezackte Linie scharf von der Peripherie abgegrenzt. Manche dieser Kugeln liegen fast bis zur vollkommenen Berührung einander an, so daß sie sich gegenseitig abplatten. Sie sind ohne jede Verbindung mit Zellen. In manchen finden sich Briefkuvertkristalle des Kalkoxalats.

Stellenweise füllen diese Kugeln die Alveolen vollständig aus und bilden also den alleinigen Inhalt derselben. Sie sind also demnach als die letzten Stadien der Kugelbildung aufzufassen.

Außer diesen großen Kugeln sind solche vorhanden, die viel kleiner sind als die bereits beschriebenen. Sie füllen fast ausschließlich längliche Alveolen aus, die in ziemlich großen Gruppen angeordnet sind. Diese kleineren Kugeln sind ebenfalls, wie die großen, manchmal sehr dicht angeordnet, stellenweise sogar bis zur Berührung, so daß sie sich dann gegenseitig abplatten und mehr polyedrisch sind. Stellenweise sind sie durch nur ganz schmale Spalten voneinander getrennt. Die letzteren sind meistens leer und nur an ganz wenigen Stellen liegen darin vereinzelte runde oder ovale, helle, bläschenförmige Kerne mit Kernkörperchen, die von sehr wenig feingekörntem Protoplasma umgeben sind, also von gleichem Charakter wie die Kerne der übrigen Tumorzellen. Die Kugeln sind verschieden groß. Die kleinsten haben etwa die Dimensionen einer Geschwulstzelle oder gehen zur Größe etwa eines roten Blutkörperchens herab. Diese bilden allerdings die Minderzahl, aber doch immerhin noch einen erheblichen Prozentsatz aller Kugeln, so daß in einigen Alveolen fast nur diese kleinsten Kugeln sich befinden. Die Mehrzahl derselben hat einen doppelten oder dreimal so großen Durchmesser. Eine Regelmäßigkeit in der Anordnung der kleineren und größeren Kugeln ist nicht vorhanden. Meistens liegen die großen und kleinen Kugeln zerstreut durch-

einander, hie und da aber sind sowohl die großen, wie die kleinen in unregelmäßig gestalteten Haufen angeordnet, oder die kleineren und kleinsten sind ziemlich gleichmäßig in den Zwischenräumen zwischen den etwas größeren verteilt. Was die Färbung der kleinen Kugeln anbelangt, so ist dieselbe bei der van Giesonschen Methode nicht ganz konstant: sehr häufig findet man die Randpartien blaß fuchsinrot mit zunehmender Intensität gegen den Rand zu, das Zentrum dagegen mehr von gelber Farbe. Jedoch sind die kleinsten Kugeln nicht selten nur von roter Farbe von mäßiger Intensität. Letzteren fehlt übrigens auch die zentrale Strahlenfigur, die bei allen mit mehr gelbem Zentrum deutlich oder wenigstens angedeutet ist. Diese kleineren und kleinsten Kugeln füllen manchmal die Alveole nur zur Hälfte aus, oder sie liegen mehr im Zentrum derselben, ohne Tumorzellen dazwischen. Diese Stellen gehen allmählich in solche über, wo in den Lücken zwischen den Kugeln zunächst vereinzelte Zellen liegen. Die letzteren werden immer reichlicher, so daß schließlich Zellstränge entstehen, die miteinander netzartig verbunden sind und aus 1—2—3 Zellreihen bestehen. In dem Rest der Alveole finden sich dann Tumorzellen entweder ohne oder mit nur sehr wenigen Kugeln. Die Zellen liegen bis zur Berührung dicht an den Kugeln, gehen jedoch in dieselben nicht über. Die Grenze zwischen den Kugeln und den Zellen ist eine scharfe. Trotzdem aber müssen wir auch diese kleineren Kugeln als Produkt dieser Zellen auffassen, denn mit dem Bindegewebe ist absolut kein Zusammenhang nachweisbar.

Die früher schon beschriebene erste Art der Kugeln ist, wie wir schon gesehen haben, durch Umwandlung des Protoplasmas der sie umgebenden Zellen entstanden. Auch diese kleineren Kugeln scheinen ein direktes Umwandlungsprodukt des Zellprotoplasmas zu sein. Man findet wenigstens Zellen, allerdings weniger von zylindrischer Form, als rundlich und polyedrisch mit gut erhaltenem Kern, welche etwas rundliche Flecke, annähernd von der Größe der kleineren Kugeln, enthalten; die nicht scharf begrenzt sind und das gleiche optische und mikrochemische Verhalten wie die Kugeln selbst zeigen.

Es könnte recht wohl eine solche Kugel nur aus einer einzelnen Zelle entstanden sein.

Für die Entstehung dieser kleineren Kugeln durch Zerfall der größeren könnte ich kein mikroskopisches Bild anführen.

Aus den Übergangsbildern der kugelreichen zu den zellreichen Alveolen ist der Schluß zu ziehen, daß wenn die Kugeln als Produkte der Zellen zahlreich werden, die sie produzierenden Tumorzellen immer kleiner werden und schließlich vollständig schwinden, bis zuletzt die Alveolen nur Kugeln und keine Zellen enthalten. Man könnte vielleicht denken, daß mit dem Schwund der Zellen die Alveolen kleiner werden sollten. Für gewisse Alveolen stimmt es auch, weil man Alveolen findet, wo der Teil, der nur mit Kugeln gefüllt ist, schmal, derjenige Teil, welcher Kugeln und Zellen enthält, breiter ist. Man findet aber auch kleine Alveolen, die nur

Zellen haben, so daß in dieser Richtung hin kein sicherer Schluß zu ziehen ist.

Ich komme jetzt auf eine andere sehr interessante Eigentümlichkeit unseres Tumors, die ich bis jetzt noch nicht erwähnt habe. Die gleiche Substanz nämlich, aus der die Kugeln bestehen, findet sich auch in Form von Bändern, welche scheidenartig die interalveolären Septa, sowie deren bald dickere, bald feinere intraalveolären Fortsätze umgeben (s. Fig. 7, Taf. XIII). Daß diese zwei Substanzen nun wirklich identisch sind, ergibt sich aus ihrer Struktur, ihrem chemischen sowie genetischen Verhalten. Die die Bänder bildende Substanz ist schwach lichtbrechend, sehr blaß, homogen, abgesehen von gewissen Spalten, auf die ich noch zu sprechen komme und zeigt die gleichen Farbenreaktionen wie die Kugeln. Ich bemerke ausdrücklich, daß ich alle Farbenreaktionen, die ich für die Kugeln beschrieben habe, auch an diesen Bändern anstellte mit dem gleichen Erfolg. Die Unnasche Orceinfärbung gibt auch hier die vollständig gleiche Farbe wie am Bindegewebe, d. h. beide sind gleich intensiv dunkelbraun. Sie lassen sich hier also gar nicht vom Bindegewebe, an welches sie direkt anstoßen, unterscheiden. Das ist für ihr genaueres Studium, wie man sieht, kein Vorzug. Ich gebe daher die Schilderung nach der Färbung nach van Gieson, bei welcher sie durch rosa Farbe von dem Dunkelfuchsinrot des Bindegewebes sich abheben.

Ich habe oben gesagt, daß diese Substanz nicht bloß die interalveolären Septa, sondern auch ihre intraalveolären Fortsätze scheidenartig umgibt. Diese letzteren Fortsätze sind bis jetzt noch nicht beschrieben. Ich muß sie zunächst im kurzen schildern. Sie finden sich nur an beschränkten Stellen in kleinen Gruppen von dicht zusammenliegenden Alveolen. Sie lösen sich von den interalveolären Septen meistens unter rechtem, seltener unter spitzem Winkel ab. Sie sind ziemlich dicht angeordnet und als Membranen aufzufassen, weil sie in allen Alveolen, in denen sie sich finden, immer das gleiche Bild darbieten. Niemals sieht man Quer- oder Schrägschnitte, was der Fall sein müßte, wenn es sich etwa um papillenförmige Fortsätze handelte. Manchmal verbinden sie sich netzartig

miteinander und bilden lange, schmale Maschen. Sie bestehen aus Fibrillenbündeln von deutlich wellenförmigem Verlauf, welche die gleiche dunkelrote Farbe annehmen wie die interalveolären Septa. Indessen sind sie erheblich schmaler wie die letzteren. Auch ist ihre Breite durchaus nicht konstant, sondern an ein und demselben Septum sieht man nur 1—2—3 Fibrillen, und an anderen Stellen dagegen erreichen sie die sechsfache Dicke und mehr. Ihr Verlauf ist im ganzen geradlinig, also einander parallel. In kleinen Alveolen reichen sie von einer Wand zur andern, in größeren enden sie vielfach frei, namentlich in der Mitte derselben. Vielfach finden sich in ihnen Gefäßlumina, oft noch bluthaltig, von verhältnismäßig noch bedeutender Weite, rund oder oval, und hie und da ist auch ein solches Gefäß in seiner ganzen Länge getroffen. Sie sind von einem deutlichen Endothel ausgekleidet.

Gehen wir nun zur genaueren Schilderung der rosa gefärbten homogenen Scheiden über. Die letzteren finden sich, wie bereits erwähnt worden ist, an den interalveolären Septen, sowie an ihren intraalveolär verlaufenden Fortsätzen. Namentlich die letzteren enthalten oft Blutgefäße, die mit Blut gefüllt sind. Sie sind von einem Endothel ausgekleidet. Nach außen von diesem folgt eine sehr dünne, nach van Gieson rot gefärbte Bindegewebslage, die an vielen Stellen mit den interalveolären Septen im Zusammenhang steht. Betrachten wir diese bindegewebige Schicht als Adventitia, so können wir diese Blutgefäße als Übergangsgefäße bezeichnen, die von den noch genauer zu beschreibenden homogenen Scheiden umgeben sind (s. Fig. 8, Taf. XIII). Diese hellen Scheiden sind ebenfalls, wie die dunkelroten Septa, von welligem Verlauf und liegen den letzteren häufig sehr dicht an oder sind von ihnen durch bald schmälere, bald breitere Spalten getrennt, welche gelegentlich so weit sein können wie die breiteren, intraalveolären Septa. Es ist dies dadurch veranlaßt, daß die Scheiden viel steilere und höhere Krümmungen machen. Diese Scheiden sind von wechselnder Breite, manchmal so breit wie das dunkelrote Septum, häufiger jedoch erreichen sie die drei- bis fünffache Breite derselben. Namentlich sind daran die Wellenberge beteiligt, die häufig kolben- oder kugelartig anschwellen. Im

Minimum erreicht die Breite etwa 2—3—4 μ , im Maximum bis etwa 60 μ . Als mittleres Maß kann man etwa 40 μ ansehen. Die kolben- und kugelartigen Anschwellungen betragen etwa 60 bis 80 μ und mehr. Am häufigsten sind diese beschränkten Anschwellungen da, wo die Septa Netze bilden, und da hier diese rundlichen Anschwellungen dicht nebeneinander liegen, so werden dadurch die von den Septen begrenzten Maschen sehr stark eingeengt und erhalten so eine unregelmäßig zackig sternförmige Form. Nun sind die oben beschriebenen Kugeln, wie wir gesehen haben, in evidenter Weise Produkte von epithelialen Tumorzellen. Wenn sie auch in Zusammenhang mit dem Bindegewebe stehen, so findet sich dies doch am häufigsten in den späteren Stadien und in einer verhältnismäßig geringen Zahl. Was nun die homogenen Scheiden anbelangt, so könnte man vielleicht zu der Idee kommen, daß sie durch Umwandlung des Bindegewebes der inter- sowie intraalveolären Septa entstanden sind. Dafür sprechen namentlich diejenigen Bilder, wo auf kürzere oder längere Strecken die zentrale dunkelrote Faser fehlt oder wo die homogene rosa Masse die direkte Fortsetzung eines dunkelroten Septums darstellt. Ich komme nachher auf diesen Punkt noch einmal zu sprechen und habe zunächst hervorzuheben, daß auch hier die Entstehung der homogenen Masse aus den Geschwulstzellen mit voller Sicherheit sich nachweisen läßt. Es finden sich hier nämlich Geschwulstzellen in den Alveolen und Maschen, bald dichter gelagert, bald locker liegend. Dieselben haben wechselnde Form. Diejenigen, die in der Mitte der Masche gelegen sind, sind im großen und ganzen polyedrisch. Diejenigen dagegen, welche dem Balken zunächst liegen, haben weitaus in der Mehrzahl zylindrische, seltener kubische und polyedrische Form. Diese, namentlich die zylindrischen Zellen, sitzen nach Art eines Epithels den Scheiden dicht auf und zeigen recht oft die ganz gleichen Umwandlungen des basalen Teiles ihres Protoplasmas, wie wir sie schon bei den Kugeln kennen gelernt haben. Unterhalb ihres Kerns haben sie ihr körniges Aussehen verloren, sehen vielmehr völlig homogen aus und sind mit Säurefuchsin rosarot gefärbt. Es sind also an solchen Zellen zwei Teile zu unterscheiden: ein basaler, rosa gefärbter, homo-

gener und ein nach dem Zentrum der Masche hin gelegener gelb gefärbter, deutlich gekörnter Teil. Im letzteren liegt der Kern. Die Grenze zwischen beiden verläuft im ganzen in querer Richtung. Da der eine Teil blaßrot und der andere blaßgelb ist, so ist für die Betrachtung der Grenzlinie die Öl-immersion am besten geeignet. Diese Grenzlinie ist manchmal geradlinig, in anderen Fällen aber, und zwar recht häufig, feinzackig, so daß die roten und gelben Substanzen ineinander eingreifen. Ein Umstand, der sich am besten durch die Tatsache erklärt, daß diese rosarote Substanz durch direkte Umwandlung des gelben Zellprotoplasmas entstanden ist. Die Höhe dieser rosaroten Zone ist verschieden, an einigen Zellen bildet sie einen ganz schmalen Saum von 3—4 μ Breite; an direkt danebenstehenden Zellen hat sie die doppelte oder dreifache Breite, so kann sie in höheren Graden die basalen zwei Drittel der Zellen einnehmen. Diese basalen, rosa gefärbten Teile der Zellen sind von einander durch die gleichen schmalen Spalten getrennt, welche zwischen den gelben protoplasmatischen Teilen der Zellen gelegen sind. An dieses Stadium schließen sich zunächst die Bilder an, in welchen die basalen rosa Teile der Zellen zu einem homogenen Bande zusammengefloßen sind. Dasselbe umgibt dann von nun an als eine völlig gleichförmige und selbständige Scheide den zentralen fuchsinroten, bindegewebigen Strang, während erstere, d. h. die Scheide, nach außen noch mit den Zellen in direktem Zusammenhang steht; die Zellen sind etwas niedriger, aber immer noch zylindrisch oder kubisch und reichen mit ihrem gelben Protoplasma bis an das Band heran. Auch hier ist die Grenze zwischen beiden manchmal sehr feinzackig, und dieses feinzackige Aussehen erhält sich noch zuweilen in dem sich anschließenden Stadium, in welchem die Zellen sich schon losgelöst haben. In diesem letzteren Stadium, auf welches ich jetzt zu sprechen komme, findet sich zwischen den Zellkörpern und dem homogenen Band eine Spalte, ein Umstand, der begreiflicherweise die Erkennung der nunmehr freien Oberfläche des Bandes erleichtert. Die Spalte ist sehr schmal und erscheint manchmal nur wie eine helle Linie. Die Zellen sind jetzt kürzer. Sie stellen hie und da noch Zylinder, aber von geringeren

Höhendimensionen dar, oder sie sind kubisch, polyedrisch und selbst abgeplattet. Gerade wie bei den Kugeln sind auch hier die Zellen, je niedriger sie sind, um so breiter, so daß eine abgeplattete Zelle einen Durchmesser hat, der zwei- bis dreimal größer ist als der Breitendurchmesser einer langen, schmalen Zylinderzelle. Die ganz letzten Stadien der Bänder, ebenso wie die der Kugeln (s. Fig. 9, Taf. XIII), äußern sich dadurch, daß sie vollkommen frei liegen, d. h. daß an ihrer Oberfläche keine Zellen anhaften. Wenn Zellen da sind, so liegen sie in weiter Umgebung ohne jede Beziehung zu den Bändern. Solche Bänder sind häufig netzartig miteinander verbunden. Die Maschen sind entweder leer oder mit Zellen gefüllt, die aber locker verteilt sind und in der Regel nirgends den Scheiden anliegen. Nur hie und da liegen vereinzelte oder Gruppen von Zellen den Scheiden dicht an.

Die eben geschilderten Bänder zeigen häufig ein gestreiftes Aussehen durch sehr schmal und dicht angeordnete Spalten. Die letzteren sind unregelmäßig verteilt, bald sehr dicht, bald in größerer Entfernung voneinander. Am häufigsten haben sie queren Verlauf und sind einander parallel angeordnet, seltener vereinigen sie sich unter einem spitzen Winkel. Aus der unregelmäßigen Verteilung der Spalten und namentlich aus der außerordentlich dichten Lagerung, die sie recht häufig an gewissen Stellen zeigen, läßt sich schon mit Sicherheit schließen, daß jedenfalls nicht alle den intercellulären Spalten entsprechen, sondern daß sie vielmehr als selbständige Gebilde aufzufassen sind.

Beziehung des bindegewebigen Stromas zu den Kugeln.

Die Verwandtschaft des collagenen Bindegewebes zu den Kugeln wurde bereits auf mikroskopischem Wege nachgewiesen.

Auch histologisch läßt sich ein direkter Übergang der bindegewebigen Septa in die Kugeln konstatieren, und zwar bei verschiedenen Altersstadien der letzteren, am häufigsten jedoch bei den ältesten Kugeln, die vollkommen frei liegen, weniger bei denjenigen, die noch von Zellen umgeben sind. Einige wenige Beispiele mögen dies erläutern:

1. (S. Fig. 10, Taf. XIII.) Von einem bindegewebigen, nach van Gieson fuchsinrot gefärbten, ziemlich dicken Septum lösen sich unter rechtem Winkel an einer beschränkten Stelle etwa 20 ganz dicht stehende, feine, rote Fasern ab und dringen, einander parallel verlaufend, in die Kugel ein; dann konvergieren sie gegen das Zentrum zu und bilden hier ein Netz. Von dort aus laufen sie divergierend nach der gegenüberliegenden Fläche der Kugel und enden hier in etwas wechselnder Entfernung von der Oberfläche. Diese Kugel ist von Tumorzellen umgeben, aber nicht gleichmäßig, und zwar fehlen die Zellen gerade dort, wo die Fasern in die Kugel eindringen. Es sind bald kubische, bald zylindrische Zellen. In manchen dieser Zellen geht der basale Teil des Zellprotoplasmas in die Kugel über. Also haben wir es mit einem früheren Stadium der Kugel zu tun.

2. Zwei Kugeln liegen dicht einem breiten interalveolären bindegewebigen Septum an und sind hier frei von Zellen; an den anderen Seiten aber sind sie von Zylinderzellen mit periphereisch stehenden Kernen umgeben. Einige dieser Zellen gehen direkt in die Kugel über, andere aber sind schon durch schmale Spalten von ihr getrennt. Diese Kugeln sind also gegenüber den Zellen noch nicht selbständig geworden und daher müssen sie zu den jüngeren Stadien gerechnet werden. Sie sind von einem zierlichen Netz von feinsten bindegewebigen Fasern durchsetzt, die von den ihnen dicht anliegenden interalveolären Septen sich abzweigen und die Kugel in ihrer ganzen Ausdehnung bis zur gegenüberliegenden Fläche durchsetzen.

3. Ferner sieht man, daß einige innerhalb einer Alveole gelegene homogene Kugeln so dicht liegen, daß sie sich berühren und gegenseitig abplatten. Nur vereinzelte stark abgeplattete Kerne liegen den letzteren dicht an. Diese Kugeln sind von einem schmalen roten Saum umgeben, von welchem zahlreiche feine Septen oder Fasern in das Innere der Kugel eindringen. Sie verlaufen hier radiär, sind sehr dicht angeordnet und durchkreuzen sich im Zentrum. Der die Kugel umgebende Saum hängt mit dem interalveolären bindegewebigen Septum zusammen.

4. Von einem breiten interalveolären bindegewebigen Septum spalten sich bald schmälere, bald breitere Lamellen

ab, die sich netzartig miteinander verbinden. In den meistens rundlichen Maschen ist je eine, seltener mehrere Kugeln eingeschlossen. Häufig durchkreuzen die bindegewebigen Lamellen die Kugeln. Wir haben es also hier mit ganz späten Stadien der Kugeln zu tun, da sie mit ganz wenigen Ausnahmen von keinen Zellen umgeben sind. (S. Fig. 9, Taf. XIII.)

5. Namentlich in den allerletzten Stadien, wo die Kugeln dicht aneinander liegen und von gar keinen Zellen umgeben sind, sind die von den interalveolären Septen abgezweigten Lamellen ganz dicht um die Kugel kapselartig angeordnet.

6. Ferner findet man auch solche Kugeln, die wie Beeren an einem Stiele hängen, welcher von den bindegewebigen Lamellen gebildet ist.

Zusammenfassung des 1. Falles.

Wir haben es hier der Beschreibung nach mit einer Struma maligna epitheliala, also nach dem gewöhnlichen Sprachgebrauch karzinomatöser Natur zu tun. Sie zeigt alveolären Bau. Die Alveolen sind mit polyedrischen Zellen gefüllt. Nirgends ist ein Zusammenhang der in den Alveolen eingeschlossenen Tumorzellen mit den sie umgebenden interalveolären Septen vorhanden. Das vorliegende Karzinom unterscheidet sich von den Krebsen anderer Organe bloß dadurch, daß hier die schmalen Stromabalken fast vollkommen von den meistens spaltförmigen Übergangsgefäßen eingenommen sind. Das Interessanteste bei diesem Falle ist, daß die epithelialen Tumorzellen eine meistens homogene, seltener gestreifte oder konzentrische Schichtung aufweisende Substanz, bald in Form von Kugeln, bald in Form von Bändern produzieren, welche letztere scheidenartig gefäßhaltige Bindegewebsbündel umgeben.

Unter den Kugeln unterscheiden wir der Größe nach zweierlei Gruppen: 1. größere, die auch reichlicher sind, und 2. kleinere.

Die erste Art der Kugeln sowie die Bänder resp. Scheiden sind ihrer Genese nach in eine Gruppe zu bringen. Sie sind durch direkte Umwandlung des basalen Teiles des Protoplasmas der sie kapselartig umgebenden Zellen entstanden. Dafür spricht der Umstand, daß die hellen Spalten, welche die Zellen von einander trennen, sich in die Kugeln resp. Bänder fort-

setzen. Dadurch werden die letzteren in kleine Teile zerlegt, von denen jeder einzelne nichts anderes als den basalen, aber umgewandelten Teil des Protoplasmas der zugehörigen Zelle darstellt. Mit der van Gieson-Methode färbt sich der peripherische kernhaltige Teil des Protoplasmas der Zelle gelb, der basale Teil sowie die von ihnen gebildeten Kugeln und Bänder rosarot, das Bindegewebe intensiv rot.

Die ganz kleinen Kugeln, von der Größe von roten Blutkörperchen, sind, im Gegensatz zu den großen, nicht durch direkte Umwandlung eines Teiles der sie umgebenden Zellen entstanden, sondern sie sind vielmehr als Ausscheidungsprodukt von diesen epithelialen Zellen aufzufassen. Das wird erstens namentlich dadurch bestätigt, daß man voneinander gut isolierte polyedrische Zellen findet, bei denen der größte Teil des Protoplasmas die Farbe und das Aussehen der Kugeln hat, und zweitens dadurch, daß nirgends ein direkter Übergang des Zellprotoplasmas in die Substanz der kleinen Kugeln, im Gegensatz zu den großen Kugeln resp. Bändern, nachzuweisen ist. Die Zellen sind stets scharf von den kleinen Kugeln getrennt.

Diese Kugeln und Bänder, Umwandlungs- resp. Sekretionsprodukte epithelialer Zellen, stehen, was das Merkwürdigste an diesem Falle ist, chemisch dem collagenen Bindegewebe nahe, da die meisten Methoden, namentlich die Unnasche Orceinfärbung die gleiche braune Färbung der Kugeln wie des Bindegewebes ergibt. Auch morphologisch stehen die Kugeln sowie die Scheiden mit der reifen collagenen Substanz in Verbindung, indem von den interalveolären Scheiden Fortsätze sich ablösen und in der nahe liegenden Kugel sich baumförmig verzweigen.

Also haben wir es hier mit einer malignen epithelialen Geschwulst zu tun, deren Zellen eine nicht dem Epithel, wie es zu erwarten wäre, sondern dem collagenen Bindegewebe nahe verwandte Substanz produzieren.

2. Fall.

Die Struma stammt von einem älteren Manne und wurde von einer Privatsektion dem Pathologischen Institut übergeben. Leider kann ich keine Notizen über Krankheiten und makroskopisches Aussehen der Struma mitteilen.

Auch dieser Fall stellt eine maligne Struma epithelialer Natur dar. Es gehen von der Tumorkapsel verschieden dicke, $\frac{1}{2}$ mm, 1 mm, $1\frac{1}{2}$ mm und

sogar 1 cm dicke Fortsätze ins Innere und zerlegen denselben in Lappen von im Maximum $1\frac{1}{2}$ cm oder noch häufiger von 3 bis 6 mm im Durchmesser. Sie sind rundlich, länglich oder polyedrisch. Von den interlobulären gefäßhaltigen Septen erstrecken sich Zweige in die Lappen hinein und zerlegen dieselben in bald rundliche, bald längliche Alveolen, die entweder nur von Tumorzellen oder von Tumorzellen und ihren Produkten, d. h. den Kugeln, oder von Tumorzellen mit einem eigenartigen Colloid, oder von Tumorzellen samt Kugeln und Colloid ausgefüllt sind. Auch hier ist eine scharfe Trennung der Tumorzellen von den interlobulären sowie interalveolären bindegewebigen Septen zu konstatieren. Nirgends ist ein Zusammenhang zwischen diesen nachweisbar, was ganz besonders für die epitheliale Natur dieses Tumors spricht. Diese Ansicht wird noch durch die Form und Anordnung der die Alveolen ausfüllenden Tumorzellen gestützt. In den Alveolen, die nur von Tumorzellen ausgefüllt sind, liegen im wesentlichen polyedrische, epithelähnliche, mittelgroße Zellen mit deutlichen, dunkel konturierten Zellgrenzen und hellem, bläschenförmigem Kern. Sie füllen die Alveolen entweder dicht aus und sind dann gleichmäßig verteilt oder sie ordnen sich durch stellenweise gerade, stellenweise unregelmäßig verlaufende schmale Spalten in Gruppen. Es ist keine Inter-cellularsubstanz zwischen den Zellen vorhanden, ein Umstand, der ebenfalls aus der epithelialen Natur des Tumors sich erklärt.

Auch hier sind manche Septa sehr schmal und bestehen fast nur aus Blutgefäßen unter deren Endothel eine dünne bindegewebige Lage mit meistens nur wenigen Kernen sich findet, so daß man zweifelhaft sein kann, ob man dieses Endothel samt Bindegewebe geradezu als Übergangsgefäß auffassen soll. Sie sind in manchen Lappen sehr dicht und gleichmäßig zwischen den die Kugeln umgebenden Tumorzellen verteilt. Ferner läßt sich die Analogie dieses Falles mit dem ersten in dem Entstehungsmodus, in der Verteilung, sowie in den sämtlichen Eigenschaften der von den epithelialen Tumorzellen produzierten Kugeln feststellen.

In den Alveolen mit gleichmäßig verteilten Tumorzellen und Kugeln sind die letzteren von einer Reihe radiär, kranzartig angeordneter Zylinderzellen umgeben. Diese sind bedeutend länger und schmaler als die des ersten Falles und auch viel regelmäßiger in ihrer Form. Manchmal sind diese Zellen sehr schmal, fast fadenförmig; nur der zugehörige Kern läßt an Zellen denken. Sie sind zu einem Kreise angeordnet, in dem sie gegen das Zentrum zu konvergieren. In diesen Zellen unterscheiden wir dem mikrochemischen sowie dem optischen Verhalten nach ebenfalls einen peripherischen, freien, kernhaltigen und einen basalen Teil. Der erstere nimmt am häufigsten zwei Drittel der Zelle ein, enthält einen ovalen, hellen, bläschenförmigen Kern, der in den sämtlichen Zellen fast in gleicher

Höhe, d. h. am äußersten freien Ende, liegt. Das Protoplasma ist hier feinkörnig, locker, färbt sich nach van Gieson gelb und besitzt dunkel konturierte Grenzlinien. Der basale, gegen das Zentrum des Kreises zu gelegene Teil nimmt meistens ein Drittel der ganzen Zelle ein; manchmal kann er auch bis zur Mitte der Zelle sich erstrecken. Er besteht aus einem mehr kompakten, sich nach van Gieson rosarot, mit Eosin kräftig rot, mit dem Unnaschen Orcein-polychrom. Methylenblau schokoladebraun färbendem Protoplasma. Er differenziert sich so sehr deutlich von dem Protoplasma der anderen Hälfte der Zelle. Diese basalen Teile verzüngen sich nach unten zu immer mehr und mehr, bis ihre Spitzen im Zentrum zusammenstoßen. Anfangs sind die Zellen in ihrer ganzen Ausdehnung von hellen schmalen Spalten voneinander getrennt, so daß im Zentrum dieses Gebildes eigentlich noch keine Kugel sich findet, sondern nur die basalen, noch vollständig voneinander getrennten spitzen Enden der Zellen. Diese Anfangsstadien sind hier ungleich reichlicher zu sehen wie im ersten Fall. In jenem sind sie sehr spärlich und nur bei sehr sorgfältiger Betrachtung zu finden. Hier dagegen fallen sie sofort durch ihre enorme Zahl auf. In etwas späteren Stadien lassen sich diese hellen Spalten nur bis ungefähr zur Mitte des Radius verfolgen. Die basalen Teile sind dann vielmehr zu einem rundlichen, rosa-roten Feld fast ohne Granula zusammengefloßen, welches durch etwas stärkere Färbung des Randes von den noch erhaltenen peripherischen Teilen der Zellen sich schärfer absetzt.

Bis jetzt, wie aus der Beschreibung hervorgeht, waren die Kugeln mit den sie bildenden epithelialen Zylinderzellen im Zusammenhang. Bald aber beginnt ihre Emanzipierung. Dieser Vorgang äußert sich darin, daß auch hier eine quer verlaufende Spalte an der Grenze zwischen den freien gelben Teilen der Zellen und dem zentralen rosaroten Feld auftritt. Diese Grenze ist eine feingezackte Linie, so daß anzunehmen ist, daß die Zacken der Kugel in die des Zellprotoplasmas eingreifen. Mit der Trennung der Zellen von den Kugeln werden die ersteren immer niedriger, was als selbstverständlich erscheinen muß, da die Zellen um den basalen Teil, der sich von ihnen losgelöst hat, sich verkleinert haben.

In den allerältesten Stadien sind die Kugeln auch hier, genau wie im ersten Falle, ganz frei von Zellen; sie liegen dicht nebeneinander, stellenweise bis zur Berührung, oder voneinander durch schmale Spalten getrennt, in denen hier und da ein abgeplatteter Kern liegt. Solche Stellen sind hier zwar vorhanden, aber lange nicht so reichlich wie im ersten Falle. Hingegen vermissen wir in diesem zweiten Tumor die ganz kleinen Kugeln, die von der Größe eines roten Blutkörperchens sind, vollständig. Was die rosa Bänder anbelangt, die scheidenartig die interalveolären fuchsinroten bindegewebigen Septen umgeben, so sind sie hier lange nicht so reichlich und nicht so schön und deutlich ausgeprägt wie im ersten Falle. Sie sind hier mehr homogen und nicht von quer verlaufenden, einander parallelen Spältchen durchsetzt.

Besonders schön und reichlich sind hier die Übergangsgefäße, deren dünnen, bindegewebigen, fuchsinroten Adventitia eine homogene, ziemlich breite Schicht von den Eigenschaften der Kugel sehr dicht anliegt. Diese Schicht ist nach außen von einer Reihe Zylinderzellen umgeben. Letztere sowie die die Kugeln umgebenden Zellen bestehen ebenfalls aus zwei Teilen: (s. Fig. 8, Taf. XIII) einem freien, nach van Gieson gelb gefärbten Teil, der den ovalen, hellen, bläschenförmigen Kern enthält. Er liegt aber hier in verschiedenen Zellen verschieden hoch. Manchmal grenzt er sogar an den zweiten, gegen das Gefäß zu gerichteten Teil der Zelle an. Der letztere färbt sich nach van Gieson rosarot, mit Unnaschem Orcein-polychrom. Methylenblau schokoladebraun. Kurz, er zeigt nicht nur die gleichen chemischen, sondern auch optischen Eigenschaften wie die basalen Teile der Zellen, welche die Kugeln umgeben. Dieser rosarote Teil ist verschieden breit: Er nimmt den vierten Teil ein oder erstreckt sich manchmal bis zur Mitte der Zelle. Die Grenze zwischen diesen beiden Teilen der Zelle ist bald verwaschen, bald eine fein gezackte, quer verlaufende Linie. Feine, helle, schmale Spalten finden sich zwischen manchen solcher Zellen im Bereiche ihrer ganzen Ausdehnung, also auch zwischen den rosaroten Teilen und reichen bis zur eigentlichen Gefäßwand, so daß an diesen Stellen diese rosarote Scheide von hellen Spalten durchsetzt ist, die nichts anderes als die

Fortsätze der zwischen den gelben peripherischen Teilen der Zellen vorhandenen Spalten sind. An anderen Zellen enden die hellen Spalten in der Peripherie dieses rosaroten Teiles. Stellenweise fehlen die Spalten, und die rosaroten Teile der Zellen sind zu einer homogenen Masse zusammengefloßen. Also entstehen die rosaroten homogenen Bänder aus den basalen Teilen der Zellen, die die Gefäße umgeben, und sind demnach als Umwandlungsprodukt eines Teiles des Protoplasmas von epithelialen Zellen aufzufassen.

Was nun den Zusammenhang der Kugeln mit dem Bindegewebe anbelangt, so findet man hier nie einen direkten Übergang der fuchsinroten Septen in die rosaroten Kugeln. Nur an äußerst spärlichen Stellen sind Kugeln, die ausschließlich Alveolen ausfüllen, so gelegen, daß je eine Kugel in einer Masche liegt. Diese Maschen sind von Fortsätzen der interalveolären Septen gebildet und sind manchmal vollkommen von der Kugel ausgefüllt, so daß sie wie Kapseln die Kugeln umgeben.

Ich hebe noch einmal die Unterschiede des zweiten Tumors von dem ersten hervor.

1. Hier finden sich im Gegensatz zum ersten Fall fast ausschließlich Kugeln in den ersten Stadien ihrer Entwicklung.

2. Man vermißt hier die ganz kleinen Kugeln von der Größe von roten Blutkörperchen.

3. Die den fuchsinroten interalveolären Septen anliegenden homogenen Bänder sind hier nur äußerst spärlich vorhanden, während sie im ersten Falle reichlich vorhanden sind und sich sogar netzförmig untereinander verbinden.

4. Hingegen sind im zweiten Falle die Übergangsgefäße mit den sie umgebenden rosaroten Bändern viel reichlicher als im ersten Falle.

5. Man findet hier gar keinen Zusammenhang der Kugeln mit dem bindegewebigen Stroma.

Alle diese Unterschiede laufen darauf hinaus, daß hier ein früheres Stadium des Tumors vorliegt, und daß die genetische Reihenfolge, in welche ich die einzelnen Stadien der Kugeln im ersten Tumor gebracht habe, wohl begründet ist.

Es bleibt mir noch übrig, das ganz eigentümliche Verhalten des Colloids dieses Falles zu besprechen. Polyedrische oder kubische Zellen sind in kleinen Alveolen durch feine bindegewebige Septa abgeschlossen. Manchmal findet man in einer Alveole nur eine aus 4 bis 6 solcher Zellen bestehende Gruppe, manchmal jedoch zwei und mehr solcher Gruppen, die nicht durch Bindegewebe, sondern nur durch eine schmale Spalte voneinander getrennt sind. In der Mitte dieser Gruppen findet sich ein Lumen von etwas wechselnder Größe. Die gegen das Lumen zu gerichtete Fläche der Zellen zeigt einen dicken, glänzenden Saum, der nach Unnas Orcein-polychrom. Methylenblau-Methode durch dunkelschokoladebraune Farbe von dem blaßbläulichen Protoplasma sich sehr scharf abhebt. Häufig geht von diesem Saum eine Fortsetzung von gleicher Breite an der seitlichen Fläche der Zelle nach außen ab und erreicht, wenn auch selten, die Höhe der basalen Flächen der am freien Ende gelegenen Kerne, geht aber niemals bis zum freien Ende selbst. Die Säume nehmen nicht, wie man denken könnte, die ganze basale Fläche der Zellen ein, sondern sie bilden Balken, welche zwischen den Endflächen der Zellen gelegen sind. Das sieht man in allen den Fällen deutlich, wo die basalen Flächen der Zellen tangential getroffen sind. Hier zeigen die Balken ein Netz von regelmäßigen vier- bis fünfeckigen, hellen Maschen, welche letztere gerade von den basalen Flächen der Zellen gebildet werden.

Ist eine Colloidkugel, welche übrigens immer die gleichen Farbenreaktionen wie der Saum darbietet, im Zentrum vorhanden, so erhält man vielfach den Eindruck, daß von der Oberfläche derselben Leisten ausgehen in Form eines Netzwerkes von vier- bis fünfeckigen Maschen, die bis zur basalen Fläche der Zellen reichen und mit knopfförmigen Anschwellungen zwischen der Basis der Zellen endigen. Allerdings sieht man nur die Profilsansicht deutlich bei Ölimmersion, d. h. also stäbchenförmige Fortsetzungen der Kugeln, welche in der Höhe der Basis der Zellen mit einer knopfförmigen Anschwellung enden.

Ist die Kugel größer, so ist sie in der Regel nur durch eine schmale Spalte von den Zellen getrennt und an der Basis der letzteren läuft eine glänzende Linie mit knopfförmiger

Verdickung. Nach van Gieson zeigen die Säume und Balken ganz die gleiche bräunlichgelbe Farbe wie das Colloid. Sehr häufig finden wir, daß die gleichen Zellen, die mit ihrem basalen Pol die collagenen Kugeln bilden, mit dem entgegengesetzten Pol die leistenartigen Verdickungen mit dem Colloid zeigen. Es liegt also ein physiologischer Unterschied zwischen den basalen rosaroten und dem peripherischen kernhaltigen Teil der Zelle vor. Dieser Umstand, daß die gleiche Zelle auch Colloid produziert, scheint mir um so wichtiger zu sein, als er jeden Zweifel an der epithelialen Natur dieses Tumors ausschließt.

3. Fall.

Dieser Fall wurde dem Pathologischen Institute mit der klinischen Diagnose Struma maligna von der chirurgischen Klinik des Herrn Professor Dr. Th. Kocher am 23. IV. 98 zugesandt.

Der Tumor stammt von einem 40jährigen Manne Friedrich Rusti. Diese Struma besteht aus zwei durch eine flache Furche voneinander getrennten Teilen. Der eine ist 10 cm lang, 6 cm dick; der andere 8 cm lang, 5 cm dick. Die Gesamtbreite beträgt 14 cm. Sie ist von einer bindegewebigen Kapsel vollständig umgeben. Die Oberfläche ist teils glatt, teils von mehr oder weniger rundlichen, 1—2 cm breiten, $\frac{1}{2}$ —1 cm hohen knolligen Erhebungen bedeckt. Auf der Schnittfläche erhebt sich das eigentliche Tumorgewebe über die retrahierte Kapsel stark empor. Man unterscheidet deutlich eine 2—3 cm breite periphere, von einer mehr strangförmigen, 1—2 cm breiten, zentral gelegenen Partie. Die erstere ist prominent, wenig transparent, hellgrau-rötlich bis braungelb und enthält mehrere ziemlich scharf begrenzte, rundliche, 2—3 cm Durchmesser haltende Knoten; diese sind teils weiß, teils grau oder etwas bräunlich. Die Konsistenz des Tumors wie die der einzelnen Knoten ist weich, elastisch. Nirgends trüber Krebsstoff abzustreifen. Die zentrale strangförmige Partie ist graugelb bis grünlichgelb, sehr stark transparent und gegen den oberen Rand etwas eingesunken.

Bei der genaueren mikroskopischen Untersuchung ergibt sich folgendes:

Der Tumor ist von einer im Minimum $\frac{1}{4}$, im Maximum $3\frac{1}{2}$ mm dicken, kernarmen, sehr gut vascularisierten bindegewebigen Kapsel umgeben. Stellenweise sind hier die Blutgefäße so reichlich, daß die Kapsel einem kavernösen Gewebe gleicht. An einzelnen Stellen finden sich noch in derselben mehrere kleine Geschwulstherde von $\frac{1}{2}$ —1 mm Durchmesser, die vielleicht in Blut- oder Lymphgefäßen liegen. Das fibröse Zentrum sowie die Kapsel senden bis $1\frac{1}{2}$ mm dicke Fortsätze ins Innere des Tumors hinein und zerlegen denselben in $\frac{1}{2}$ —2 cm große Lappen. Die größeren sind mehr rundlich, die kleineren von etwas mehr länglicher Form. Diese interlobulären Septa geben verschieden dicke Fortsätze ins Innere der

Lappen ab. Sie bilden hier ein bald vollständig, bald unvollständig geschlossenes Netz mit verschiedenen breiten, runden und länglichen Maschen. Stellenweise sind diese Septa fast vollkommen von den dünnen Übergangsgefäßen eingenommen. Die letzteren sind bald äußerst schmal, fast spaltförmig oder etwas breiter und in allen Richtungen durchschnitten.

Wir finden hier Stellen, die aus bald rundlichen, bald etwas länglichen, bis $\frac{1}{2}$ mm großen Alveolen bestehen. Diese sind mit gleichmäßig über die ganze Alveole verteilten mittelgroßen polyedrischen Zellen mit rundem oder etwas länglichem, hellem, bläschenförmigem Kern ausgefüllt. Stellenweise finden sich rundliche Gruppen von Zylinderzellen, die um ein Zentrum in radiärer Weise angeordnet sind. In wiederum anderen Alveolen, die von schmalen, bindegewebigen Septen umgeben sind, liegen 1—2—3 Reihen von Zylinderzellen, die längsten liegen den Septen direkt an. Das Stroma dieses Tumors ist, was die Dicke und Anordnung der Septa anbelangt, demjenigen einer normalen Schilddrüse ähnlich. Die Zylinderzellen umgeben oft ein Lumen, das nach van Gieson rot gefärbtes Colloid enthält und nicht die eigentümliche Form des Colloids des 2. Falles zeigt, sondern vielmehr in Form von homogenen Zylindern die Bläschen fast vollkommen ausfüllt und nur durch eine schmale Spalte von den Zylinderzellen getrennt ist.

Also handelt es sich auch in diesem 3. Fall um einen Tumor epithelialer Natur, wie aus der Form sowie Anordnung der Tumorzellen hervorgeht. Sind es ja doch polyedrische und zylindrische Zellen ohne Intercellularsubstanz, vollständig scharf vom Bindegewebe getrennt, welches letztere ganz dem Stroma der normalen Schilddrüse gleicht. Auch in diesem Tumor finden wir die gleichen kugligen Gebilde, wie in den ersten 2 Fällen. Die Kugeln dieses Falles zeigen ebenfalls die gleichen Reaktionen. Sie färben sich mit Eosin rot, mit van Gieson rosarot, mit Unnaschem Orcein-polychrom. Methylblau schokoladebraun. Sie finden sich im Zentrum der zu Kreisen angeordneten Zylinderzellen. Kugeln der allerersten Stadien, wo sie noch im Zusammenhang mit den sie produzierenden Zellen stehen, sowie solche in mittleren Stadien, wo zwischen Zellen und Kugel eine schmale Spalte auftritt, sind hier vertreten. Die allerletzten Stadien der Kugeln, wo sie vollkommen frei von Zellen liegen, vermissen wir hier, wie im 2. Falle die ganz kleinen Kugeln, dann die rosaroten Bänder, welche die interalveolären fuchsinroten Septen sowie die Übergangsgefäße scheidenartig umgeben. Ferner ist auch hier, wie im 2. Falle, kein Zusammenhang der Kugeln mit dem Bindegewebe nachweisbar.

Also stellt auch der 3. Fall einen Tumor epithelialer Natur dar, dessen Zellen collagene, hyalinähnliche Kugeln produzieren. Die letzteren, genau wie bei den ersten 2 Fällen, obschon epithelialer Herkunft, zeigen mikrochemisch die Reaktionen der collagenen Substanz.

In der Literatur sind keine ähnlichen Fälle beschrieben worden. Das einzige, was ich erwähnen möchte, ist die Arbeit von Ph. Stöhr „Über die Entwicklung der Glashaut des menschlichen Haarbalges“ (Anat. Anzeiger, 23. Bd., 1903).

Er zerlegt die Glashaut in zwei voneinander trennbare Lamellen: eine innere und eine äußere. Die erstere liegt den Zylinderzellen der epithelialen äußeren Haarzwiebelscheide an und soll nach ihm durch Verschmelzen von benachbarten kleinen Scheiben entstanden sein, die von den anliegenden Epithelzellen ausgeschieden werden. Die äußere Lamelle ist bindegewebiger Natur.

Stöhr kam also zu dem Resultat, daß die Glashaut des Haarbalges, die bis jetzt ausschließlich als Bindegewebsprodukt angesehen wurde, durch Zusammenschweißen von zwei Membranen entsteht, von denen nur die eine dem Bindegewebe angehört, während die andere ein epitheliales Produkt ist. Allerdings sieht er das letztere als ein Sekret der Zellen an, nicht als direkte Umwandlung des Protoplasmas. Indessen kann ich darin keinen prinzipiellen Unterschied gegenüber der Entstehung meiner Kugeln durch direkte Umwandlung des Zellprotoplasmas finden.

Am Schlusse meiner Arbeit angelangt, sei es mir gestattet, meinem hochverehrten Chef und Lehrer, Herrn Professor Dr. Theodor Langhans, für die Anregung, für die gütige Überlassung des Materials und für seine liebenswürdige und lehrreiche Hilfe während der Ausführung der Arbeit meinen tiefempfundenen und herzlichen Dank auszusprechen.

Nachtrag.

Der Beschreibung der histologischen Untersuchung ist hinzuzufügen, daß das Material in Alkohol fixiert und konserviert und in Celloidin eingebettet wurde.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XIII.

Die sämtlichen Figuren, nur mit Ausnahme von Fig. 5, stammen vom 1. Falle. Fig. 5 ist hingegen dem 2. Falle entnommen. Fig. 1 zeigt die Hämalaun-Eosin-, die übrigen die van Gieson-Färbung.

- Fig. 1. Übersichtsbild. Kugeln mehr oder weniger die Alveolen ausfüllend. Kugeln rot (Eosin), Kerne blau (Hämalaun).
- Fig. 2. Ein Stadium, das der Kugelbildung vorausgeht. Zylinderzellen in einem Kreise angeordnet. Peripherische kernhaltige Teile der Zellen gelb, voneinander durch breite Räume getrennt. Basale Teile rosarot, durch schmale Spalten voneinander getrennt. (Zeiß, Immersion $\frac{1}{12}$, Ocular 1.)
- Fig. 3. Beginn der Kugelbildung, indem die schmalsten Teile der basalen Enden der Zellen im Zentrum des Kreises zusammenfließen. (Zeiß, Immersion $\frac{1}{12}$, Ocular 1.)
- Fig. 4. Reife Kugel im Zusammenhang mit den sie bildenden Zellen. (Seibert, Immersion $\frac{1}{12}$, Ocular 1.)
- Fig. 5. Reife Kugel, die durch eine schmale, helle Spalte von den anliegenden Zellen getrennt ist. Die Trennungslinie der Kugel sowie der Zellen feinzackig. (Seibert, Immersion $\frac{1}{12}$, Ocular 1.)
- Fig. 6. Späteres Stadium. Die Kugeln liegen sehr dicht. In den Spalten zwischen den letzteren vereinzelte abgeplattete Zellen. (Zeiß, Immersion $\frac{1}{12}$, Ocular 1.)
- Fig. 7. Homogene, rosarote, quergestrichelte Bänder, netzartig miteinander verbunden. In der Achse der letzteren feine fuchsinrote, von den interalveolären Septen sich ablösende Fortsätze. In den Maschen, den Bändern dicht anliegend, polyedrische Tumorzellen. (Leitz, Objektiv 7, Ocular 1.)
- Fig. 8. Ein Übergangsgefäß, umgeben von Tumorzellen, die radiär zum Lumen angeordnet sind. Wie in den Kugeln, die peripherischen kernhaltigen Teile der Zellen gelb, die basalen rosarot. Die sie voneinander trennenden Spalten stellenweise bis zur Adventitia verfolgbar; stellenweise fließen die basalen Teile zu einer homogenen Masse zusammen. (Seibert, Immersion $\frac{1}{12}$, Ocular 1.)
- Fig. 9. Das älteste Stadium der Kugelbildung. Kugeln sehr dicht liegend, ohne Zellbelag. Die fuchsinroten, bindegewebigen Septa bilden ein Netz. In jeder Masche häufiger eine, seltener zwei Kugeln. Sie füllen die Maschen vollkommen aus. Stellenweise durchkreuzen die feinen Fortsätze die Kugeln selbst. (Zeiß, Immersion $\frac{1}{12}$, Ocular 1.)
- Fig. 10. Eine Kugel, die nur noch stellenweise von Zellen umgeben ist, im Zusammenhang mit dem Bindegewebe. Es lösen sich feine, einander parallel angeordnete Fasern vom interalveolären Septum ab und verzweigen sich in der Kugel selbst. (Seibert, Immersion $\frac{1}{12}$, Ocular 1.)