

## III.

**Über Papillome der Schilddrüse.**

Von

Dr. J. Züllig,

gew. II. Assistenten am Pathologischen Institute der Universität zu Bern.

Mit vorliegender Arbeit erlaube ich mir die in der Literatur ohnehin in sehr spärlicher Anzahl veröffentlichten Fälle von Papillomen der Schilddrüse um einige wenige zu bereichern. Von Plauth, Kapsammer, Wölfler und andern wurden unter dem Namen „Cystadenoma papillare“ Tumoren der Schilddrüse bzw. der Nebenschilddrüsen beschrieben, die mit unseren Papillomen sehr ähnlich, vielleicht auch identisch sind.

Eingehender beschrieben und besser gewürdigt wurde diese Art von Schilddrüsentumoren aber erst in der grundlegenden Arbeit von L a n g h a n s über „die epithelialen Formen der malignen Struma“.

L a n g h a n s beschreibt und bespricht daselbst des ausführlichsten fünf Fälle von Papillomen der Schilddrüse. Er erwähnt dabei auch die als Cystadenoma papillare beschriebenen Geschwülste der Schilddrüse, ist aber nicht sicher, ob er diese Tumoren mit den seinigen identisch halten soll. Makroskopisch fällt ihm vor allem der Unterschied in Größe und Bau derselben auf; in seinen Fällen handelte es sich um kleine und solide Geschwülste; mit einer Ausnahme stellten die „Zystadenome“ der andern Autoren durchweg große Tumoren dar, die noch sehr oft mit Zysten kombiniert waren; in histologischer Hinsicht ist aber ihm die Beschreibung der „Zystadenome“ eine ungenügende, um — auf sie allein gestützt — einen endgültigen Entscheid fällen zu können.

Seit der L a n g h a n s schen Veröffentlichung ist nur ein weiterer Fall von Papillom der Schilddrüse, und zwar erst in jüngster Zeit — von Z e h b e publiziert worden; nach diesem Autor zeigt der neue Fall zum Teil völlige Übereinstimmung im histologischen Bau des Geschwulstgewebes mit demjenigen der L a n g h a n s schen Papillome, zum Teil aber bot er mehr das Bild der L a n g h a n s schen „wuchernden“ Struma; die ganze Geschwulst stellte einen großen, zystischen Tumor dar.

Meine Fälle decken sich, was das histologische Verhalten des eigentlichen Tumorgewebes anbelangt, im wesentlichen durchweg mit den Tumoren, welche L a n g h a n s als Papillome beschrieben hat. Sie stellten anderseits aber, mit Ausnahme eines Falles, sämtlich große Tumoren dar; einer war sogar mit Zysten kombiniert; sie lehnen sich also in dieser Hinsicht mehr an den Fall von Z e h b e und an jene als Zystadenome beschriebenen Fälle an. Bevor ich jedoch weiter über dieselben berichten will, möchte ich sie zuerst einzeln, einen nach dem andern, genauer beschreiben.

Fall 1. Herr Sch., 60 Jahre alt, aus Halle. Von Prof. Kocher zugesandt am 7. Mai 1907. Struma maligna, in den letzten Wochen stark gewachsen, aber ohne Beschwerden seit lange bestehend.

Struma, 11 : 7 : 5 cm, mit bindegewebiger, glatter Kapsel, unregelmäßig höckeriger Oberfläche. Höcker wenig prominent, gut abgegrenzt mit Ausnahme der vor der Trachea gelegenen Stelle, wo der Tumor mit der Trachea fest verwachsen ist; ein Teil der vorderen Trachealwand, ungefähr vier Knorpelringe, ist mit reseziert. Konsistenz größtenteils ziemlich derb; an einer Stelle eine Zyste von etwa 3 cm Durchmesser. Schnittfläche: im ganzen ziemlich gleichmäßiger, lappiger Bau, die Läppchen von 2 bis 5 mm Durchmesser, durch Furchen voneinander getrennt, aus braungrauem, ziemlich gut transparentem Gewebe bestehend. Nur in der Gegend der Verwachsung mit der Trachea ein mehr homogenes, auch hie und da von feinsten Fäserchen durchzogenes festes, graugelbliches, ziemlich transparentes Gewebe. Der Inhalt oben erwähnter Zyste ist dickbreiig, von schmutziggraugelber Farbe. Nirgends läßt sich eine größere Menge Saft abstreifen; derselbe ist blutig, klar. Spiritus, Formol.

Am 27. August 1907: von demselben Falle: Lymphdrüsen nach Struma maligna. Lymphdrüse von 11 mm Durchmesser, außen von Fettgewebe umgeben. Schnittfläche: im ganzen graurot, transparent, mit zahlreichen eingestreuten gräulichen oder gelblichen Körnern von  $\frac{1}{2}$  bis 1 mm Durchmesser. Kein Saft. Spiritus.

Am 6. Januar 1909, von demselben Patienten: Lymphdrüsen nach Struma maligna. Mehrere große Knoten von 1 bis 2 cm Durchmesser, außen durch Bindegewebe gut abgegrenzt. Auf der Schnittfläche grobkörniger Bau; die Körner rundlich, 2 bis 3 mm Durchmesser, bräunlich, durch schmale Furchen voneinander getrennt. Konsistenz weich, kein Saft. Spiritus.

Der Tumor stellt sich schon bei Lupenvergrößerung als ein Papillom dar; er hat lobulären Bau und ist von der Umgebung durch eine bindegewebige Kapsel gut abgegrenzt. Durch schmale, kernarme Stromabalken wird er in zahlreiche, verschieden große Läppchen geteilt. Die Stromabalken besitzen in der Mehrzahl eine Breite von 90 bis 400  $\mu$ , bloß einige wenige 1,1 mm. Die Größe der einzelnen Lobuli schwankt zwischen 0,5 mm und 1 cm; selten beträgt sie mehr. Der lobuläre Bau ist vor allem in der Peripherie, wo auch meist die kleineren Läppchen liegen, deutlich ausgesprochen; gegen das Zentrum, wo insbesondere die größeren sich befinden, fällt er weniger in die Augen; bindegewebige, schmale Septen stoßen da gegen das Innere des Läppchens vor; sie erreichen aber die gegenüberliegende Wand nicht, sondern enden in mehr oder minder großer Entfernung von ihr, sind also unterbrochen.

Die Lobuli nun stellen Hohlräume dar, die von Papillen mehr oder weniger dicht ausgefüllt sind. Bei Lupenvergrößerung sind indessen zunächst nur polyedrische Felder sichtbar, die von teils leicht konvexen, teils leicht konkaven, aber auch ganz geraden Linien begrenzt und durch schmale, helle Spalten voneinander getrennt werden; die Seitenzahl dieser Felder beträgt im Mittel etwa sechs. Die größten Felder finden sich in den größeren Lobuli; ihr größter Durchmesser kann bis 12 mm betragen; in den kleineren und kleinsten beträgt er höchstens 2 mm, meist weniger. Von den hellen Spalten dringen weiter solche, meist aber bedeutend schmalere, mehr oder weniger tief in das Innere der Felder ein, so daß letztere in mannigfachster Weise zerklüftet werden. Die Spalten sind vollkommen leer, abgesehen von kolloidähnlichen Massen, die man mit dem Mikroskop mit aller Deutlichkeit sieht. Jede Spalte wird von Epithel begrenzt; sie ist deshalb als interpapilläre Spalte, ein jedes polyedrisches Feld als kleiner Papillenbaum oder, was öfters — besonders in größeren Lobuli — der Fall sein wird, als Ast eines größeren Papillenbaumes zu betrachten.

Das Epithel der Papillen ist nicht überall dasselbe; an den Stellen, die sich direkt der Wand gegenüber befinden, also an den peripheren Teilen, ist es zylindrisch, oft sehr hoch, meist 12 bis 14  $\mu$ ; die höchsten Zellen erreichen sogar 34  $\mu$ . Die Zellgrenzen sind ab und zu als helle Linie sichtbar, meist aber sehr undeutlich oder nicht erkennbar; das Protoplasma ist mit Eosin

stark gefärbt, ohne deutliche Granulation und erscheint trüb. Die Zellkerne sind an diesen Stellen länglichoval, bläschenförmig, mit mäßig zahlreichen Chromatinkörnern und einem deutlichen Nukleolus; sie erreichen meist eine Länge von 8 bis 10  $\mu$ , ihre Breite schwankt zwischen 3 und 7  $\mu$ , selten ist sie geringer oder größer; die Kernmembran ist in den meisten Fällen glatt, doch kann man an ihr ab und zu kleinere Einbuchtungen und vorspringende Zacken finden; die Kerne liegen teils in der Mitte der Zellen, teils mehr der Basis oder dem freien Pol derselben genähert; sie scheinen sogar nicht selten den freien Rand der Zellen direkt zu berühren; sie liegen dicht nebeneinander, meist weniger als halbe Kernbreite voneinander entfernt. Zwischen diesen Kernen finden sich oft dunklere eingeschaltet und von eckiger Form. Nicht selten ist das basale Ende der Zelle zu einer Spitze verjüngt, während das andere, der freien Oberfläche zugekehrte, zu einer Platte verbreitert erscheint: der ganze Kern also eine mehr dreieckige Gestalt zeigt. Solche Kerne vor allem liegen dem freien Pol der Zelle oft so eng an, daß zwischen ihnen und dem Lumen keine Protoplasmastrifen zu sehen sind. Geschrumpfte Kerne sieht man an vielen Stellen frei, oder in kolloidähnliche Massen eingehüllt, im Lumen liegen. Ein zylindrisches, zum Teil sehr hohes Epithel haben wir ferner an den Stellen, wo sich die Papillen an der Wand inserieren; es zeigt auch dieselben Charakteristika wie das eben beschriebene, wenn auch die geschrumpften Kerne im allgemeinen seltener sind. In den zentralen Teilen der papillomatösen Wucherungen und vor allem an den größeren Stämmen verliert das Epithel seine Höhe und wird mehr oder weniger kubisch; die Zellgrenzen sind auch hier in den wenigsten Fällen als helle Linien zu sehen; meistens sind sie sehr undeutlich oder gar nicht erkennbar, so daß das Epithel den Charakter eines Synzytiums erhält. Ihre mittlere Höhe beträgt 9  $\mu$ ; die Kerne sind rundlich oder auch quadratisch und reichen oft von der Basis bis fast zur freien Fläche der Zelle; sie sind bläschenförmig, mit einigen Chromatinkörnern und einem Kernkörperchen; sie stehen meist nicht mehr so nahe beisammen, die Entfernung beträgt eine Kernbreite. Der mittlere Durchmesser der Kerne beträgt 7  $\mu$ .

Die Wand der Hohlräume ist ebenfalls mit Epithelzellen ausgekleidet; sie sind oft auf ziemlich weite Strecken von dem darunterliegenden Bindegewebe abgehoben. Die einzelnen Zellen zeigen ebenfalls wiederum verschiedenes Verhalten, vor allem in ihrer Höhe.

An den den Papillen gegenüberliegenden Wandstellen sind die Zellen niedrig, kubisch, teilweise sogar endothelartig flach, so daß die Kerne gegen das Lumen vorstehen. Wo das Epithel kubische Gestalt besitzt, sind die Zellkerne meist rundlich, bläschenförmig, in der Mitte der Zelle gelegen; wo es aber noch niedriger geworden ist, sind sie langgestreckt, oft bis 12  $\mu$  lang und 5  $\mu$  breit, und liegen natürlich mit dem Längsdurchmesser parallel der Wand. Ihr gegenseitiger Abstand ist recht unregelmäßig; sie liegen bald sehr nahe beieinander, bald um 1 bis 3 Kernlängen voneinander entfernt.

An den Ansatzstellen der Papillen sehen wir die Zellen des Wandbelages wiederum zylindrisch, oft sehr hoch werden, wobei einzelne Zellen ihre Nachbarn oft kuppenförmig überragen. Außerdem sieht man nicht selten, wie von der Wand aus ab und zu zirkumskripte, ungefähr halbkugelige Protoplasamassen ohne deutliche Zellgrenzen mit 6 bis 15 Kernen vorragen. Wieder an andern Stellen der Wand, abgesehen von Ansatzstellen der Papillen, sieht man einzelne Zellengruppen zunächst höher, dann mehrschichtig werden; sie ragen aber nicht so sehr in das Lumen der Zyste vor, sondern drängen das darunterliegende Stroma muldenförmig zurück.

Was das Epithel sowohl der Papillen wie das der Zystenwand von demjenigen des normalen Schilddrüsenfollikels unterscheidet, ist erstens vor allem die Mannigfaltigkeit in Größe und Gestalt der Zellen und Kerne, womit sich uns die ersteren, insbesondere die Epithelien der Zystenwand, präsentieren, und zweitens die Art des Protoplasmas, wodurch sich eine jede Zelle des Papilloms — die Epithelien der Zystenwand selbstredend miteingenommen — in gleicher Weise vom normalen Schilddrüsenepithel deutlich abhebt. Die „Papillomzelle“ ist viel protoplasmareicher, das Protoplasma stärker mit Eosin

gefärbt und erscheint trüb; ferner ist sie meist größer, oft bedeutend größer, und die Unregelmäßigkeit der Anordnung, wie wir sie unter den Zellen der Zystenwand finden, daß nämlich an sehr hohe Zellen fast unmittelbar sich kubische oder sogar stark abgeplattete, also auf einmal viel niedrigere anschließen, findet ihresgleichen beim Epithel der normalen Schilddrüsenbläschen nicht, wenn es auch die Zeichen größter Dehnung aufweisen sollte. Die Kerne vollends sind bei der Papillomzelle durchweg größer wie beim Epithel normaler Schilddrüsen; sie können rund, oval, abgeplattet oder geschrumpft sein, in der Mitte der Zellen liegen oder einem der beiden Pole genähert sein.

Die Papillen haben meist einen leicht welligen Verlauf; sie geben ihrerseits reichlich Seitenpapillen ab, die sich wiederum verzweigen können; an ihren Enden sind sie oft nicht unbedeutend verbreitert. Die Seitenzweige können mit andern derselben oder benachbarter Papillen verschmelzen, wodurch von Epithel ausgekleidete Hohlräume entstehen von meist rundlicher oder ovaler Form, die auch Kolloid enthalten können. Auf dem Querschnitt zeigen die Papillen in den wenigsten Fällen die rundliche Form, und dann sind es die am meisten peripher gelegenen, also die jüngsten, größtenteils sind sie verbreitert, oft flach, blattartig; das gilt sowohl für die Papillienstämme als auch für die primär, eventuell sekundär abgehenden Seitenzweige, mit Ausnahme der jüngsten. Das Epithel ist im wesentlichen einschichtig, indessen tritt es doch an manchen Stellen auch mehrschichtig auf, und hie und da stoßen Sprossen, aus solchen Zellen bestehend, in das Lumen vor, ohne daß eine zentrale, bindegewebige Achse erkennbar wäre; wohl die erste und rein epitheliale Anlage neuer Seitenzweige.

Ebenso sind die Querschnitte der Gefäße selten rund; sie bilden schmale Spalten, die den Verzweigungen der Papillen ebenfalls folgen. Dem Endothel der Gefäße gesellt sich oft eine deutliche, mehr oder weniger dicke Adventitia hinzu, in andern Fällen ist von einer solchen nichts zu sehen. Sie erreicht eine mittlere Dicke von 3 bis 4  $\mu$ , kann aber auch nur 1,7  $\mu$  und weniger dick sein, so daß sie die Endothelkerne der Kapillaren fadenförmig zu verbinden scheint.

In den interpapillären Spalten, die durch Verzweigungen derselben Papille oder durch benachbarte Papillen gebildet werden können, findet sich nicht selten eine stark mit Eosin gefärbte, homogene, glänzende Masse, die ohne weiteres an Kolloid erinnert. Diese Masse schließt oft Zellen und Kerne ein, die den Epithelien der Papillen völlig ähnlich sehen; vor allem sind jene geschrumpften, chromatinreichen Kerne vertreten. Die interpapillären Spalten sind oft ziemlich tief, an ihrem blinden Ende meist mehr oder weniger ausgeweitet und oft nur durch einen schmalen Hals mit dem Hauptlumen verbunden. Querschnitte durch solche Spalten müssen uns folgerichtig ein Bild darbieten, das dem normalen Schilddrüsenbläschen ähnlich ist. Das Epithel ist in diesen Hohlräumen meist weniger hoch als das gewöhnliche Papilleneithel, hie und da kubisch. Das Kolloid meist retrahiert, das Lumen nicht vollständig ausfüllend, hie und da mit kleinen, rundlichen Vakuolen im Innern.

An einigen Stellen der Papillen, wo das Epithel zugleich mehrschichtig ist, sieht man die Zellen durch eine solche kolloidähnliche Masse auseinandergedrängt, so daß die gegen das Lumen vorgeschobenen Zellen bedeutend abgeflacht und sichelförmig erscheinen, während die übrigen Form und Gestalt im wesentlichen nicht verändert haben. Offenbar haben an diesen Stellen die Zellen zu sezernieren begonnen und ihr Produkt, diese kolloidähnliche Masse, da abgelagert, wo es die bestehenden Druckverhältnisse am ehesten gestatteten. Die Zellen wurden entsprechend der Zunahme des Kolloids an Menge mehr und mehr voneinander abgedrängt und diejenigen, die den geringsten Widerstand entgegenzusetzen vermochten, entsprechend gedehnt und abgeplattet.

Einen ähnlichen Vorgang, aber in einer einzelnen Zelle, konnte ich an einigen Stellen des Wandepithels beobachten. Bis 10,5  $\mu$  hohe und ebensobreite Zellen zeigten ihre zentralen Partien des Zelleibes von einer solchen kolloidähnlichen Masse eingenommen; die freie Fläche war nach dem Lumen, die basale gegen das der unterliegenden Bindegewebe vorgewölbt; das Protoplasma lag als mehr oder weniger schmaler Saum der Zellmembran an. Der Zellkern fand sich

an eine Seitenwand gedrängt, dunkel gefärbt, in seinen mittleren Partien verschmälert, an den Enden plattenförmig verbreitert, hie und da mit kurzen Fortsätzen in den Protoplasmasaum nach der Basis und der freien Oberfläche der Zelle hin.

Die Knoten sind in den meisten Fällen vom Schilddrüsengewebe durch eine bindegewebige Kapsel scharf abgegrenzt, jenseits welcher wir absolut keine Tumorelemente entdecken können. In der Kapsel selbst aber bemerkt man nicht selten, besonders an Stellen, wo interlobuläre Septen abgehen, kompakte Zellstränge in die Kapsel vordringen, sich zwischen die einzelnen Fibrillenbündel einzwängend; manchmal kann man sogar inmitten der Kapsel Hohlräume sehen, meist von länglicher Gestalt, von Epithel ausgekleidet, das sich von dem der Zysten durch nichts unterscheidet; im Lumen findet man hie und da bereits ausgebildete Papillen oder wenigstens, als ihre Anfänge, Zellgruppen, aus 6 bis 12 und mehr Zellen bestehend, aber meist ohne deutliche Grenzen; die Kerne oval oder rundlich, meist bläschenförmig. Diese Invasion von Geschwulstelementen in das Gewebe der Kapsel hat naturgemäß eine Auflockerung und schließliche Durchbrechung derselben zur Folge, und durch dieses Verhalten manifestiert eben der scheinbar gut abgegrenzte Tumor seine Malignität.

An anderer Stelle findet sich inmitten des Tumorgewebes noch Schilddrüsengewebe, das seinem histologischen Bilde nach als normal anzusprechen ist; es ist wohl als trennende Schicht ein lymphozytenreiches Bindegewebe vorhanden, aber zur Bildung einer eigentlichen Kapsel ist es nicht gekommen.

Und noch an weiterer Stelle finden sich inmitten eines Septums, um das sich überall typisches Tumorgewebe fand, einige Schilddrüsenbläschen mit kubischem und noch niedrigerem Epithel, mit Kolloid gefüllt; distal und proximal von diesen in einer Entfernung von 78 bzw. 143  $\mu$  Tumorgewebe in Form von länglichen, mit Epithel ausgekleideten Hohlräumen, dazwischen das unveränderte Gewebe des Septums.

Wenn also im allgemeinen eine scharfe Trennung von Papillom und Schilddrüsengewebe durch eine bindegewebige Kapsel zu konstatieren ist, so sind doch auch Ausnahmen zu verzeichnen.

Als Metastasen in Lymphdrüsen stehen uns Tumoren von 7 bis 23 mm größtem Durchmesser zur Verfügung. In dem einen Teile derselben ist das lymphadenoide Gewebe bis auf wenige Randpartien vollständig verdrängt und daselbst nur in Form von Lymphozytenhaufen vorhanden; keine Keimzentren, keine Markstränge. In einem andern Teile derselben ist noch etwa ein Viertel des Tumors Lymphdrüsengewebe; noch gut erhalten finden sich Follikel mit Keimzentren, Markstränge und erweiterte Lymphbahnen mit großen, epithelähnlichen Zellen, sogenannten desquamierten Endothelien. Und in wieder andern Tumoren finden wir, zunächst auch nur peripher, einiges lymphadenoide Gewebe; ferner aber auch an vielen Stellen inmitten des Tumors und umgekehrt Tumorgewebe inmitten von lymphadenoidem Gewebe.

Diese beiden Gewebe sind in den meisten Fällen durch Bindegewebe voneinander getrennt; seltener stoßen sie direkt aneinander. Der lobuläre Bau des Tumors ist auch in diesen Metastasen zum Teil recht deutlich ausgebildet, zum Teil etwas verwischt, indem auch hier in den größeren Lobuli noch unterbrochene Septen mehr oder weniger zahlreich vorkommen. Die größten Lobuli erreichen einen Durchmesser von etwa 10 mm; solche sind aber in sehr geringer Zahl vorhanden; die meisten haben einen größten Durchmesser unter 5 mm und viele einen solchen von  $\frac{1}{2}$  mm und noch weniger; die Septen sind bis 500  $\mu$  breit, meist aber viel schmaler, 90 bis 200  $\mu$ , meist sehr reich an Lymphozyten.

Der Inhalt der Lobuli bietet teils dasselbe Bild, wie es beim Primärtumor beschrieben worden ist; teils sind die Felder entschieden kleiner und durch weitere Spalten voneinander getrennt. Häufiger trifft man hier auf runde Papillen, wenn auch die blattartig verbreiterten an Zahl noch weitaus die Oberhand behalten. Das Epithel ist im allgemeinen etwas niedriger, ohne jedoch die zylindrische Form einzubüßen; an vielen Stellen noch mehrschichtig. Die Zellen enthalten dasselbe, stark mit Eosin sich färbende, trübe Protoplasma, und ihre Grenzen

sind nur ausnahmsweise durch helle Linien gekennzeichnet; meistens sind sie nicht zu sehen. Der entsprechend kleinere Kern liegt bald in der Mitte, bald näher der basalen oder der freien Fläche der Zelle, ist meist deutlich bläschenförmig; auch jene geschrumpften Kernformen sind hier, wenn auch in beträchtlich geringerer Anzahl, vertreten. — Das Epithel, welches die von den Papillen eingenommenen Zystenräume auskleidet, ist ebenfalls zum Teil endothelartig niedrig, zum Teil kubisch oder zylindrisch, einzelne Zellen dabei oft kuppenförmig benachbarte überragend; jedoch erreicht es nicht die Höhe, wie dasjenige der Papillen. Im papillären Stroma trifft man wiederum auf jene spaltförmig erweiterten Kapillaren, die mit ihren Verzweigungen auch denjenigen der Papillen folgen; daneben sind aber normale Kapillaren mit ihrem rundlichen Querschnitt häufiger geworden, ab und zu 2 und 3 an der Zahl in einer Papille. Eine Adventitia kann auch hier vorhanden sein oder fehlen. Schließlich finden wir auch in diesen Metastasen kolloidhaltige interpapilläre Spalten und jene ovalen oder rundlichen Bläschenquerschnitte durch solche Spalten oder durch Verwachsungen benachbarter Papillen entstanden.

Die kleinsten Herde finden sich mitten im lymphadenoiden Gewebe, das aber an Lymphozyten etwas ärmer ist. Diese Herde stellen Häufchen oder auch Ringe von Zellen dar und haben einen Durchmesser von 30 bis 200  $\mu$ , selten darüber. 3, 4 bis 10 Zellen können ein Häufchen bilden; Zellgrenzen sind aber nicht sichtbar; das Protoplasma ist mit Eosin stark gefärbt und erscheint homogen und trüb. Die Kerne sind bläschenförmig, besitzen ziemlich gleichmäßig zerstreute Chromatinkörner und ein deutliches Kernkörperchen.

Oder die Zellen sind zu einem Ringe angeordnet und schließen ein mehr oder minder großes Lumen ein. Die Höhe einer Zelle wechselt da meist sehr. An hochzylindrische können sich unmittelbar beträchtlich niedrigere anreihen; die Kerne sind entsprechend der Zellform länglich oder oval oder rundlich, in aufrechter oder in liegender Stellung; sie sind in der Mehrzahl hell, bläschenförmig, ihre Membran glatt; in den weniger zahlreichen Fällen stößt man auf jene unregelmäßigen, geschrumpften Formen.

Noch größere Herde bestehen zunächst auch aus einem Ringe von derartig gestalteten Epithelzellen; im Lumen aber finden sich ein oder mehrere Zellhaufen, 4—10—20 Zellen zählend, letztere selten und dann nur vereinzelt mit deutlichen Grenzen; ihr Protoplasma ist dasselbe trübe, mit Eosin sich stark färbende; die Kerne rundlich oder eckig (bläschenförmig), hell oder dunkel; schließlich können sogar Papillen mit deutlichem axialen Stroma in solchen Lumina sich finden.

Der Tumor offenbarte aber seine Bösartigkeit nicht nur durch die Metastasenbildung in Lymphdrüsen: er war auch mit der Trachea ziemlich ausgedehnt und fest verwachsen. Auch dieses Stück konnte untersucht werden.

Das Gewebe zeigt zunächst auch hier an vielen Orten deutlichen lobulären Bau, die Lobuli von einigen Zehntel- bis 15 mm größtem Durchmesser; an andern ist die lobuläre Zeichnung etwas verwischt, indem wohl Septen in das Tumorgewebe vorstoßen, aber nach mehr oder weniger langem Verlauf unterbrochen werden; letztere bestehen aus kernarmem, fibrillärem Gewebe; die den Tumor durchziehenden Stromabalken haben eine Breite von wenigen Zehntel- bis 2½ mm. An einer Stelle findet sich in Form eines gegen das Geschwulstgewebe leicht konvex verlaufenden Bogens ein hyaliner, knorpeliger Trachealring von ungefähr 7 mm Länge und 0,4 bis 1,3 mm Breite. Direkt an der Außenseite des Knorpels liegt ein lockeres Gewebe mit Fettzellen und reichlichen Hämorrhagien; ihm folgt dann ein straffes, fibrilläres Gewebe, das reich an Lymphozyten und ebenfalls ziemlich ausgedehnt hämorrhagisch durchsetzt ist.

Von diesem straff gebauten Gewebe zweigen einige Ausläufer gegen und in die Geschwulstmasse ab; denn letztere ist bereits so weit vorgedrungen, daß diese Bindegewebsschicht für sie nur noch das letzte Hindernis bildet, um nach dessen Überwindung sogleich an die Trachea selbst heranzukommen. Diese Bindegewebsschicht ist in der Tat auch bereits von verschiedenen, meist kleineren Tumormassen durchsetzt. Von Drüsen, glatter Muskulatur und dergleichen, den normalen Bestandteilen der Trachea, ist nichts mehr vorhanden.

Etwas abseits von der Knorpelspange ist noch etwas Schilddrüsengewebe vorhanden, in Form eines keilförmigen Bezirks, die Spitze des Keiles gegen den Tumor gerichtet. In ziemlich großer Anzahl finden sich Bläschen von rundlicher oder ovaler Gestalt, von 16 bis 200  $\mu$  im Durchmesser. Die meisten mit Kolloid gefüllt, einige enthalten daneben auch Blut; die wenigsten sind leer; ferner finden sich ebenfalls zahlreiche komprimierte Bläschen; das Epithel, das die Bläschen auskleidet, ist kubisch, hell; die Kerne kugelig, bis 5  $\mu$  im Durchmesser und im gegenseitigen Abstand von einer Kernbreite; wo die Bläschen sehr ausgehöhlt sind, ist das Epithel endothelartig niedrig, die Kerne lang und schmal, in liegender Stellung und oft mehr wie eine Kernlänge voneinander entfernt. Das Stroma bis 20  $\mu$  und breiter, reich an Lymphozyten; die zunächst liegenden Lobuli der Geschwulst liegen in einer Entfernung von 150 bis 540  $\mu$  von den letzten Follikeln der Schilddrüse; aber in der dazwischenliegenden lymphozytenreichen und hämorrhagisch durchsetzten trennenden Schicht sind bereits sehr zahlreiche Tumornester in Form von kleinen Zellhaufen oder von kompakten Strängen. Die Tumormassen, welche die Hohlräume mehr oder weniger ausfüllen, zeigen an vielen Orten das bekannte Bild; an andern Stellen ist es weniger deutlich. Die einzelnen Papillen sind näher aneinandergedrängt, infolgedessen die hellen Spalten schmaler und schließlich vollständig geschwunden. Die Epithelien aber sind in Form von Zellnestern und Zellsträngen von wechselnder Breite erhalten. Ferner ist noch zu erwähnen, daß im bindegewebigen Stroma der Papillen lymphadenoides Gewebe, hie und da mit Keimzentren, in ziemlich ausgedehnter Menge sich findet.

Einlagerung von Kalk fand sich nur an wenigen Stellen, so mitten im straffen Bindegewebe in der Nähe der Trachea; ferner, wie es scheint, in epithelialen Zellsträngen von Lymphdrüsenmetastasen.

Das reichlich vorhandene Pigment im Stroma der Papillen gab positiv Turnbull-Reaktion; ist also eisenhaltig. Glykogen wurde auch nach Best nicht gefunden.

Die Partien des Tumors, in denen sich jene kompakten Zellnester finden, liegen ausschließlich in der Nähe des mitresezierten Luftröhrenknorpels. Dieser Teil der Geschwulst wird schon makroskopisch als ein „mehr homogenes, nur hier und da von feinsten Fäserchen durchzogenes, festes usw. . . . Gewebe“ geschildert.

Daß es hier nicht zur Entwicklung des typischen lobulären Baues, mit Bildung von zystischen Hohlräumen gekommen, daran mag wohl die Lage, welche die betreffende Geschwulstpartie eingenommen hat, schuld sein; sie war, wie ausdrücklich berichtet wird, vor der Trachea gelegen.

Fall 2. Dr. Kr., 41 Jahre alt, St. Petersburg. Zugeschickt am 14. November 1907 von Prof. Kocher. Struma maligna. Papillom?

Seit mehreren Jahren Druckbeschwerden, in der letzten Zeit zunehmend.

Zystische Struma, 15 cm lang, 4 cm breit; eine Hälfte wurde zugesandt.

Die Struma war ziemlich in der Mittellinie vor der Trachea gelegen. Außenfläche der Struma glatt, von Bindegewebe abgekapselt. Auf dem Durchschnitt zwei vollkommen getrennte Zysten. Obere Zyste 9 cm lang, Wand an den meisten Stellen nur 2 bis 3 mm dick; Innenfläche größtenteils glatt, dunkelrot; nur nach dem unteren Ende hin findet sich ein 1½ bis 2 cm dicker Höcker von Tumorgewebe, der an der Oberfläche sehr feine, rundliche Papillen von ¼ bis ½ mm Durchmesser trägt. Diese Papillen sind zum Teil graurot, transparent, zum Teil weißlich und trüb, fühlen sich sandig an. Auf der Schnittfläche ist dieses Tumorgewebe größtenteils grau, transparent; ganz fein gekörnt; nur selten sind auch hier weißliche, trübe Pünktchen sichtbar. Neben diesen größeren Knoten finden sich in der Nähe noch einige kleinere Höcker mit papillomatöser Oberfläche von 2 bis 5 mm Durchmesser in der Zystenwand vorhanden. Die untere Zyste zerfällt in zwei Kammern, die durch eine enge Stelle miteinander kommunizieren; die Zystenwand ist 1 bis 3 mm dick; die Innenfläche vollkommen glatt, dunkelrot. Von dem einen Tumor läßt sich etwas trüber Saft abstreifen.

Zuppräparat: deutliche Papillen mit gefäßhaltigem Stroma. Gefäße mit rundem Querschnitt. Epithelien kubisch; hie und da Konkreme von kohlensaurem Kalk. Kein Glykogen in den Epithelien.

Also auch hier ist eigentliches Tumorgewebe in recht bescheidener Menge vorhanden. Es ist nach außen durch eine straffe, kernarme Kapsel von 1 mm mittlerer Dicke gut abgegrenzt. Die größte Breite erreicht es mit etwa 20 mm; es liegt der sehr unebenen Zystenwand bald auf längere Strecken auf (15 mm); bald bildet es auf derselben nur wenig breite Höcker ( $3\frac{1}{2}$  mm). Schon bei Lupenbetrachtung zeigt es ohne weiteres das Bild des Papilloms; was aber auffällt, ist nicht nur das Fehlen eines ausgesprochenen lobulären Baues, sondern vor allem der hohe Grad hyaliner Entartung, den das Gewebe fast durchweg zeigt. Es betrifft das teils ganze Komplexe, teils auch nur einzelne Papillen oder kleinere Gruppen von solchen; von diesem regressiven Prozesse sehen wir ferner, wenn nicht ausschließlich, so doch vornehmlich die Papillen ergriffen, die am entferntesten von der Kapsel, also am zentralsten gelegen sind; an einigen Stellen des Tumors ist dies Bild ganz besonders deutlich.

Das Epithel der Papillen ist meist einschichtig, 7, 8 bis 20  $\mu$  hoch; die Zellen im allgemeinen ohne deutliche Grenzen, wenn auch hier und da zwischen ihnen helle Linien angetroffen werden. Das Protoplasma ist intensiv trüb und stark gefärbt, ohne deutliche Granulierung. Die Kerne sind bläschenförmig, besitzen ziemlich zahlreiche Granula und einen deutlichen Nukleolus; sie sind rund oder oval oder auch eiförmig; ihr größter Durchmesser beträgt 10,2  $\mu$ , ihr gegenseitiger Abstand eine halbe Kernbreite oder weniger; meist nehmen sie die Mitte der Zellen ein. An wenig zahlreichen Stellen finden sich auch geschrumpfte Kerne, die dann oft der freien Oberfläche genähert sind, wenn auch stets noch ein Protoplastastreifen über die Kernkuppe hinwegzieht.

So verhält sich das Epithel der meisten, allseitig frei ins Lumen hineinragenden Papillen. Anders verhält es sich, wo zwei oder mehrere benachbarte Papillen aneinanderstoßen; an solchen Stellen büßt es seine Höhe ein; es wird niedriger, nicht selten endothelartig niedrig. Die Höhe kann dann nur 5,4  $\mu$  betragen und die Kerne sind dabei in liegender Stellung, bis 8  $\mu$  lang und um Kernlänge voneinander entfernt. Kommt es zu einer Verschmelzung solcher aneinander stoßender Papillen, so werden zuerst die Zelleiber undeutlich; die Kerne bleiben zunächst noch, eine etwas wellenförmige Kette bildend; später verschwinden auch sie.

Das Epithel der Zottenstämme wechselt in seiner Höhe ungefähr in denselben Grenzen wie dasjenige an den Spitzen der Papillen; hier sind die hellen Linien zwischen den Zellen nicht besonders selten, und oft überragen einzelne Zellen kuppenförmig benachbarte. Protoplasma und Kern der Zelle zeigen das bekannte Verhalten.

Das Epithel der Zystenwand ist am Abgange der Septen kubisch bis zylindrisch, bis 13  $\mu$  hoch, oft mit hellen Grenzlinien oder auch endothelartig niedrig, bis 5  $\mu$  hoch, streckenweise abgehoben.

Die Papillen sind meist rund oder oval, oft vielfach verzweigt; blattartig flache Papillen sind recht bescheiden vertreten. Papillen, deren axiales Stroma nur aus Kapillarendothelien ohne oder nur mit sehr geringer Adventitia besteht, finden wir hier nicht; die Adventitia ist hier breiter, kernarm, oft homogen; die in ihr verlaufenden Gefäße sind aber durchweg deutlich als solche zu erkennen.

Die Gefäße sind meist spaltförmige Kapillaren, die Endothelkerne meist lang und sehr schmal, 17 : 1 bis 2  $\mu$ , bläschenförmig und dann mit deutlichem Kernkörperchen oder dunkel; das Lumen ist bald nur stellenweise, bald im Verlauf einer ganzen Papille sichtbar und nicht selten ziemlich weit, manchmal sogar sehr weit; es enthält meist Erythrozyten und polynukleäre Leukozyten in mäßiger Anzahl. Neben diesen spaltförmigen Gefäßen trifft man relativ oft auch auf runde, zwei und mehrere in einer Papille mit rundlichem Querschnitt.

Die interpapillären Spalten sind infolge der hyalinen Entartung ausgedehnter Tumormassen naturgemäß vielfach verschwunden, und wo sie noch vorhanden sind, sind sie ziemlich schmal, an vielen Stellen mit rötlichen, scholligen oder auch kolloidähnlichen Massen und desquamierten Epithelien angefüllt.

Die Zystenwand ist an den papillenfrenen Partien glatt, ohne jegliche epitheliale Auskleidung; wo sie Papillen trägt, zeigt sie mannigfache Einsenkungen und Erhebungen.



Sie ist teilweise recht reich an Geschwulstnestern; letztere bilden teils bis 300  $\mu$  lange Schläuche mit engem Lumen, ungefähr von der Breite eines Harnkanälchens; das Lumen von einem einschichtigen Epithel ausgekleidet, das aber recht verschiedene Höhe aufweist, an den einen Stellen zylindrisch, an andern kubisch oder sogar endothelartig niedrig sein kann; analog verhalten sich natürlich auch die Kerne; teils sind es weite, hie und da vielfach verzweigte Hohlräume, mit demselben Epithel wie die schlauchförmigen Nester ausgekleidet, im Lumen aber meist noch Gruppen von eng aneinandergeschlossenen Zellen oder bereits ausgebildete Papillen in wechselnder Anzahl. Alle diese Nester liegen teils unregelmäßig verteilt in der Kapsel, teils sind sie mit der Längsachse parallel zur Zystenwand gelegen, und an einem dritten Orte scheinen sie von einem Punkte der Zystenwand in verschiedenen Radien die Kapsel allmählich durchbrechen zu wollen. Die kleinsten Nester sind am weitesten in die Kapsel vorgedrungen; gegen die Innenwand finden sich die größten und schließlich öffnen sich die größten mit ihrem Lumen in den Hohlraum der Zyste. An einigen Stellen der Kapsel finden sich ferner, umgeben von einigen Fettzellen, einige Lymphozytenhaufen.

Das Pigment, das sich in einigen Partien des Tumors, in reichlicherem Maße aber in der Kapsel abgelagert hat, gab positiv Turnbull-Reaktion.

Der negative Ausfall der Glykogenprobe mit Lugolscher Lösung am frischen Präparat hat sich nach der Bestschen Methode am gehärteten und in Zelloidin eingebetteten bewahrheitet.

Die Kalkablagerungen, die schon im frischen Präparat durch „sandiges Anfühlen“ sich verrieten, finden sich vor allem in den hyalin degenerierten Papillen und Papillengruppen; es findet sich demgemäß in vielen, den zentralsten Teilen des Tumors entsprechenden Partien, ferner am Rande des Tumors, wo alsdann an die glatte Zystenwand die hyalin degenerierten Papillen sich anschließen, dann aber auch in mehr peripher gelegenen, der Kapsel benachbarten Teilen, soweit dieselben hyalin entartet sind; daneben gibt es aber ausgedehnte, hyalin entartete Bezirke, die keine Spur einer Kalkablagerung aufweisen.

Die Ablagerung selbst ist meist auf die sklerosierten Massen beschränkt, kann aber auch die noch übriggebliebenen Reste von Zellen und Kernen betreffen; sie ist meist nicht hochgradig und bildet teils blasse, unregelmäßig gestaltete, zackige Platten und Scheiben, teils sind es mehr Schollen, teils überzieht sie die hyalinen Zotten bald in ganzer Fläche, bald nur peripher als fast homogener, blaßblauer Guß. In der Kapsel sind verkalkte Partien sehr selten und kommen in Gestalt unregelmäßiger blauer Ballen vor.

Der Kalk ist durchweg kohlenaurer Kalk.

Fall 3. Fräulein R. Zugesandt von Prof. Kocher am 5. Juli 1909. Akute Blutung im Kolloidknoten. Operiert am 4. Juli 1909.

Aufgeschnittener Tumor von brauner Farbe, leicht höckeriger Oberfläche,  $4\frac{1}{2} : 4\frac{1}{2} : 1\frac{1}{2}$  cm ziemlich weich, jedoch ist die Konsistenz nicht überall gleich.

Schnittfläche: gelblichbraun, transparent; in braunen, schokoladefarbigem, leicht zerdrückbaren Massen sind, unregelmäßig verteilt, mehr gelbliche, transparente Knötchen von etwa 5 mm Durchmesser, von ziemlich derber Konsistenz. Nur an der Peripherie ist noch etwas festes Gewebe in schmaler Schicht. Formol.

Dieser Tumor konnte leider nur in wenig zahlreichen und recht wenig ausgedehnten Schnitten untersucht werden; weitaus der größte Teil der Geschwulstmasse ist völlig zerstört, nur an der Peripherie ist das Gewebe mit einer größten Breite von etwa 7 mm erhalten geblieben und der Untersuchung zugänglich, wenn auch da zum Teil ausgedehnte Hämorrhagien sofort auffallen.

Der Tumor ist durch eine straffe Kapsel, deren größte Breite 2 mm beträgt, nach außen scharf abgegrenzt. Von der Kapsel gehen nur wenige Ansläufer als Septen in das Innere der Geschwulst; sie bewahren selten auch nach längerem Verlauf ihren Charakter; meist erfahren sie bald eine Unterbrechung oder werden durch eindringende Tumorelemente zerstört und in schmal parallel zueinander verlaufende Lamellen zerlegt.

Das von der Kapsel eingeschlossene Gewebe erscheint nicht durchweg von demselben Bilde; das eigentliche papillomatöse, das auch schon bei Betrachtung mit der Lupe ohne weiteres als solches erkennbar ist, bildet allerdings die Hauptmasse; an einigen Stellen hat aber das Gewebe das Aussehen von Schilddrüsen; solches liegt dann meist ziemlich unvermittelt unter eigentlichem Tumorgewebe, ohne besondere Abgrenzung von demselben.

Ferner bieten sich auch Unterschiede in der Farbe dar; besonders mit Hämatoxylin-Eosin, weniger nach van Gieson lassen sich hellere Partien von mehr dunkleren unterscheiden; erstere liegen teils mitten in letzteren, teils sind sie durch Septen oder weite Spalten von ihnen getrennt.

Der Tumor zeigt nur an wenigen Stellen ausgesprochen lobulären Bau, so daß kernarme Septen Hohlräume, die von Geschwulstgewebe eingenommen sind, allseitig abgrenzen; oft ist er nur in der Weise angedeutet, daß das einen Hohlraum begrenzende Septum nicht ein straffes, kernarmes Band darstellt, sondern durch zahlreiche Geschwulstpartien in einzelne Lamellen zerlegt ist.

Die Lobuli besitzen einen längsten Durchmesser von  $\frac{1}{4}$  bis 4 mm und sind von Tumorgewebe meist ziemlich dicht angefüllt. In sehr vielen Fällen bietet ihr Inhalt das gewohnte Bild des Papilloms dar.

Von der Wand gehen an verschiedenen Stellen 25 bis 72  $\mu$  dicke Papillenstämmchen ab, die sich bald verzweigen.

Das Epithel der Papillen ist ein- oder mehrschichtig, bis 17  $\mu$  hoch, die Zellgrenzen nicht deutlich sichtbar, das Protoplasma trüb, die Kerne bald in der Mitte gelegen, bald mehr der Basis genähert, weniger häufig näher der freien Oberfläche; sie liegen durchweg dicht beieinander, stets weniger wie halbe Kernbreite; sind meist bläschenförmig, besitzen wenig zahlreiche Chromatinkörner und ein deutliches Kernkörperchen; sie sind rund oder oval oder langgestreckt, 5,4 bis 8,5  $\mu$  lang und 3,4 bis 8,5  $\mu$  breit; hie und da sind zwischen diesen Kernen geschrumpfte, dunkle Kerne eingeschoben, die meist der freien Oberfläche der Zelle genähert sind.

An den zentralen Teilen der Papillen und an manchen Stellen der Papillenstämmchen ist das Epithel nur kubisch, bis 6  $\mu$  hoch, die Zellen nicht deutlich abgegrenzt, die Kerne hell oder dunkel, rund oder viereckig und reichen hie und da von der Basis bis zur freien Oberfläche der Zelle; das gleiche Verhalten zeigt das Epithel der Bläschen, die durch Verschmelzung benachbarter Papillen zustande kommen.

Das Epithel der Zystenwand ist ebenfalls niedrig, kubisch und selbst abgeplattet.

Am Ansatz der abgehenden Papillen werden die Zellen zylindrisch, bis 14  $\mu$  hoch; auch hier bestehen keine scharfen Zellgrenzen. Die Kerne sind schlank, bis 10  $\mu$  lang, stets nahe beisammen, höchstens um eine Kernbreite voneinander entfernt.

Von dem Epithel der Zystenwand gehen zahlreiche Einsenkungen in das unterliegende Bindegewebe; es sind anfangs solide Schläuche, die später ein Lumen erhalten können.

Die interpapillären Spalten sind schmal, hie und da mit Hämorrhagien und zelligen Elementen erfüllt: Lymphozyten, Leukozyten und desquamierte Epithelien.

Die Papillen sind in den wenigsten Fällen rund, meist oval oder flach, einfach oder verzweigt; eine bindegewebige Achse ist durchweg sehr deutlich.

Die Endothelkerne der spaltförmigen Kapillaren sind bis 10  $\mu$  lang im Mittel, das Lumen ist nur stellenweise zu sehen. In einigen Papillen ist das axiale Stroma hyalin entartet, deutliche Gefäße daselbst meist nicht mehr vorhanden; nur einige parallel zueinander verlaufende Kerne sind übrig geblieben; aber auch diese können fehlen. Das Epithel solcher Papillen mit hyalin entartetem Stroma ist kubisch oder noch niedriger geworden, die bläschenförmigen Kerne rund oder länglich und dann in liegender Stellung, oft um Kernlänge voneinander entfernt.

In einem Teile des Tumors ist die Bildung auf den ersten Blick eine völlig verschiedene; indessen bei genauerem Studium erkennt man hier die gleichen Degenerationen, namentlich Aufquellung des Stromas der Papillen, wie sie schon von Langhans geschildert wurde und

Kompression des bedeckenden Epithels zu solid erscheinenden Zellsträngen. Dieses letzte Stadium ist hier sehr stark ausgesprochen, und ferner findet sich etwas Eigentümliches, das dem ganzen Prozesse vorherzugehen scheint, nämlich eine Abhebung des Epithels von der bindegewebigen Achse. Wodurch diese Abhebung des Epithels entsteht, ist nicht vollständig klar; die dadurch gebildeten Spalten erscheinen völlig leer, enthalten also jedenfalls kein Blut, sondern wahrscheinlich nur lymphatische Flüssigkeit. Man kann also vielleicht von einem Ödem reden, wozu ja in einem solchen komplizierten papillomatösen Gebilde leicht Gelegenheit gegeben sein kann. Die Breite der Spalten entspricht ungefähr der Höhe des Epithels. Das letztere bildet keine besonderen Falten, sondern läuft der äußeren Fläche des axialen Stromas parallel. Die Möglichkeit, daß diese Abhebung eine künstliche ist, etwa bei der Operation entstanden, ist bei der großen Regelmäßigkeit des Bildes, namentlich der gleichmäßigen Breite der Spalte, welche das Stroma der Papillen von allen Seiten in gleicher Weise umgeben, nicht sehr wahrscheinlich. Als weitere Folge dieser Abhebung des Epithels sehe ich an eine Aufquellung des Stromas zu rundlichen Feldern, wobei namentlich das Epithel derselben zu abgeplattetem Epithel wird.

Indessen eine Beteiligung des Protoplasmas an der Bildung dieser hyalinen Massen kann man sich nirgends wahrscheinlich machen. Die Kapillaren gehen während dieser Degeneration zugrunde; am längsten erhalten sich noch ihre Kerne, die als zentrale Gruppen von 2 bis 3 Kernen in den hellen Feldern zu sehen sind. Durch weitere Verbreiterung kommen die Epithelüberzüge der Papillen miteinander in Berührung. Alle Spalten schwinden, und man sieht jetzt netzförmig angeordnete Zellstränge von etwa zwei Kernen in der Breite.

Die Kapsel, welche den ganzen Tumor vom übrigen Gewebe abgrenzt, ist an ihrer größten Ausdehnung 2 mm dick und besteht wie in andern Papillomen aus einem straffen, fibrillären Bindegewebe; in ziemlich reichlicher Anzahl finden sich in ihr Rundzellen, meist zerstreut liegend, um die Gefäße herum oft aber in dichteren Haufen; die mäßig zahlreichen Gefäße sind durchweg prall mit Erythrozyten gefüllt, wodurch einzelne Kapillaren besonders erweitert erscheinen; frische und alte Hämorrhagien finden sich in wechselnder Anzahl; letztere in Form von feinkörnigem oder scholligem Pigment, das deutlich Turnbull-Reaktion zeigt.

In die Kapsel und Septen eingedrungene Geschwulstelemente finden sich teilweise in recht ansehnlicher Zahl; sie bilden in den ersten Anfängen auch hier wiederum nur zunächst Zellhaufen, treten aber dann weiterhin in Form von schmalen Kanälen und sogar weiteren Hohlräumen auf, mit Geschwulstepithel ausgekleidet und bereits Papillenbildung im Lumen; etwa noch vorhandene Schilddrüsenbläschen unterscheiden sich von den Nestern der Neubildung durch die Regelmäßigkeit ihres Epithels und des hellen Protoplasmas und die regelmäßig angeordneten Kerne, die in demselben Bläschen alle dieselbe Gestalt besitzen und stets bläschenförmig sind. Jenseits der Kapsel findet sich in reichlicher Menge Schilddrüsen Gewebe, die benachbarten Follikel sind leer, die übrigen sind meist kolloidhaltig.

Fall 4. Frau Wi. aus Hannover, 45 Jahre alt. *Struma maligna*. Zugesandt von Prof. Kocher am 11. November 1907.

Sehr lange bestehend, in den letzten Jahren gleichmäßig gewachsen. Kachexie.

Nur die Hälfte der Struma übersandt, 9 : 8 : 3½ cm.

Auf der Außenfläche mehrere sehr große Höcker von 1 bis 5 cm Durchmesser, halbkugelig prominierend, mit glatter Oberfläche, durch Bindegewebe überall vollkommen abgekapselt; Konsistenz ziemlich derb. Auf der Schnittfläche entsprechen den Höckern große Knoten, welche fast überall durch tiefe Furchen voneinander getrennt sind und nur an einer kleinen Stelle im Zentrum miteinander zusammenhängen. Schnittfläche der Knoten marmoriert, stellenweise grau, transparent, dazwischen weißliche und gelbliche trübe Stellen; ferner zahlreiche Hämorrhagien und braunes, transparentes Gewebe. Es läßt sich reichlich trüber Saft abstreifen.

Im frischen Präparat mittelgroße Zellen mit rundem Kern und sehr wenig Protoplasma hie und da verfettete Zellen. Kein Glykogen. Spiritus.

Im Gegensatz zu den Fällen R. und Kr. ist hier eigentümliches Tumorgewebe in recht ansehnlicher Menge vorhanden; wo der papillomatöse Charakter desselben deutlich ausgesprochen ist, bieten sich uns bei Beobachtung mit der Lupe zunächst Felder dar von verschiedenster Größe, meist polyedrisch; sie liegen bald völlig frei in einem Lumen, bald lehnen sie sich mehr oder weniger ausgedehnt an bindegewebige Züge an. Von benachbarten Feldern werden sie durch helle Spalten, die verschieden breit sein können, getrennt, und ihrerseits sind sie wieder mehr oder weniger zerklüftet. An andern Orten finden wir weite, mit Epithel ausgekleidete Hohlräume, in die wenige Papillen hineinragen; und wiederum andere bestehen lediglich aus rundlichen oder ovalen Drüsenbläschen, zum Teil recht groß, die meist rote, kolloidähnliche Massen enthalten.

Die Geschwulst ist von zahlreichen kernarmen Septen durchzogen, die aber selten  $\frac{1}{4}$  mm in der Breite überschreiten; meist sind sie bedeutend schmaler; sie ziehen zum Teil von der Kapsel in das Innere der Geschwulst, zum Teil gehen sie von der adventitiellen Scheide der Gefäße aus in dieselbe ab; solche sind nämlich ziemlich reichlich vorhanden, Arterien wie Venen. Diese Septen sind nur kurz und geben dem Tumor keinen deutlichen lobulären Bau, höchstens in der Nähe der Kapsel oder um Gefäße herum findet sich hie und da ein abgegrenzter Lobulus, von denen der größte einen Durchmesser von 2 mm hat.

Mit einer gewissen Deutlichkeit lassen sich im Tumorgewebe rötlichbraune Partien von deutlich „blauen“ unterscheiden. Bläschen und die eigentlichen papillomatösen Formationen finden sich in ungefähr gleicher Verteilung in beiden Partien, wie denn auch letztere zueinander keine bestimmte Lagebeziehungen erkennen lassen. Die „blauen“ Partien zeigen das Gewebe am deutlichsten, während an den rotbraunen schon sekundäre Degenerationserscheinungen vorliegen; für uns sind also die ersteren weitaus die wichtigeren.

Ihre Zellen haben eine größere Ähnlichkeit mit dem Epithel normaler Schilddrüsenbläschen als sonst in den Papillomen; sie stellen meist eine einfache Lage dar, deren äußere und innere Grenzen fast völlig parallel verlaufen; relativ selten treten einzelne Zellen oder auch kleinere Zellgruppen kuppenartig vor; sie erreichen eine Höhe bis 20  $\mu$ . Das Protoplasma ist heller als in andern Papillomen; Zellgrenzen sieht man nur dann und wann in Form von hellen Linien. Auch die Kerne sind eher etwas kleiner, bläschenförmig; sie stehen manchmal sehr dicht beisammen und sind dann senkrecht gestellt wie in zylindrischen Zellen.

Das den Papillen gegenüberliegende Epithel und das Epithel der Bläschen ist nicht durchweg gleichartig; an den einen Stellen ist es kubisch bis zylindrisch, an andern endothelartig niedrig; hie und da ist es von der Unterfläche abgehoben. Häufig ist es, wie das Epithel der Papillen am freien Ende, mit einem feinkörnigen, gelblichgrün erscheinenden Pigmentsaume versehen.

Die interpapillären Spalten und die Lumina der Bläschen sind selten leer; neben roten, homogenen, kolloidähnlichen Massen, die sich vor allem in den Bläschen finden, sind es besonders zellige Elemente, welche die sonst leeren Räume ausfüllen, dabei mehr oder weniger entartet; es sind meist große, polyedrische Gebilde mit abgerundeten Ecken, Protoplasma stark mit Eosin gefärbt und nicht besonders trüb, ohne deutliche Granulierung. Der Kern schön blau, relativ klein, rundlich oder oval; hie und da mit deutlichem Kernkörperchen. Die Zellen bis 15  $\mu$ , die Kerne bis 6  $\mu$  im Durchmesser. Der Zelleib erscheint von gelblichem, glänzendem Pigment fein gekörnt oder er enthält neben kleineren auch größere Pigmentkörner, die Kerngröße überschreiten können, oder sogar ungeformte, braune bis braunschwarze Pigmentschollen. Schließlich können solche Zellen durch Pigmentablagerung völlig verdeckt und unkenntlich sein. Dabei ist die Zelle vergrößert, oft nicht selten um mehr als das Doppelte. Außer Pigmentkörnern finden sich im Zelleib auch rundliche Vakuolen, wohl Zeichen der Verfettung. Sehr selten sind Riesenzellen mit mehreren wandständigen Kernen. Neben isolierten Zellen kommen auch mehr oder weniger ausgedehnte Teile von Epithelverbänden vor.

Ein solches Band fand sich in einem ungefähr rechteckigen,  $\frac{1}{4}$  mm langen Hohlraum, in welchen ziemlich reichlich Papillen hineinragten. Die Zellen, welche dasselbe bildeten, hatten kubische Gestalt, bis 12,8  $\mu$  im Durchmesser; stark eosinrotes, kaum trübes Protoplasma und

einen scharf umgrenzten, blauen, rundlichen oder quadratischen Kern von 6 bis 7  $\mu$ ; die einzelnen Zellen sind durch helle Linien voneinander getrennt; die einen sind noch ziemlich unverändert, andere mehr oder weniger reichlich an Pigment und dabei entsprechend vergrößert.

Der einen Fläche dieses epithelialen Bandes saßen blaßblaue Verkalkungen auf, die einen von mehr „Spangen“form, andere abgebrochenen Spießen und Lanzen ähnlich; sie saßen mit ziemlich breiter Basis auf, wenigstens mit der Breite einer Zelle, bis 20  $\mu$ , ihr freies Ende entweder in eine manchmal scharfe Spitze verjüngt oder schaufelartig flach und verbreitert; die Höhe kann 40  $\mu$  oder noch mehr erreichen.

Die Papillen sind nur selten blattartig, sondern mehr von zylindrischer Form; ihr axialer Strom zeigt meist deutliche Adventitia der Kapillaren, die bald mehr spaltförmig, bald mehr einzylindrisches Lumen besitzen; die Aufquellung und Sklerosierung, die bei den andern Papillomen zum Teil so außerordentlich stark ausgesprochen ist, finden wir hier weniger häufig. Die Endothelkerne der Kapillaren sind lang und schmal, das Lumen oft nicht deutlich oder gar nicht sichtbar, an andern Stellen aber hinwiederum mächtig entfaltet. Teils im Stroma selbst, teils im Lumen der Kapillaren findet sich Pigment in Form von Körnern und Schollen, manchmal in recht reichlicher Menge.

Die rotbraunen Partien zeigen zunächst betreffs der Höhe des Epithels an den verschiedenen Stellen der Neubildung dieselben Variationen; es ist also auch meist einschichtig, zylindrisch oder kubisch oder endothelartig niedrig; die Kernformen sind ebenfalls in den verschiedenen Varietäten vertreten. Was diese Partien aber von den übrigen „blauen“ unterscheiden läßt, ist vor allem die Farbe. In den letzteren schön blau gefärbte Kerne in stark eosinrotem Protoplasma, von ihm scharf abgegrenzt, in den ersteren Zelleib und Zellkern in fast derselben Färbung, nur die dunkleren Konturen des Kernes sind es im wesentlichen, die ihn vom umgebenden Plasma noch etwas abheben. Ferner ist oft auf weite Strecken hin das Epithel von seiner Unterlage abgehoben; die Zellen sind dabei nicht selten in schollige Massen umgewandelt, in welchen in regelloser Weise mehr oder weniger gut erhaltene Kerne umherliegen; die Zellen zeigen schon solche Degenerationserscheinungen an Ort und Stelle, das heißt, ohne daß sie ihre ursprüngliche Lage zuvor wechseln.

Bläschen können von ihrer geringen epithelialen Auskleidung entblößt sein, die als nekrotisch völlig undifferenzierbare Masse dann das Lumen mehr oder weniger ausfüllt; aber auch ganze Papillen können auf diese Weise bis zur Unkenntlichkeit in einem Lumen liegen; wie wir denn überhaupt in den Lumina der Bläschen und der papillären Partien dieses braunroten Teiles der Geschwulst selten noch einigermaßen gut erhaltene Elemente treffen im vollen Gegensatz zu dem blauen. An vielen andern Stellen zeigen die Epithelzellen nicht nur einfache Nekrose, sie weisen auch mehr oder minder ausgedehnte Verkalkungen auf. Bald sind es blaßblaue Körnchen, die den schon mehr oder weniger veränderten Zellen anhaften und sich gegen die freien Flächen derselben zu einer dunkelblauen, körnigen Masse verdichten, bald größere Kalkkonkremente, die in Form von Kugeln und rechteckig geformten Schollen einzelne oder Gruppen von denselben bedecken.

Das Stroma ist an manchen Stellen schmal, kernarm, läßt keine deutlichen Gefäß erkennen; an andern ist es, oft im Bereich ganzer Papillenbäume, zu einer blassen, homogenen Masse umgewandelt und dabei bedeutend verbreitert; die interpapillären Spalten sind dahe schmaler und zum Teil verschwunden; die Epithelüberzüge einander direkt benachbarter Papille sind zu kompakten Zellsträngen verschmolzen, so daß an Stelle des früheren Zystenraumes, in den die Papillen hineinragten, eine homogene Masse, relativ spärliche Zellnester und Zellsträng einschließend, getreten ist.

Pigment findet sich auch in diesen „rotbraunen“ Partien teils als Körner, teils als Scholle in den Epithelzellen und im bindegewebigen Stroma, im ganzen genommen aber in entschiedener nicht so ausgedehnter Weise wie in den „blauen“.

Unsere Geschwulst unterscheidet sich also von den andern Papillomen wesentlich durch eine größere Anzahl von kolloidhaltigen Drüsenbläschen; wir haben dieselben bisher bei den andern Tumoren auf Verwachsungen von Papillen zurückgeführt. Hier dagegen ist ihre Zahl eine erheblich größere, sie liegen manchmal in Gruppen von 10, 20 und noch mehr dicht zusammen, nur durch schmale Septen voneinander getrennt; alle sind mit einer Masse gefüllt, die dem Kolloid der Schilddrüsenbläschen gleicht; ferner sind sie zum Teil von recht erheblichen Dimensionen; während sonst die neugebildeten Drüsenbläschen einen Durchmesser von Harnkanälchen haben, erreichen diese einen solchen von  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{3}{4}$  mm. Ihre dichte Lagerung in Gruppen erweckt Verdacht, daß es sich hier nicht um neugebildete Drüsenbläschen, sondern um Drüsenbläschen der normalen oder strumös entarteten Thyreoidea handelt, und so erhebt sich nunmehr die Frage, ob nicht diese Papillen aus normalen Thyreoidabläschen hervorgehen. Das Epithel zeigt in den meisten dieser Bläschen durchaus das charakteristische Verhalten normaler Bläschen oder derjenigen der gewöhnlichen Kolloidstruma entarteter Schilddrüsenbläschen; es ist durchweg von derselben Höhe, meist von kubischer Gestalt. Das Protoplasma ist hell, der Kern kugelig, bläschenförmig; der gegenseitige Abstand der Kerne beträgt im Mittel eine Kernbreite, ist aber auch hier und da bedeutend geringer, eine halbe Kernbreite und noch weniger; das Lumen ist leer oder enthält Kolloid, in das auch vereinzelte Epithelien desquamiert sein können. Andere Bläschen aber weichen von dem eben beschriebenen Typus ab. Das Epithel in ein und demselben Bläschen zeigt nur noch zum Teil die Charakteristika des normalen Schilddrüsenepithels. An Zellen mit kubischer Gestalt schließen sich solche an, die höher sind und sich allmählich mehr der zylindrischen Form nähern. Die Kerne sind demgemäß auch mehr länglich geworden, mit ihrer Längsachse senkrecht zur Basis der Zelle stehend; die Bläschenform haben sie meist beibehalten, doch waren unter ihnen auch chromatinreichere, also mehr dunkler gefärbte zu finden. Das Protoplasma erscheint an solchen Stellen ebenfalls etwas trüber, wenn es auch die starke Trübung und vor allem die intensive Tingierung mit Eosin des eigentlichen Geschwulstepithels nicht aufweist. An einem derartigen Bläschen war die einschichtige Epithelauskleidung in einem begrenzten Bezirk des veränderten Epithels mehrschichtig geworden, und mit einem ziemlich starken konvexen Bogen ragte die Zellproliferation in das Lumen des Bläschens vor; in einigen andern Bläschen zeigen sich im Lumen bereits eine oder einzelne Papillen; ihr Epithel ist zylindrisch, die Kerne bläschenförmig, länglich oder mehr rundlich; das Protoplasma ist leicht rötlich, aber nicht besonders trüb, zeigt also weder durchweg die Merkmale des Schilddrüsenfollikel-epithels noch diejenigen der eigentlichen Papillomzelle.

Das sind die Befunde, welche mich zur Annahme bewegten, es möchte in diesem Falle der Tumor direkt aus der Schilddrüse selbst, der normalen oder strumös entarteten, hervorgegangen sein; in den übrigen drei Fällen waren Schilddrüse und Geschwulst stets scharf zu trennen, ihr Unterschied ein sehr markanter gewesen.

### Z u s a m m e n f a s s u n g.

Die vorher beschriebenen Papillome stammen sämtlich aus der Privatpraxis von Herrn Prof. K o c h e r. Das veranlaßt mich gleich zur Bemerkung, daß wir das reichliche Material nicht dem Umstande zu verdanken haben, daß wir in Bern in einem ausgesprochenen Kropflande leben. Soweit wir unterrichtet sind, sind die Träger der Kröpfe bis zur Operation Bewohner der Tiefebene gewesen (Hannover, Halle, Petersburg).

Die Tumoren zeigen alle die gleichen Charaktere, wie sie zuletzt von L a n g h a n s hervorgehoben wurden. Größere und kleinere zystische Hohlräume, von deren Wand komplizierte Papillome ausgehen, die in ihren basalen Teilen mehr blattartig ausgebreitet sind und später untereinander verwachsen, nach der Peri-

perie zu aber Papillen von zylindrischer Form haben, in allen eine gefäßführende Achse mit einem spaltförmigen Gefäßlumen, das von Endothel ausgekleidet ist: darunter eine meist dünne, fibrilläre Adventitia. Epithel: an den Papillen, besonders an den Spitzen, hochzylindrisch ( $35\ \mu$ ), an den glatten Partien der Zystenwand dagegen niedrig, kubisch oder abgeplattet, endothelienartig, Zellgrenzen nicht immer deutlich, doch die einzelnen dicht nebeneinander gelegenen Zellen sehr verschieden und oft einzelne ihre Nachbarn mit breiterer Kuppe stark überragend; ihr Protoplasma durchgängig reichlich trüb; mit Eosin sich stark färbend und wesentlich dadurch vom normalen Epithel der Thyreoidea verschieden. Dazu kommen noch sekundäre Degenerationen, die auch von andern Papillomen bekannt sind: Aufquellung und Sklerosierung des Stromas, besonders an den Enden der Papillen, mit Verschmälerung und schließlichem Schwunde der Blutgefäße. Dabei eine sehr bedeutende Erniedrigung des Epithels, als wenn dasselbe bei dieser Aufquellung des Stromas verbraucht würde. Allein es läßt sich dafür nicht die mindeste Andeutung auffinden. Ferner Verkalkungen und Pigmentbildungen, welche letztere wohl auf Hämorrhagien zurückzuführen sind (Hämosiderin).

Drei dieser Tumoren kamen bereits mit der Diagnose: Struma maligna; der Fall R. als „Blutung in Kolloidknoten“. Von den übrigen drei Fällen war bei Fall Schn. der Tumor so mit der Trachea verwachsen, daß bei der Operation einige Knorpelringe mit reseziert werden mußten; derselbe Tumor hatte zweimal Metastasen gemacht, und zwar in Lymphdrüsen; die ersten Metastasen erhielten wir etwa  $\frac{1}{4}$  Jahr, nachdem der Primärtumor gesandt worden war, die übrigen etwa 16 Monate nach den ersten. Wenn wir von diesen Metastasen in den Lymphdrüsen, welche Knoten von 1 bis 2 cm Durchmesser darstellten, absehen, so waren alle andern zur Untersuchung gelangten Geschwülste von ansehnlicher Größe. Die kleinste, Fall R., hatte einen Durchmesser von  $4\frac{1}{2}$  cm, Fall Schn. 11 : 7 : 5 cm, und die Hälften der exstirpierten Tumoren bei Fall Kr. und W. 15 : 4 bzw. 9 : 8 :  $3\frac{1}{2}$  cm.

Bei Kr. handelte es sich allerdings um eine zystische Struma, bei welcher eigentliches Tumorgewebe, wenigstens in der uns zugesandten Hälfte, nur in mäßig großer Menge vorhanden war; bei Fall R. waren die zentralen Partien des Tumors durch Hämorrhagien zerstört und nur die peripheren noch einigermaßen erhalten geblieben.

Histologisch finden wir den Ausdruck der Malignität dieser vier Geschwülste natürlich auch am deutlichsten ausgesprochen bei Fall Schn., wo einerseits Tumorgewebe bis auf wenige Millimeter Entfernung an die Knorpelringe der Luftröhre vorgedrungen war, anderseits die Lymphdrüsenknoten bis auf wenige Partien völlig das Bild des Primärtumors darboten.

Im Verhalten des Tumors zu seiner Kapsel sehen wir in allen Fällen, im geringsten Grade bei Fall W., seine Bösartigkeit ausgesprochen. Die Kapsel und mit ihr auch die größeren Septen sind stets mehr oder weniger reich an Geschwulstnestern; letztere entweder in Form vereinzelter Zellhaufen oder kompakter Stränge

oder von Schläuchen mit schmalen Lumen, das mit Geschwulstepithelien ausgekleidet ist, oder endlich in Form weiter, mit Geschwulstepithel ausgekleideter Hohlräume, in deren Lumen aber bereits schon ausgebildete Papillen oder wenigstens die Anfänge der Papillenbildung sich finden.

Am vorzüglichsten erhalten ist das Gewebe im Fall Schn. und sowohl im Primärtumor wie in seinen Metastasen. Von Degenerationen sehen wir nur an wenigen Stellen geringe Aufquellung des papillären Stromas und vereinzelte Kalkkonkremente. Die papillomatöse Zeichnung aber ist im übrigen recht deutlich. Die Papillen sind schmal, in den weitaus meisten Fällen blattartig verbreitet; zylindrische Querschnitte sind äußerst selten, das Stroma fast stets nur aus Kapillaren oder aus solchen mit sehr geringer Adventitia bestehend.

Im Fall Kr. weist das Gewebe des Tumors schon mehr sekundäre Degenerationen auf; Verkalkung war schon dadurch ausgesprochen, daß derselbe sich sandig anfühlte; mikroskopisch untersucht, erwiesen sich die Partien mit Kalkablagerung ziemlich reichlich; aber stets zeigte dabei das betreffende Gewebe bereits schon andere Veränderungen. Vor allem sind in diesem Falle Aufquellung und Sklerosierung des Stromas anzuführen; dasselbe ist überall zum mindesten recht deutlich ausgesprochen; die Papillen also breiter wie im Fall Schn. und in ihrem Querschnitt rundlich, oft von beträchtlichem Umfange; von blattartig verbreiterten Papillen ist fast gar nichts zu sehen; anderseits sind ganze Partien von Papillen und Papillengruppen zu ausgedehnt hyalinen Massen umgewandelt, und in solchen Partien vornehmlich hat Kalkablagerung stattgefunden. Aufquellung und Sklerosierung des papillären Stromas finden wir ferner, wenn auch weniger ausgesprochen, in den Fällen R. und W.

Der Fall R. zeichnet sich überdies noch vor den andern durch seine „hellen“ Partien aus, die nach meiner Auslegung dadurch entstanden sind, daß das Epithel der Papillen sich vom axialen Stroma, das sowieso in äußerst spärlicher Menge vorhanden war, sich infolge irgendeiner noch unbekannten Ursache mehr und mehr abhob, wodurch Spalten entstanden sind, die wohl Lymphe enthielten. Daran schließt sich die Verbreiterung und Sklerosierung des Stromas an, die zu Schwund der interpapillären Spalten und Umbildung der Epithelüberzüge zu Epithelzellsträngen und -nestern führten.

In allen Tumoren begegnen wir ferner mehr oder weniger ausgedehnten Hämorrhagien, bald jüngeren, bald älteren Datums.

Sie sind wohl einerseits als Zeichen der Bösartigkeit der Neubildung aufzufassen. Durch die Bestrebung, sich auszudehnen und durch ihr infiltrierendes Wachstum in das Kapselgewebe werden viele Gefäße direkt arrodirt oder zerissen, und die Folge davon ist die Blutung; anderseits sind aber sicherlich auch die ausgesprochene Feinheit und Zartheit der Gefäßwände in den Papillen, Gefäßwände, die ja sehr oft nur aus Endothel oder aus einem solchen und ganz geringer Adventitia bestehen, dafür verantwortlich zu machen. Die Widerstandskraft ist da gewiß äußerst gering anzuschlagen, und relativ geringfügige Traumen,



vielleicht nur ein starker Blutzudrang, können genügen, um die Gefäßwände zum Bersten zu bringen; zudem ist die Lage, welche wir diese Tumoren durchweg einnehmen sehen — meist in einer seitlichen Halsgegend — Schädigungen aller Art, die von außen herkommen können, sehr exponiert.

Ich habe bereits erwähnt, daß die von mir untersuchten Geschwülste eine recht ansehnliche Größe erreichten. Mit Ausnahme von Fall R. (4,5 cm Durchmesser) wiesen alle übrigen einen größten Durchmesser von 9, 11 und 15 cm auf; einer davon machte Metastasen in Lymphdrüsen, zweimal, und war überdies mit der Luftröhre fest verwachsen; und der erst neulich von Zehbe veröffentlichte Fall dieser Art von Tumoren der Schilddrüse maß 11,5 : 6 : 7; außerdem zeichnete sich dieser ebenfalls durch Bildung von Metastasen in verschiedenen Organen aus; wie einer meiner Fälle, Fall Kr., war er mit Zysten kombiniert. Die übrigen drei von mir beschriebenen erwiesen sich als scheinbar solide.

In welchem Gegensatz dazu stehen die von Langhans beschriebenen fünf Fälle; in einem derselben erreichte die Geschwulst einen Durchmesser von etwa 6½ cm, bei den übrigen vier waren sie bedeutend kleiner, 4 cm und darunter an Durchmesser; der Fall Ho...l mit 1,5 cm Durchmesser hatte dabei bereits zu mehreren Metastasen in Lymphdrüsen geführt, welche Knoten von 1½, 2 und 3 cm Durchmesser darstellten, also teilweise an Größe den Primärtumor übertrafen; im Falle Colaçon war der nur etwa 2 cm im Durchmesser haltende Knoten mit dem umgebenden Gewebe, Bindegewebe und Muskulatur schon verwachsen; also trotz der geringen Größe doch schon recht deutlich zutage tretende Malignität. Des weiteren waren in vier von den Langhansschen Fällen solide Tumoren; im Fall Spaar kann derselbe als mit Zyste kombiniert betrachtet werden: indem „das Gewebe des mittleren Drittels in Form eines rundlichen Knotens in das untere Drittel, welches einen dünnwandigen Hohlraum darstellte, vorragte“.

Von den in der Literatur weiter verzeichneten Fällen, die wohl auch in unsere Gruppe eingereiht werden können, durchweg sich aber als Cystadenoma papillare aufgezeichnet finden, beschreibt Kapsammer eine Geschwulst, welche die Größe von drei nebeneinanderliegenden großen Mannesfäusten hatte und vom linken Unterkieferwinkel bis unter das Jugulum reichte. Es war eine zystische Geschwulst, aus sieben nicht scharf voneinander getrennten walnuß- bis gänseeigroßen Knollen bestehend, prall gefüllt, ohne deutliche Fluktuation.

Ferner beschreibt Plauth — allerdings ohne genauere Angaben der Dimensionen — eine zystische Geschwulst, bei welcher das eigentliche Tumorgewebe in Form dicker, knolliger Wucherungen in den Hohlraum der Zyste hineinragte.

Zystische Tumoren waren ferner die von Wölfler, Zahn, Joré, Smoler und Barker beschriebenen. Der Inhalt der Zysten war in den einen Fällen klar, wasserhell, dünnflüssig, in andern mehr zähe, fadenziehend, in noch andern mehr oder weniger hämorrhagisch verfärbt; dabei wird oft angegeben, daß die von der Wand ausgehenden Zotten im Inhalt flottierten.

Die Innenfläche der Zystenwand war da, wo kein Tumorgewebe aufsaß, in allen Fällen, auch in meinem Fall Kr., völlig glatt, ohne jegliche epitheliale Auskleidung, eine rücksichtlich der Frage nach Genese dieser Zysten nicht unwesentliche Tatsache.

Plauth spricht sich in dieser Beziehung folgendermaßen aus: Entweder handelt es sich um die Retentionszyste eines präformierten, physiologisch epithelialen Hohlgebildes, und erst sekundär entwickelte sich in dessen Wand ein Zystadenom, oder sie ist entstanden durch Konfluenz kleiner Zysten; in beiden Fällen müssen sie von Epithel ausgekleidet sein. In Wirklichkeit aber fehlt solches überall, und doch bleibt die ungezwungenste Erklärung wohl die, daß die Zyste hervorgegangen ist durch Konfluenz kleinerer Zysten.

Und Kapsammer sagt: In das Gewebe hat eine größere Blutung stattgefunden, die das Geschwulstgewebe zerstört hat; auf diese Weise mag eine Zyste entstanden sein, die zu ihrer Begrenzung einerseits Adenomgewebe, anderseits eventuell auch schon benachbartes Bindegewebe herangezogen hat. In der Wand mag es neuerdings zur adenomatösen Wucherung gekommen und in dieser wiederum eine Blutung entstanden sein, die das Geschwulstgewebe überschritt, und sich neuerdings eine Zystenwand auch im benachbarten Gewebe bildete. Das Fehlen der Epithelauskleidung ist dadurch zu erklären, daß früher dort Epithel vorhanden war, aber bei der langen Dauer später geschwunden ist.

Auch ich halte die Entstehung solcher Zysten auf diese beiden angedeuteten Arten für möglich, vor allem bin ich mit Kapsammer der Meinung, daß das Fehlen einer epithelialen Auskleidung der Zysten vollständig und hinlänglich dadurch zu erklären ist, daß es eben früher einmal vorhanden war, später aber allmählich verschwunden ist. Ich denke dabei an den großen Druck, unter dem eine solche Zystenwand oft sehr lange steht und der dann sehr wohl allein imstande ist, das Epithel zum vollen Verschwinden zu bringen. Einen analogen Vorgang haben wir bei Choledochusverschluß vor uns, wenn sich infolgedessen allmählich das Bild des Hydrops vesicae felleae entwickelt; da sehen wir in dessen höchsten Graden das Epithel verfetten und ebenfalls völlig verschwinden, und ein prall gefüllter fibröser Sack ist das Endergebnis. Ziehen wir ferner meinen Fall Kr. herbei; hier handelte es sich um eine zystische Struma, dabei die klinischen Bemerkungen: Seit mehreren Jahren Druckbeschwerden, in der letzten Zeit zunehmend. Histologisch erwiesen sich namentlich die zentral gelegenen, also dem größten Druck ausgesetzten Partien des Geschwulstgewebes als ausgedehnt hyalin entartet und teilweise sogar verkalkt; wenn also ganze Gewebsbezirke, die doch eine gute Gefäßversorgung aufwiesen, fast bis zur Unkenntlichkeit zerstört werden, so ist es nicht zu verlangen, daß ein einfacher Epithelüberzug, dazu noch auf einer derben, meist gefäßarmen Kapsel, standhalten oder sogar unversehrt bleiben sollte.

Was den Ursprung dieser Papillome anlangt bzw. der papillären Zystadenome, so leiten Plauth, Kapsammer, Joré, Barker-Smoler ihre Fälle von einer Thyreoidea accessoria ab, — da die Tumoren jeweils ohne jeglichen Zusammenhang mit der eigentlichen Schilddrüse befunden wurden, — Wölfler dagegen einen seiner Fälle direkt von der Schilddrüse. Langhans weist betreffs dieser Frage auf das Vorkommen von lymphadenoidem Gewebe im benachbarten Schilddrüsenngewebe hin — in drei seiner Fälle, einmal waren deutliche Keimzentren vorhanden — und spricht die Vermutung aus, es möchten diese Strumen in ihrer ersten Anlage auf einer embryonalen Mißbildung in den Kiementaschen beruhen. Denselben Befund konnte auch Zehbe in seinem neulich mitgeteilten Fall und ich ebenfalls in zwei meiner Fälle erheben. Hedinger

weist in seiner eben erschienenen Arbeit: „Zur Lehre der Struma sarcomatosa“, Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. III H. VII 1909, ebenfalls auf das Vorkommen von lymphadenoidem Gewebe, zum Teil mit Keimzentren, in seinen Fällen hin, betont dabei aber ausdrücklich, daß es sich um Kröpfe handelte, die mehr oder weniger lange Zeit einer Jodbehandlung unterworfen worden waren, und spricht, darauf gestützt, die Vermutung aus, es möchte die Jodreaktion am Vorhandensein des lymphadenoiden Gewebes in den betreffenden Tumoren die Schuld tragen. Übrigens wird in einer in Virch. Arch. erscheinenden Arbeit von Getzowa über den Ursprung des Papilloms genauer berichtet werden<sup>1)</sup>. Getzowa versucht das Papillom auf branchiale Kanälchen (Kanälchen der 3. Kiementasche, eventuell der 4.) oder auf Kanälchen des postbranchialen Körpers zurückzuführen. Das Vorkommen der Papillome auch unabhängig von der Schilddrüse findet darin vielleicht seine Erklärung. Nach Getzowa wäre es dann als branchiales Papillom zu bezeichnen.

Und nun noch ein kurzes Wort zur Malignität und somit auch zur Prognose dieser Schilddrüsenpapillome.

Der bösartigste von allen war entschieden der Fall von Zehbe; der Tumor hatte das Manubrium sterni völlig zerstört und ferner Metastasen in den Lymphdrüsen der Axilla, in den Lungen, der Leber und im Mark der rechten Nebenniere gemacht. Langhans verzeichnet in seinen fünf Fällen einen Fall mit Metastasen in Lymphdrüsen, bei einem andern war der kaum 2 cm große Knoten mit dem umgebenden Gewebe fest verwachsen; dabei zeigten alle mit Ausnahme vom Fall Spaar bei der histologischen Untersuchung Tumornester in der Kapsel und den breiteren Septen; ein Tumor war wegen rascheren Wachstums, ein anderer wegen Verwachsung mit der Umgebung exstirpiert worden; ein dritter war erst seit Jahresfrist bemerkt, aber seither stationär geblieben, der vierte hatte seit mehreren Jahren bestanden, und im Fall Spaar war Patientin zehn Jahre vorher schon einmal strumektomiert worden.

Von meinen vier Fällen kamen, wie gesagt, drei bereits mit der Diagnose Struma maligna zur Untersuchung, hatten also schon klinisch ihre Bösartigkeit verraten. Metastasen, und zwar in Lymphdrüsen, und Verwachsung mit der Umgebung konnte ich ebenfalls je einmal, und zwar in ein und demselben Falle, verzeichnen; histologisch aber war stets der maligne Charakter dadurch ausgesprochen, daß in allen vier Fällen sich mehr oder weniger zahlreiche Geschwulstnester in der Kapsel und den breiteren Septen fanden.

Von den übrigen in der Literatur noch verzeichneten Fällen erwähnt Barker einen Fall, wo er bei der ersten Operation außer dem eigentlichen Tumor noch lymphdrüsenähnliche Knoten mit exstirpierte, die er anfangs für Metastasen hielt; da er aber bei der Untersuchung kein lymphadenoides Gewebe mehr vorfand, anderseits der Patient noch jahrelang, trotz mehrfacher Rezidive gesund blieb,

<sup>1)</sup> Getzowa, Zur Kenntnis des postbranchialen (ultimobranhialen) Körpers des Menschen, der branchialen Kanälchen und ihre Beziehungen zu malignen epithelialen Strumen.

glaubte er, die rezidivierenden Geschwülste nicht als Metastasen in Lymphdrüsen, sondern als Keime ansehen zu dürfen, die er bei der ersten Operation nicht mit entfernt hatte und die seither hypertrophierten.

Kurz zusammenfassend, finden wir unter den von L a n g h a n s (fünf Fälle), Z e h b e (ein Fall) und mir (vier Fälle) mitgeteilten Fällen, im ganzen zehn Fällen: dreimal Metastasen in Lymphdrüsen = 30%, wovon der Fall Z e h b e noch solche in verschiedenen andern Organen machte. Dreimal war der Tumor mit der Umgebung fest verwachsen, ebenfalls 30% der Fälle, wovon einmal in Muskelgewebe und zweimal mit der Trachea unter anderem, und mit Ausnahme von Fall Spaar finden sich unter dem Mikroskop stets Tumornester in Kapseln und Septen.

Die Tumoren bestanden in vier Fällen seit m e h r e r e n Jahren, hatten aber erst in letzter Zeit Beschwerden gemacht; in einem Falle war er erst seit Jahresfrist bemerkt worden; in den übrigen Fällen ist diesbezüglich nichts bemerkt; als L o k a l r e z i d i v ist vielleicht der Fall Spaar aufzufassen, der bereits zehn Jahre vorher schon einmal zur Strumektomie gekommen war.

Durch L o k a l r e z i d i v e scheinen sich vor allem die Fälle von P l a u t h, W ö l f l e r und B a r k e r ausgezeichnet zu haben: P l a u t h mußte dreimal im Lauf eines Jahres wegen lokalen Rezidivs eingreifen; zudem konnte er aber bei dem 72 jährigen Patienten keine ungünstige Rückwirkung auf das Allgemeinbefinden bemerken.

Bei W ö l f l e r hatte sich in der alten Narbe eine Fistel gebildet, aus der es mehrmals zu nicht unbedeutenden Blutungen gekommen war, und B a r k e r sah sich in seinem Falle (50 jähriger Mann) veranlaßt, fünfmal wegen Rezidivs operativ einzugreifen; unterdessen waren 18 Jahre vergangen, und der Patient zeigte noch keine Spur von Kachexie. Schließlich mußte er aber doch seiner Geschwulst unterliegen, indem eine plötzlich eingetretene Blutung in dieselbe infolge Niesens Kompression von Trachea und Ösophagus und weiterhin den raschen Tod des Patienten zur Folge hatte.

Die Vorliebe, mit der diese Papillome zu Blutungen in das Gewebe und in die Zystenräume neigen, bildet außer der Möglichkeit der Metastasenbildung und der scheinbar oft häufigen Lokalrezidive ein wesentliches Moment in der Beurteilung ihrer Prognose und reiht sie entschieden mehr in die Nähe der bösartigen, der prognostisch ungünstigen ein.

Das Beispiel ist da, daß durch ein bloßes Niesen eine solche Blutung provoziert werden kann, daß dabei das Leben des Patienten in äußerster Gefahr steht. Für sehr gefährlich halte ich aber auch jene Fälle, in denen Blutungen sukzessive aufeinander folgen und dadurch imstande sind, die betreffenden Patienten allmählich auf einen Zustand der Anämie zu bringen, der für das Leben ebenfalls verhängnisvoll werden kann.

Gerade der Fall W. unter meinen Fällen zeichnete sich klinisch durch Kachexie aus; im Tumor fanden sich sehr ausgedehnte Hämorrhagien.

## Literatur.

Jores, Ref. D. med. Wschr. 1893. — Plauth, Bruns Beiträge z. klin. Chirurgie 1897. Bd. 19. — Zahn, D. Ztschr. f. Chir. 1885 Bd. 22. — Zehbe, Zur Frage der bösartigen Epithelgeschwülste der Schilddrüse. Virch. Arch. Bd. 197 H. 2. — Die übrigen Autoren finden sich auch in der Langhans'schen Arbeit verzeichnet, weshalb auf diese verwiesen wird: Langhans, Virch. Arch. Bd. 189 1907.

## IV.

**Zur Kenntnis der primären Lungenkarzinome.**

(Aus dem Pathologischen Institute zu Göttingen.)

Von

Eduard Boecker,  
Medizinalpraktikanten zu Bochum.  
(Hierzu 7 Textabbildungen.)

In den letzten Jahren ist viel über Lungenkarzinome, speziell über die primären, gearbeitet worden; das zeigt ein kurzer Blick in die Literatur. Fragen wir uns, wieso gerade diese Geschwülste ein solches Interesse hervorrufen konnten, so haben wir einmal das klinische Moment, indem die Lungentumoren mehr als diejenigen der meisten übrigen Organe der physikalischen Untersuchung am lebenden Körper zugänglich sind und so post mortem zu einer Vergleichung der anatomischen Befunde mit den klinischen geradezu auffordern. Neben Arbeiten, welche dieses Thema hauptsächlich behandeln, wie z. B. diejenige von O. Antze<sup>1</sup>, finden wir eine große Anzahl von solchen, die gelegentliche und vereinzelte hierher gehörende Untersuchungen mitteilen. Um sogleich ein recht interessantes Beispiel anzuführen, sei auf den Fall 2 von Ehrich<sup>2</sup> hingewiesen, bei dem schon intra vitam der Ausgang der Geschwulst vom rechten Hauptbronchus hatte festgestellt werden können, welcher Umstand später die anatomische Beurteilung bedeutend vereinfachte und erleichterte.

In der jüngsten Zeit haben namentlich das Bronchoskop und die Durchleuchtung bei derartigen Untersuchungen häufig Anwendung gefunden, auch war man bemüht, im Sputum charakteristische Anzeichen zu finden. Ob die Zellen mit Fetteinschlüssen, die nach Lenhartz u. a. speziell beim Karzinom der Lunge oder der Bronchen im Auswurf vorkommen, in der Tat als eindeutiges Symptom aufgefaßt werden dürfen, muß die Zukunft entscheiden, desgleichen ob der Pleuraerguß beim Karzinom eine spezifische Beschaffenheit besitzt. Daß übrigens derartige Untersuchungen immer häufiger angestellt werden, steht fest und hat zum Teil sicher seinen Grund in dem allgemeinen Aufschwung der Thoraxchirurgie in den letzten Jahren (vgl. Müser<sup>3</sup>).

Auch aus anatomischen Rücksichten beanspruchen die Karzinome der Lunge und der Bronchen ein besonderes Interesse. Es handelt sich dabei in der Hauptsache um die in fast allen Arbeiten auftauchende Frage nach der Genese der be-