

auch auf die Mundhöhle, d. h. die Möglichkeit, eine Funktion auszuüben ist nicht nötig für die Entwicklung der Nasenanlage.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. VIII.

- Fig. 1. Ansicht des Schweins von der Seite. a) Rüssel. b) Schnauzenförmiger Vorsprung des Oberkiefers.
 Fig. 2. Ansicht des Schweins von vorne. a) Rüssel. b) Schnauzenförmiger Vorsprung des Oberkiefers. c) Querfalte des Auges. d) Die beiden Corneae.
 Fig. 3. Stück aus dem Rüssel; Vergr. 16 : 1. a) Knorpel. b) Drüsenmündungen in die Schleimhaut. c) Drüsen.

XXII.

Weitere Mitteilungen über die epitheliale Struma.

Von

Professor Theodor Langhans - Bern.

(Hierzu eine Textfigur.)

Nicht bloß die endemische Verbreitung des Kropfes macht die Schilddrüse zu einem der interessantesten Organe des Körpers, nicht bloß ihr Einfluß auf die Ausbildung des übrigen Körpers, sondern auch die Mannigfaltigkeit der Gewebsformen ihrer Tumoren. Die endemische Verbreitung gibt Veranlassung, an Parasiten als Ursache zu denken und die Frage über die Entstehung experimentell in die Hand zu nehmen und damit die Ursachen von zum Teil sehr bösartigen Neubildungen klarzulegen. Der Kampf gegen den Krebs hat noch keine Arbeit gezeitigt, die speziell den Kropf in Angriff genommen hätte. Das seit einigen Jahren ins Leben gerufene schweizerische Kropfkomitee hat nach dem vorjährigen Berichte von Kollé bei seinen Vorarbeiten noch keine positiven Erfolge erzielt. Dagegen haben Wilms und Eugen Bircher Mitteilungen veröffentlicht, nach denen es ihnen gelungen ist, in Basel bei weißen Ratten nicht bloß Vergrößerungen der Thyreoidea, sondern auch wirkliche Strumaknoten durch Fütterung mit Kropfwasser zu erzeugen. Damit wäre der erste und sehr wichtige Erfolg in dem Kampf gegen den Kropf errungen; es wäre damit eine Tierspezies nachgewiesen, welche für das Kropfgift empfänglich ist. Wir werden sicher bald darüber Klarheit erhalten, ob diese Veränderungen auch an andern Orten sich erhalten lassen. Die Experimente sind in den beschränkten Räumen eines wissenschaftlichen Institutes, das zugleich noch andern Zwecken diene, wie mir scheint, nicht unter den günstigsten Verhältnissen gemacht worden. Man sollte dieselben meiner Ansicht nach in eine völlig kropffreie Gegend verlegen und in viel größerem

Maßstabe vornehmen, sie durch mehrere Generationen hin fortsetzen. Aber wo existieren solche kropffreie Gegenden? Gerade von der norddeutschen Ebene hört man doch recht oft, daß der Kropf immer häufiger zur Beobachtung komme, nicht bloß, daß der immer steigende Verkehr kropfbehafte Individuen in bisher kropffreie Gegenden führt, sondern daß auch vielleicht der Kropf erzeugende Organismus durch solche sich weiter ausbreitet und immer größere Teile der Erdoberfläche erobert.

Wenn auch die Versuche, Kropf bei Tieren zu erzeugen, in eine kropffreie Gegend zu verlegen wären, so denke ich doch nicht daran, das Kropfwasser aus den Kropfgegenden dorthin schaffen und dort verfüttern zu lassen. Alles, was wir über das Vorkommen des Kropfes wissen, läuft darauf hinaus, daß das Kropf erzeugende Agens im Trinkwasser zu suchen ist. Ich halte es auch mit vielen andern für wahrscheinlich, daß es sich um einen lebenden Organismus handelt, aber nicht, daß der betreffende Organismus selbst in den menschlichen Körper eindringt, sondern nur sein giftiges Produkt. Ich habe dies in meiner Arbeit über die endoneuralen Wucherungen, die ich irrtümlicherweise mit der Thyreoidea in Verbindung brachte, begründet (Virch. Arch. Bd. 120, S. 375, Anm.). Dieses Kropfgift gelangt in das Kropfwasser aus den humusreichen Schichten, aus denen offene Leitungen das Wasser den menschlichen Wohnungen zuführen, und gerade solche offene Leitungen sind nach den Mitteilungen von Kocher besonders gefährlich. Ließe sich nun nicht an einer kropffreien Stelle der norddeutschen Küste oder auf einer der davor gelegenen Inseln eine Kropfplantage anlegen, durch Transplantation eines kräftigen Kropfhumus irgendeines Alpentals, etwa des Tals von Aosta, das als ganz besonders stark belastet gilt? Man könnte das dabei gewonnene Kropfwasser nochmals auf den Humus leiten, um das Gift möglichst zu konzentrieren. Hier könnte man, wenn das Glück günstig ist, völlig einwandfreie Resultate erhalten. Was mein Kollege Tschirch in einem Vortrage über die Zukunft der Pharmakologie (Sonderabdrücke aus der Apotheker-Zeitung 1909, S. 6) über in England angestellte Kulturversuche mit Heilpflanzen berichtet hat, veranlaßt mich, diesen Vorschlag zur Diskussion zu stellen. Die hoch entwickelte Technik würde gewiß Schwierigkeiten beseitigen, die bei der Abgrenzung eines solchen Bezirks entstehen werden. Es würde sich zuerst darum handeln, die botanisch-zoologische Seite der Kultur zu kontrollieren und zwar an Ort und Stelle. Ist es auf diese Weise gelungen, Veränderungen an der Thyreoidea zu erzeugen, dann erst käme die anatomische Seite der Frage in Betracht und diese könnte an jeder beliebigen andern Stelle vorgenommen werden. Es ist wohl überflüssig, diese Phantasie noch weiter auszumalen.

Daß diese Tumoren der Schilddrüsen sich durch eine außerordentliche Mannigfaltigkeit ihrer Zusammensetzung auszeichnen, ist zurzeit noch wenig bekannt; das Studium derselben beschränkt sich bis jetzt doch nur auf einige Hochschulen,

die in mehr oder weniger mit Kropf belasteten Gegenden sich finden und die gewöhnliche Kolloidstruma mit ihrem vom normalen nur wenig abweichenden Bild, die eine alltägliche Erscheinung auf dem Sektionstisch ist, bietet kein besonderes Interesse dar; eine Drüse ganz ohne Kropfknoten ist hier erheblich merkwürdiger. Ich selbst habe der gewöhnlichen Kolloidstruma noch recht lange wenig Aufmerksamkeit geschenkt und konnte mich erst spät zu der Konsequenz meines verehrten Kollegen *Kocher* verstehen, der schon sehr frühzeitig die Forderung aufstellte, man müsse die Kolloidstruma als funktionslos ansehen. Weshalb, wird man jetzt verstehen, wenn man die Unterschiede berücksichtigt, welche sich bei den Untersuchungen von *Isenschmid* und *Sanderson-Damberg* zwischen der Schilddrüse von Kiel und der „normalen“ Schilddrüse von Bern herausgestellt haben. Die schöne Entdeckung *Biondis* von der regelmäßigen Anwesenheit des Kolloids in den Lymphgefäßen der Drüse hätte ich hier in Bern nicht machen können.

Die wichtige Beobachtung *Cohnheims* von der Metastasierung der Kolloidstruma war auch nicht geeignet, den Forschungseifer anzuregen; ein Tumor, der bisher auf Grund der Beobachtung von Tausenden von Fällen als durchaus gutartig galt, sollte gelegentlich in einen exquisit bösartigen sich umwandeln, ohne daß es einem *Cohnheim* möglich war, auch nur den geringsten histologischen Unterschied nachzuweisen, der dies einigermaßen verständlich machen konnte. Mit einer verschiedenen individuellen Prädisposition eine solche Untersuchung abzuschließen, war nicht gerade sehr ermutigend. Diese Beobachtung hat vielleicht eher veranlaßt, nach der ersten Überraschung die Hände in den Schoß zu legen, als an dies schwierige und undankbare Organ heranzugehen.

Durch meine Untersuchungen ist nunmehr nachgewiesen worden, welche außerordentliche Mannigfaltigkeit auf dem Gebiete der Strumen existiert und daß zahlreiche derselben anatomisch sich scharf abgrenzen lassen.

Am leichtesten die Papillome mit ihrem leicht erkennbaren typischen Bau; stark verästelte Papillen mit großen protoplasmareichen Epithelzellen und spärlichem Stroma; in Form von hohlen Kanälen dringen ihre Epithelien in die Kapsel und die Lymphdrüsen ein; dort ordnen sich die ersten Epithelien sofort zu einem hohlen Bläschen mit einschichtigem Epithel an, und sofort entsteht eine rein epitheliale solide Sprosse, die in das Lumen hineinwächst, der sehr rasch die gefäßführende Achse nachfolgt. Eine kleine Zyste mit einschichtigem Epithel ist also das erste Stadium bei der Bildung der Papillome, so daß man sie vom genetischen Standpunkt aus besser Zystopapillom nennen kann, wie dies auch *Kocher* getan hat. In welchem andern menschlichen Organe kommen solche bösartigen Papillome vor? Eine gewisse Ähnlichkeit haben die Papillome der Ovarialgegend, die sich auf die gegenüberliegende Serosa der Bauchhöhle implantieren und dort neue Tumoren der gleichen Art bilden. Beiden eigentümlich sind noch die rätselhaften Psammomkörper des Stromas, wie sie auch in den Adenomen der Niere

vorkommen. Und welcher Unterschied findet sich noch zwischen diesen Papillomen der menschlichen Thyreoidea und denen der Salmoniden, die nach der Schilderung von Pick schrankenlos in die benachbarten Weichteile sowie in die Knochen der Kehlgegend eindringen und die Haut perforieren, die ferner wegen ihres Auftretens in Fischzuchtanstalten den Gedanken an parasitäre Affektionen ganz besonders nahelegen? Die Parastruma mit ihren großen, glykogenreichen Zellen zuerst von Th. Kocher Sohn beschrieben, die ebenfalls Metastasen macht, das kleinalveoläre, großzellige Adenom, das mit seinen großen protoplasmareichen Zellen in der Schilddrüse völlig fremdartig erscheint und eher an Leber oder Nebenniere erinnert, von Getzowa mit Wahrscheinlichkeit auf Reste des postbranchialen Körpers als Struma postbranchialis zurückgeführt, ebenfalls mit Metastasen, also bösartig. Dazu kommen noch einige ganz besondere Seltenheiten, die aber histologisch sehr interessant sind. Die Strumen von Zipkin, in welchen rundliche Gruppen von Zylinderepithelien mit ihren unter dem Kern gelegenen basalen Partien zusammenfließen und zu einer Masse sich umwandeln, welche die mikrochemischen Charaktere der leimgebenden Substanzen annimmt; das Kautschukkolloid in zystischen Formen, nach den Untersuchungen von Wiget aus Hämorrhagien hervorgegangen.

Es bleibt noch das große Gebiet des Karzinoms mit seinen soliden, unregelmäßig gestalteten Zellnestern, die metastasierende Kolloidstruma, die Adenokarzinome und die wuchernde Struma mit ihrem in typischen Fällen sehr regelmäßigen Bau. Grade dieses letztere Gebiet möchte ich in folgendem noch einmal dem Leser vorführen, grade um die Verbindungen desselben mit dem Krebs etwas mehr hervortreten zu lassen.

Und nun zuletzt noch die Strumen, die vom Stroma ausgehen, deren Bearbeitung Herr Kollege Hedinger übernommen hat. Auch hier finden sich noch Besonderheiten: die Endotheliome der Blutgefäße, die teils krebsähnliche, teils kavernöse Tumoren bilden, auch, wie es scheint, eine ganz besondere Spezialität der Schilddrüse.

I. Wuchernde Struma und Krebs.

Bei der Diagnose einer krebsigen Struma begnügte man sich bisher — abgesehen vom Charakter der Malignität — mit dem Nachweis sogenannter atypischer solider Zellnester epithelialer Zusammensetzung wie in den Krebsen anderer Organe. Das häufige Vorhandensein von Drüsenbläschen, die kolloiden Inhalt hatten, besonders in den Knochenmetastasen, in denen sie nicht als restierendes Thyreoidealgewebe angesehen werden konnten, gab Veranlassung, sie als Adenokarzinome, malignes Adenom usw. zu bezeichnen. Ich selbst habe für den Krebs immer noch verlangt, daß die Zellnester nicht voneinander getrennt seien, sondern netzartig untereinander zusammenhängen, also nur Durchschnitte durch Zellstränge darstellten, die in den verschiedensten Richtungen getroffen seien. Das erschien mir

als das gesicherte Resultat der Untersuchungen von Koester, welcher im Anschluß an die Ideen von Recklinghausens die Krebszellen in die Lymphgefäße verlegte. Wenn auch diese Anschauung sich nicht bewährt hat, denn die Lymphgefäße sind viel zu wenig zahlreich, um auch bei starker Anfüllung mit Zellen die Entstehung eines Krebsknotens von nur mäßiger Größe verständlich zu machen, so blieb doch der Nachweis bestehen, daß am Rande der Tumoren die Krebszellen in geschlossenen Reihen vordringen, die wieder miteinander in Verbindung treten. Das war ein Fortschritt gegenüber den Anschauungen jener, welche im Anschluß an die zellularpathologische Richtung zuerst jede Bindegewebszelle zu einer Gruppe von Krebszellen heranwachsen ließen, die nachher mit benachbarten in beliebiger Weise sich vereinigten, und gegenüber der Anschauung Waldeyers, der den Ausdruck der atypischen Epithelwucherung einführte, mit dem auch die Mehrzahl der pathologischen Anatomen sich begnügte, der aber nicht dazu auffordert, über die körperliche Form und den Zusammenhang dieser Wucherungen sich Rechenschaft abzulegen. Ich habe den netzförmigen Zusammenhang der „Krebskörper“ schon bald nach der Arbeit von Waldeyer in meiner Arbeit über den Krebs der Brustdrüse betont und habe in meinen späteren Studien keinen Grund gefunden, diese Ansicht zu ändern. Aber ich erhalte häufig bei dem Lesen der Literatur den Eindruck, daß noch bei manchen Forschern eine Unsicherheit über diesen Punkt herrscht, ja daß hie und da die Zellnester, die Krebskörper Waldeyers als völlig voneinander getrennt angesehen werden. Daß die Zellnester eines mikroskopischen Schnittes nicht bloß von einer, sondern von beiden Schnittflächen getroffen werden, daß ihre Fortsetzungen in den angrenzenden Schnitten zu suchen sind, das wird gar nicht berücksichtigt, sondern man spricht in bequemer Weise von atypischen Zellnestern. Und wie schwierig ist es nunmehr, manchmal den netzförmigen Zusammenhang von solchen soliden Zellnestern festzustellen. Liegen dieselben in kernarmem fibrösen Stroma weit auseinander, wie recht häufig bei dem ersten Vordringen der Zellstränge in die Umgebung, dann kann man leicht Sicherheit erhalten. Sind aber die Stromabalken schmal, dann wird es außerordentlich schwierig. Bei Alveolen mit einschichtigem Epithel und klarem, strukturlosem Inhalt erscheint es noch verhältnismäßig leicht, aber volle Sicherheit wird man hier erst durch die Plattenmodelliermethoden erhalten; hat doch noch vor kurzem Stoehr dieselbe anwenden lassen, um über die Form der normalen Alveolen der Thyreoidea volle Sicherheit zu erhalten. Man denke sich aber die normalen Schilddrüsenbläschen mit Epithelzellen ausgefüllt, man wird zugeben müssen, daß ohne die genannte Methode gar keine Sicherheit zu erhalten ist, ob die Zellen der einen Alveole in der Tiefe des Schnittes mit denen der angrenzenden zusammenhängen oder nicht. Und ist bei Anwendung dieser Methode wirklich jede Täuschung ausgeschlossen? Ist es nun überhaupt lohnend, eine solche sehr umständliche Untersuchung zu machen? Haben wir in der Brustdrüse den netzförmigen Zusammenhang der Krebszellstränge

nachgewiesen, dann haben wir einen Bau festgestellt, wie er normal in keinem Stadium der Entwicklung vorkommt, und wir können schließen, daß er nur durch Einwuchern des Epithels in das umgebende Bindegewebe entstehen kann. In der Schilddrüse dagegen haben wir damit ein Bild, wie es auch in frühen Stadien der Entwicklung sich findet, und der Schluß auf schrankenlose Wucherung des Epithels ist noch durchaus nicht gerechtfertigt.

Ein überraschendes Ergebnis meiner Untersuchungen war die Tatsache, daß es mir nicht gelang, in den Strumen mit soliden Zellnestern oder mit einer Mischung von solchen und drüsigen Bildungen, also in Karzinomen oder Adenokarzinomen Bildern nachzuweisen, die als Überreste von vorher bestandenen gewöhnlichen Kolloidstrumen angesehen werden konnten. Das stand in vollem Widerspruche mit der Erfahrung der Praktiker. Eine gewöhnliche Kolloidstruma, die vielleicht schon in der Kindheit entstanden, durch Jahre und selbst durch ein Jahrzehnt hindurch und länger ganz langsam gewachsen war, soll plötzlich in späteren Jahren im Zeitraume von einigen Wochen oder Monaten in ein Karzinom oder Adenokarzinom derart sich umgewandelt haben, daß von der Kolloidstruma keine Spur mehr aufzufinden war. Und das bei Tumoren, die schon bei Beginn des rascheren Wachstums einen Durchmesser von 8,10 und selbst 15 cm erreicht hatten. Daraus ergaben sich sehr begründete Zweifel, ob überhaupt vorher eine Kolloidstruma bestanden hatte. Für eine solche gründliche Umwandlung bedurfte es doch einer längeren Periode, die wenigen Wochen, die in manchen Fällen seit dem Beginn des stärkeren Wachstums, der Vergrößerung und der Konsistenzzunahme infolge der starken Spannung der Kapsel verstrichen waren, konnten doch nicht das völlige Verschwinden einer früheren Kolloidstruma verständlich machen. Und namentlich war die Möglichkeit zu erwägen, daß die Tumoren von Anfang so angelegt waren, wie wir sie bei der Operation erhalten. Eine große Zahl derselben zeichnete sich ferner durch die Mannigfaltigkeit ihrer Bilder aus sowie durch die Regelmäßigkeit, mit der dieselben in der gleichen Weise und namentlich meist in der gleichen topographischen Anordnung sich wiederholten, so daß schon bei dem ersten Blicke der Gedanke sich aufdrängte, die großen soliden epithelialen Felder der Peripherie seien nach dem Zentrum hin in einer ständigen inneren Umwandlung begriffen. Schon mit einer Lupe konnte man an der Peripherie große solide Zellnester erkennen, in denen nach der Mitte der Knoten hin kleine, Drüsenbläschen ähnliche Lücken in solcher Zahl auftreten, daß die Nester ein gitterförmiges Aussehen erhalten; diese werden weiterhin zu wirklichen Drüsenbläschen, die nach dem Zentrum des Knotens hin auch eine bindegewebige Wand erhalten. Dies Bild hat zunächst Veranlassung gegeben, den Namen der „wuchernden Struma“ einzuführen; man könnte auch, wie sich später ergeben wird, sagen „wuchernde Thyreoidea“. Man darf sich allerdings darunter keinen Tumor vorstellen mit viel Mitosen. Mitosen fehlen, wie Z e h b e mit Recht hervorhebt. An dem Epithel ist die Proliferation

wesentlich abgeschlossen; in Wucherung begriffen sind die Blutgefäße, die zwischen die Drüsenbläschen einwuchern und nach dem Zentrum hin eine dickere Wand erhalten. Vielleicht, daß sie auch durch Erweiterung und Hyperämie zu „rascherem Wachstum“ der Struma beitragen.

Die soliden epithelialen Felder, wie ihre ganze innere Umwandlung lassen sich am besten verstehen auf Grund der normalen inneren Entwicklung der Thyreoidea. An dem Beginn der letzteren steht bekanntlich eine kompakte, ungliederte Zellmasse, die als eine Verdickung des Epithels an dem distalen Ende des von Anfang an kanalförmig angelegten Ductus thyreoglossus erscheint. Bei den Tumoren haben wir die jüngsten Stadien an der Peripherie zu suchen, sowohl im primären Tumor wie auch in den Metastasen, z. B. in der Leber, in deren weichem Gewebe die Geschwulstelemente sich gleichmäßig und ungehindert nach allen Seiten hin ausbreiten können. Auch an der Peripherie solcher Knoten haben wir wiederum solide Zellnester von sehr regelmäßigen polyedrischen Formen oder längeren Bändern, deren Größe in den einzelnen Fällen etwas schwankt, sie erscheinen aber immer größer wie die mehr zentral gelegenen epithelialen Massen. In manchen, selbst größeren primären Knoten bilden sie auch noch den zentralen Teil (T o r n o t S. 115 meiner früheren Arbeit). Solche Fälle würde man ohne Kenntnis der wuchernden Struma als Krebs bezeichnen; indessen würde doch die Regelmäßigkeit derselben Bedenken erregen und ferner die Beschaffenheit des Stromas, das nur aus spaltförmigen Blutgefäßlumina mit rein endothelialer Wand ohne Adventitia besteht. Dies letztere nähert eine solche Struma doch sehr meiner wuchernden Struma, wie wir noch genauer sehen werden. Ich stehe nicht an, solche Strumen und überhaupt die soliden epithelialen Felder auf die erste embryonale Anlage der Thyreoidea zurückzuführen.

Ich wies noch auf die Möglichkeit hin, daß durch die im Blute der Mutter zirkulierende Kropfursache die Entwicklung der Thyreoidea so weit gestört wurde, daß Teile derselben bei der weiteren Ausbildung unbenutzt liegen geblieben waren, um später auf eine noch unbestimmte Ursache hin ihre weitere Entwicklung wieder aufzunehmen. Also gerade die C o h n h e i m s c h e Auffassung würde hier Platz greifen, ohne die Zutaten R i b b e r t s.

Die soliden Felder bestehen aus trübem, körnigem, eosinrotem Protoplasma, dessen Körnelung erheblich kräftiger ist als die Epithelien der normalen Thyreoidea. Das fällt gerade bei der Schnittdicke von 15 μ , die wir gewöhnlich bei umfangreichen Schnitten anwenden, besonders auf. Es bedarf genauerer Untersuchung, die Beziehungen dieser Granulierung zu der normalen in den Fetttropfchen von E r d h e i m festzustellen. Die runden Kerne haben sehr wechselnde Größe, von 5 bis 15 μ , sind mäßig chromatinreich, die größeren mit eosinrotem Kernkörperchen versehen. Sie liegen meist sehr dicht, selbst bis zur Berührung nur selten in weiteren Abständen.

Dieses kernreiche Protoplasma bildet Felder von etwas wechselnder Größe und Form; doch wiegen polyedrische oder quadratische vor mit einem Durchmesser bis $\frac{1}{2}$ mm, selbst mehr. Und neben ihnen sind noch häufig lange radiär verlaufende Bänder von 100 bis 300 μ Breite, die auf einem Schnitt oft in einer Länge von einigen Millimetern zu verfolgen sind. Seltener haben sie unregelmäßigere Formen, sind etwas gewunden oder zeigen leichte Verästelungen. Nach der Mitte

des Tumors tritt der Zusammenhang der verschiedenen Felder deutlicher hervor. Das Netz der trennenden Septa wird vielfach unterbrochen, auf einige Knotenpunkte oder hirschgeweihähnliche Figuren beschränkt. Ob einzelne dieser Felder vollständig von den andern abgetrennt sind, was namentlich an den subkapsulär gelegenen von mehr quadratischer Form nicht unwahrscheinlich wäre, ist eine Frage, der keine große Bedeutung zukommt. Ist ja bei der normalen Ausbildung der Thyreoidea die Abschnürung der Epithelien zu soliden Haufen und hohlen Bläschen durchgehendes Gesetz, und es dürfte daher kaum der Mühe lohnen, die Plattenmodelliermethode hier anzuwenden. Das Stroma ist gerade in der Peripherie des Tumors, in der die großen Zellfelder sich finden, besonders regelmäßig. Man sieht hier nur ein langes, spaltförmiges Lumen, das häufig ein Zellnest vollständig umgibt, meist ohne Inhalt, aber begrenzt von einer mit sparsamen Kernen versehenen Membran, an welcher bei v. Gieson keine Adventitia zu erkennen ist. Erst nach der Mitte des Tumors tritt eine fibrilläre Außenschicht auf.

Gitterförmige Felder. Sie führen zur Bildung von Drüsenbläschen. Bei dieser Umwandlung scheinen die Kerne eine sehr wichtige Rolle zu spielen. In einer kleinen Gruppe von Kernen verlieren die letzteren einen Teil des Kernsaftes, derselbe sammelt sich in der Mitte der Gruppe an, die dadurch heller wird, während die Kerne kleiner und dunkler werden und an die Peripherie der Gruppe rücken und hier, dicht gestellt, einen regelmäßigen Ring um das größer werdende und sich aufhellende Zentrum bilden. So bilden sich in dem dunkelkörnigen Protoplasma runde Drüsenlumina, in denen schließlich von den Granulationen nichts mehr zu sehen ist. In den Lumina kann auch Kolloid sich bilden. Diese Drüsenlumina liegen meist sehr regelmäßig dicht zusammen, so daß die zwischengelegenen epithelialen Balken nur die Zellen eines einschichtigen Drüsenepithels für jedes Lumen enthalten. Oder es findet vorher noch eine besondere Gliederung der großen Zellmasse, eine Trennung in kleine, runde, solide Gruppen oder in schmale Stränge statt, von meist gleichmäßiger Größe und Breite, die voneinander durch helle, leere Spalten getrennt sind; aus den kleinen Gruppen entstehen dann in der eben geschilderten Weise Bläschen, aus den Strängen Reihen von Bläschen. So zerfällt ein solch größeres Feld auf einem Schnitt in 50 oder 100 rein epitheliale Drüsenbläschen, deren einfache Beläge von kubischen oder leicht zylindrischen Zellen an den Berührungsstellen noch miteinander verschmolzen sind; erst später erfolgt auch hier die Trennung, und nunmehr besteht ein solches Feld nur aus kugeligen, rein epithelialen Drüsenbläschen, die ohne Stroma dicht zusammenliegen und also in ihrer Lagerung noch nicht fixiert sind. Die Spalten zwischen ihnen sind vollkommen leer, wie man leicht überall da sieht, wo die Bläschen etwas weiter voneinander entfernt sind.

Die gitterförmigen Felder bilden eines der charakteristischsten Bilder der wuchernden Struma. In den üblichen Schilderungen des Krebses werden dieselben nicht erwähnt. Sie kommen allerdings hie und da vor, z. B. in Mammakrebsen innerhalb der Epithelmassen, welche manchmal in den Drüsenkanälen in ausgedehnter Weise sich finden, oder auch in den krebsigen Achseldrüsen, auch in Zylinderzellenkrebsen des Magens und des Darmes. Am schönsten sah ich sie in 2 Fällen von Hodenkrebs, bei denen ich die frühesten Entwicklungsstadien verfolgen konnte. Die Veränderung beginnt mit dem Auftreten großer glykogenhaltiger polymorpher Krebszellen in den Samenkanälchen, die der Innenfläche der Membrana propria dicht anliegen und dort unter Verbreiterung der Samenkanälchen sich bedeutend vermehren. Andere kleinere Zellen werden in der Mitte des Kanälchens zusammengedrängt und gehen zugrunde. Ich hielt damals — vor etwa 30 Jahren — die Krebszellen für Abkömmlinge der Spermatogonien, die

ändern für die Follikelzellen *Lavallettes*. Die besondere Stellung, welche die Spermatogonien als Geschlechtszellen allen übrigen Zellen des Körpers gegenüber seitdem erhalten haben, namentlich durch den Nachweis außerordentlich frühzeitiger Differenzierung, läßt es sehr wünschenswert erscheinen, diese Frage bei passendem Material wieder von neuem zu untersuchen. Könnten nicht die Krebszellen irgendwo anders in die Samenkanälchen eingedrungen sein, um dort unter Verdrängung von deren normalem Inhalt weiterzuwuchern und die Kanälchen vollständig auszufüllen? Seitdem *Ribbert* auf die mangelhafte Begründung vieler Bilder, die man früher auf die ersten Stadien der Krebsbildung deutete, hingewiesen hat, habe ich mir diese Frage oft vorgelegt. Zudem war ich damals noch nicht so geübt in der Herstellung von tadellosen Schnitreihen und bin daher nicht imstande, diese Möglichkeit ohne weiteres zurückzuweisen. Ich erwähne nur, daß *Wilm's* meine Angaben im großen und ganzen bestätigt fand. Schließlich sind nunmehr die Samenkanälchen auf das Drei- bis Vierfache verbreitert, mit den großen, glykogenreichen Zellen angefüllt, an ihrer M. pr. aber noch erkennbar. In diesem Stadium nunmehr treten in der Zellmasse Hohlräume und Spalten auf, von denen es mir aber nicht sicher wurde, daß sie Drüsenlumina gleichwertig sind, denn das Einwuchern des Bindegewebes erfolgte nur zum Teil in ihnen, doch auch in den Zellmassen, zwischen ihnen.

Erst jetzt erfolgt eine Einwucherung des Stromas. Die gefäßführenden Septen wachsen als einfache Endothelröhren. Von einem besonderen Zell- oder Kernreichtum, von Lympho- und Leukozyten, von Plasmazellen ist absolut nicht die Rede. Nach *Ribbert* geht grade das Einwuchern des Bindegewebes, durch welches in dem ersten Stadium der Krebsbildung einzelne Zellen abgesprengt werden sollen, in Form einer chronischen Entzündung vor sich. Davon ist hier absolut nichts zu sehen. Die neugebildeten Gefäße haben den gleichen Charakter wie die Muttergefäße; man sieht keine runden, sondern immer nur lange, schmale, spaltförmige Querschnitte.

Die Lumina der Drüsenbläschen sind zuerst leer oder enthalten nur eine sehr blaßkörnige Masse, aber in vielen tritt deutliches Kolloid auf in direktem Anschluß an das Epithel, nicht in Form von Tropfen, die nachträglich zusammenfließen, sondern wie ein gleichmäßig sich ergießendes Sekret in Form einer dünnen Lage auf dem Epithel. Es nimmt Eosin gut an, wird nach dem Lumen hin blasser und macht hier einer leicht bläulichen Masse Platz, die also noch eine Beimischung von Muzin erkennen läßt. Ferner kommen auch schon früher in den noch soliden Zellmassen kleine, eosinrote Kolloidkugeln vor, manchmal von dem benachbarten Epithel nach Art eines einfachen Drüsenepithels begrenzt, ohne daß es möglich wäre, die Vorstadien dieser Kugeln zu erkennen.

Ich komme schließlich zu dem bindegewebigen Felde, welches das Zentrum der großen Knoten bildet; dasselbe ist in der Regel sehr umfangreich und nicht selten so groß, daß in einem Knoten von 6 bis 10 cm Durchmesser der epitheliale Anteil nur eine schmale periphere Zone von kaum 1 cm Breite einnimmt. Dabei fällt recht häufig die scharfe Abgrenzung derselben nach dem zentralen Bindegewebe hin auf. Eine Zwischenzone, eine Übergangszone zwischen beiden existiert nicht; in dem zentralen Felde finden sich manchmal gar keine epithelialen Elemente. Diese zentrale „Narbe“ kennen wir an vielen Karzinomen, z. B. den Brustdrüsenkrebsen, an der Delle der sekundären Leberkrebsen. Namentlich an Mammakrebsen ist sie

sehr ausgesprochen und fest. Darauf stützt sich die ältere Ansicht von der primären Wucherung des Bindegewebes, das später durch narbige Retraktion die epithelialen Elemente erdrücke und zum Schwunde bringe. Ich habe in meiner früheren Arbeit an vielen Stellen hervorgehoben, daß dieses zentrale Feld einen sehr lockeren Bau hat, so daß von einem mechanischen Drucke des Bindegewebes nicht die Rede sein kann. Grade in seinen Randpartien finden sich oft noch große Drüsenbläschen, manchmal sehr weite und dünnwandige Blutgefäße, gradezu kavernöse Stellen. Die gleiche bindegewebige Umwandlung ist auch eine allgemeine Erscheinung für die gewöhnliche Kolloidstruma; die epithelialen Elemente gehen hier allmählich zugrunde und das Bindegewebe wuchert in die so entstandenen Lücken hinein und füllt sie aus, manchmal mit sehr ausgedehnter kolloider Infiltration und nachfolgenden Verkalkungen.

Für den Schwund der epithelialen Elemente lassen sich verschiedene Momente heranziehen; die mangelhafte Ernährung, da ihnen die peripherischen, besser-gestellten Zellen das Ernährungsmaterial vorwegnehmen; die Umwandlung der Gefäße, die nach dem Zentrum hin allmählich eine Adventitia erhalten, welche die Ernährung der im Zentrum gelegenen Zellen erschweren mag. Vielleicht auch Unregelmäßigkeiten in der Gefäßverteilung, wie dies *Ribbert* annimmt: *Wölfler* und *Bagoune* haben bei ihren Studien über diesen Punkt keinen positiven Befund erhalten. Ferner das höhere Alter; haben doch gerade im Zentrum die ersten Wucherungen begonnen, und es könnte hier der Stoffwechsel früher erlahmen.

Wir haben also in der wuchernden Struma eine Geschwulst, die sich am besten verstehen läßt im engen Anschluß an die normale Entwicklung der Thyreoidea. Um die erste Entstehung verständlich zu machen, mußte ich die Annahme machen daß dieselbe ausgeht nach der *Cohnheim'schen* Theorie von unverbrauchten Resten der ersten embryonalen Anlage der Thyreoidea, die längere Zeit als solide Zellhaufen liegen bleiben und dann in einem späteren Termin eine Entwicklung eingehen, die der normalen parallel läuft, gleichsam eine Wiederholung derselben in stark vergrößertem Maßstabe darstellt. In diesen Resten bilden sich rundliche Drüsenlumina, welche sie zu Feldern von gitterförmigem Bau umwandeln; die Epithelzellen ordnen sich als einschichtigen Belag um diese Lumina an und wandeln sie so zu Drüsenbläschen um, zwischen welche das Stroma mit seinen Kapillaren eindringt. So entsteht also wiederum Thyreoidealgewebe, aber nur von vorübergehender Dauer; die epithelialen Elemente gehen allmählich zugrunde, und an ihre Stelle tritt Bindegewebe. Ich möchte kurz zusammenfassend sagen: Hypothetisch ist daran nur grade die erste Anlage der wuchernden Struma; was sich von weiterer Entwicklung an dieselbe sich anschließt, ist durch die topographische Anordnung der verschiedenen Felder, der soliden, der gitterförmigen, der Felder mit den Drüsenbläschen so gesichert, daß mir eine andere Auffassung ganz unmöglich erscheint. So wird durch die Klarlegung der späteren Stadien der soliden epithelialen Felder auch die Hypothese von ihrer ersten Entstehung nicht unwesentlich gestützt.

II. Strumen mit embryonalen Formen der drüsigen Bestandteile.

Wölfler hat bekanntlich zuerst den Versuch gemacht, die verschiedenen Formen der Struma mit Hilfe der normalen Entwicklungsgeschichte einem besseren Verständnis zuzuführen. Am bekanntesten ist sein „foetales Adenom“ geworden; es entwickelt sich meist in der Pubertät aus kongenitalen Anlagen in Form von oft sehr zahlreichen Knoten; es besteht aus nicht organisierten Drüsenzellenmassen, in welchen nach embryonalem Typus lakunäre Vaskularisation erfolgt, durch deren Rückbildung normale Drüsenhaufen und Drüsenbläschen entstehen. Sehr scharf umschrieben ist, wie man sieht, dieses fötale Adenom nicht. Solide Zellhaufen und Drüsenbläschen stehen nebeneinander, ohne daß die topographische Anordnung berücksichtigt wird, auf deren Grund etwa das Alter der soliden und festen Gebilde festgestellt werden könnte. Nach Wölflers Untersuchungen bleibt in den sich bildenden Drüsenbläschen noch viel unverbraucht gebliebenes Bildungsmaterial übrig, von dem später manche Strumaformen ausgehen.

Nach der Zusammenstellung, welche Hesselberg über die embryonale Schilddrüse gegeben hat, finden wir dieselbe, nachdem sie sich von dem Ductus thyreoglossus abgeschnürt hat, als eine ungegliederte Zellmasse, welche der seitlichen Fläche des Larynx in Form eines platten Organs von 3 bis 4 Zellen in der Dicke anliegt. Kaudalwärts schwillt sie zu dem zwei- bis dreifachen Maß an, und hier treten zuerst kleine Lücken auf, welche unter allmählicher Vergrößerung zusammenfließen und so die Zellmasse in ein Netz von sagittal verlaufenden Zellsträngen von 20 bis 30 μ Breite mit dazwischenliegenden gefäßhaltigen Septa von der gleichen Breite auflösen. Zuletzt erfolgt dies an der medialen Fläche des Organs, wo sich am längsten eine größere, ungegliederte Zellmasse hält. Diese Zellstränge erhalten sehr rasch ein Lumen, ob von vornherein ein einheitliches oder zuerst sehr zahlreiche kleinere Drüsenlumina, die später zusammenfließen, geht aus den vorliegenden Beobachtungen nicht hervor; sie werden so zu Schläuchen mit kubischem oder zylindrischem Zylinderepithel. Daran schließt sich direkt das Stadium der Drüsenbläschen mit Kolloid an.

Ich habe selbst bei Gelegenheit der Untersuchungen von Hesselberg, Isenschmid und Sanderson-Damberg über die Schilddrüse bis zum 25. Jahre mit Einschluß der embryonalen Periode in der norddeutschen Ebene und in Bern eine große Zahl von Drüsen angesehen; das Ergebnis ist wenig befriedigend. Isenschmid faßt das Resultat für die Drüsen vom 6. Monate bis zum 15. Jahre, nachdem er die Bildung von zuerst soliden Knospen an den Drüsenbläschen und Abschnürung derselben geschildert hat, in folgender Weise zusammen:

Ob sich in der kindlichen Schilddrüse außer den so entstandenen massiven Zellgruppen auch solche finden, die sich aus embryonalen Entwicklungsstadien nicht weiter differenziert erhalten hätten, ist sehr zweifelhaft; denn die massiven Zellhaufen finden sich vorzugsweise in der

Nähe von Follikeln, welche Sprossungsvorgänge aufweisen, und sie sind im allgemeinen in den Drüsen am zahlreichsten, in denen die verschiedenen Stadien des Sprossungsvorganges sich häufig finden. Während man in Drüsen, in denen Bilder von Sprossungsvorgängen spärlich sind oder fehlen, wenige oder keine massiven Zellgruppen findet. Ich glaube daher, daß sie in der kindlichen Schilddrüse immer als Abkömmlinge der hohlen Follikel anzusehen sind.

Gegen die Bezeichnung des „fötalen Adenoms“ von Wölfler läßt sich der Einwand erheben, daß die fötale Schilddrüse selbst sehr verschiedene Entwicklungsstadien durchmacht, und in einem kurzen Namen sollte doch schon ausgedrückt sein, welches Stadium gemeint ist, ob das der soliden Zellmassen, der Zellstränge und Schläuche, der soliden Zellhaufen oder Bläschen. Alle diese Bilder kommen in der embryonalen und fötalen Schilddrüse vor. Gerade von dem Stadium, welches nach Wölfler noch am populärsten geworden ist, das der lakunären Vaskularisation, gibt Wölfler leider nicht einmal an, bei welcher Größe der menschlichen Embryonen dasselbe sich findet, so daß jede Beziehung auf dasselbe vorläufig in der Luft schwebt.

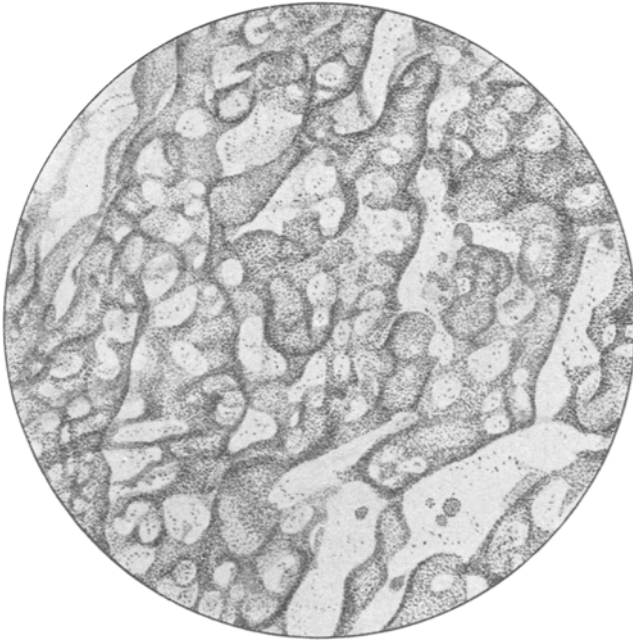
Nach meinen Erfahrungen sind die Strumen nicht häufig, die eine so in die Augen fallende Ähnlichkeit mit irgendeinem bestimmten embryonalen Stadium haben — ich möchte nicht sagen fötalen Stadium, da es sich immer nur um die allerfrühesten Stadien handelt —, daß man sie auf eine Hemmung der weiteren Entwicklung beziehen möchte.

Ich führe zwei solcher Fälle an, von denen der erste in seinem ganzen Bau auf jenem sehr frühen Entwicklungsstadium gestört wurde, auf welchem die erste feinere Gliederung der zuerst kompakten Zellmasse erfolgt ist; es finden sich nur netzförmig verbundene Zellstränge in einem bindegewebigen Stroma, das natürlich ebenfalls netzförmig angeordnet ist. Das sind allerdings Bilder, die durchaus nicht so selten sind; aber was es in diesem Falle wahrscheinlich macht, daß dies Bild wesentlich durch Stehenbleiben auf dieser frühen Stufe entstanden ist, das ist die Regelmäßigkeit und Gleichmäßigkeit des Bildes, das überall in den 5 bis 6 größten Knoten dieser Struma sich findet, während es im zweiten Falle nur an einzelnen beschränkten Stellen existiert und an andern Stellen sich weiterentwickelt hat, d. h. aus den Zellsträngen sind runde Drüsenbläschen geworden, oft in Reihen zu 10, 20 angeordnet, und an andern Stellen ist die Entwicklung der Bläschen noch weiter gediehen. Namentlich die Reihen von Bläschen machen es wahrscheinlich, daß es sich auch hier um eine verzögerte Entwicklung handelt.

Frau Meier, 28 Jahre alt, 1899 am 18. August von Prof. Girard als Strumitis inveterata eingesandt. Entzündliche Erscheinungen sollen vor einem Jahre bestanden haben.

Ein Paket abgekapselter Knollen, meist weich, einzelne verkalkt. Schnittfläche der weichen, graurötlich, transparent. Die kleineren Knoten stellen gewöhnliche Kolloidstruma dar, z. B. mit sehr großem Bläschen, mit Verbreiterung und kolloider Infiltration des Stromas, im Zentrum hie und da mit derselben kolloiden Masse in weiten Gefäßen (Lymphgefäße oder Venen). In den 5 bis 6 größeren Knoten von 4 bis 5 cm Durchmesser finden sich schmale, epitheliale Zellstränge ohne deutliche Zellgrenzen, etwa 2 Zellen im Quermesser und Stromabalken von der 2- bis 3 fachen

Breite. Auch eine lobuläre Anordnung ist noch vorhanden. Breitere, kernarme Septa umgeben ovale Felder von $\frac{1}{2}$ bis 1 mm Durchmesser, in denen an der Peripherie ein Strang sich findet, der das Feld ganz umgibt und nur an 2 oder 3 Stellen unterbrochen ist. Hier hängt das breitere umgebende Septum mit Bindegewebe der hier eröffneten Masche zusammen. Die Zusammensetzung der Felder macht man sich am besten in folgender Weise verständlich. Man denke sich ein Netz von zylindrischen Schläuchen mit einschichtigem kubischem Epithel von etwas wechselnder Weite, besonders an den Knotenpunkten etwas ausgeweitet und diese Schläuche bis zum Schwunde des Lumens plattgedrückt; sie werden so zu soliden, abgeplatteten Zellsträngen, die aus 2 Lagen kubischer Zellen bestehen; die Kerne liegen basal, direkt dem Stroma an; in ihrer Mitte ist ein kernloser Streifen von Protoplasma, der ein Lumen andeutet. Die Breite der Balken wechselt natürlich; aber auch an den breiteren Stellen finden sich überall nur 2 Zellagen übereinander. Bei der Kernarmut des Stromas sieht man dies weitaus am besten an dickeren Schnitten von



20 bis 30 μ . Es tritt dabei bei schwächerer Vergrößerung noch besonders deutlich hervor, daß diese breiteren Stellen gebogen sind, und zwar derart, daß die Konvexität nach der Peripherie der Läppchen hinsieht. Bei raschem Schrauben erhält man so ein außerordentlich plastisches Bild von dieser Architektur.

Das Stroma ist sehr blaß und kernarm, homogen, schwach lichtbrechend. In der Mitte seiner Balken sind spaltförmige Gefäße, unter deren deutlichem Endothel eine schwach eosinrote, fibrilläre Streifung angedeutet ist und etwas weiter entfernt vom Lumen sehr feine elastische Fasern, in verschiedener Richtung durchschnitten.

Schmidlin, Emilie, 23 Jahre. Struma besteht seit 7 Jahren (18. Juli 1907. Dr. Arnd). Ein größerer Knoten, der aus mehreren kleineren Knoten bestand, die auf der Schnittfläche noch scharf voneinander getrennt waren. Nur an vereinzelten Stellen erhält man hier das gleiche Bild, wo das Stroma noch ziemlich stark entwickelt war. Und besonders interessant war der Umstand, daß an manchen dieser Stellen am Rande derselben die Zellstränge in Drüsenbläschen zerfallen

waren von der gleichen Breite, so daß hier Reihen von 10 bis 20 runden Bläschen und mehr sich vorfinden, die Bläschen mit kubischem, einschichtigem Epithel und sehr blassem, schwach rot oder hie und da leicht bläulich gefärbtem Inhalt. Diese Reihen von Drüsenbläschen gehen unter Verschmälerung des Stromas und eigener Größenzunahme in Partien über, die aus ganz dichtgestellten größeren Bläschen (80 bis 100 μ) mit eosinrotem Kolloid bestehen.

Die Entwicklung ist also in beiden Fällen bis zur Bildung von netzartig zusammenhängenden Zellschläuchen mit einem einschichtigen Epithel vorgeschritten; aber in diesem Stadium wurde bei Meier die weitere Entwicklung gehindert und vollständig abgebrochen, und eine besonders starke Verbreiterung des Stromas durch Zunahme der Interzellulärsubstanz komprimierte die Schläuche bis zum Schwunde des Lumens. Die so veränderte Thyreoidea wuchs weiter in der durch den pathologischen Prozeß gewonnenen neuen Gestalt, ohne weitere Änderung.

Im zweiten Fall ist der gleiche Prozeß nur an einzelnen Partien abgelaufen und die weitere Entwicklung damit abgebrochen; an andern aber bildeten sich aus den Zellsträngen noch Drüsenbläschen, und damit war die Möglichkeit der Bildung von gewöhnlichen Thyreoideen gegeben, oder vielleicht, daß andere Partien sich direkt in normaler Weise zu Thyreoideen umbildeten.

Manchmal machen sich bei gewöhnlichen Strumen diese engen Beziehungen zur normalen Entwicklung in der Weise geltend, daß die verschiedenen normalen Entwicklungsstadien voneinander getrennt, in verschiedenen Knoten sich finden, und zwar die früheren in den kleineren Knoten, die späteren in größeren. So in folgendem Falle.

Weber, Luise, 15 Jahre. 1905, 23. Mai (Chir. Klinik; Struma coll. mal.). Ein Paket von kleinen und größeren Knoten, der größte 6, 4 und 4 cm, mit einem zentralen fibrösen Felde, die andern, gegen ein Dutzend, $\frac{1}{2}$ bis 2 cm, und noch kleinere bis zu 2 mm herab. Zwischen den Knoten atrophisches Schilddrüsenläppchen. Nirgends Lymphdrüsengewebe oder Reste von solchem (mikroskopisch).

In den kleinen und mittelgroßen Knoten wiegt die Anordnung der Epithelien in netzartig verbundenen Strängen vor, zwischen denen Stromabalken von fast der gleichen Breite, ebenfalls in Form eines Netzes, verlaufen. Das ist ein Bild, wie es einem sehr frühen embryonalen Stadium entspricht. Bei dem Embryo von 16 bis 18 mm Körperlänge besteht schon das kaudale Drittel der Thyreoidea, bei 22 bis 35 mm die ganze Thyreoidea aus einem Netz von Zellsträngen und gleich breiten oder auch um wenigstens breiteren Stromabalken; ganz das Gleiche finden wir auch hier in kleinen Knoten. Die Stränge sind solide, haben 2 bis 3 Kerne im Querschnitt, die durch wandständige Anordnung ein Lumen vortäuschen. Auch das Stroma hat den gleichen Bau wie beim Embryo, besitzt neben Blutgefäßen noch viel fibrilläres Bindegewebe. Die netzförmige Anordnung der Zellstränge erinnert sehr an das Schema, das ich vom Krebs gegeben habe. Aber dieser Bau ist nicht entstanden durch schrankenlose Wucherung der Epithelien. Kein Zellstrang überschreitet die Grenze der Knoten oder dringt in die binde-

gewebige Kapsel hinein vor; überall bieten Zellstränge und Stroma das gleiche regelmäßige Bild dar.

Die weitere Umbildung dieser Zellstränge zu Drüsenbläschen beginnt normalerweise mit der Bildung eines Lumens, dem die Abschnürung des Epithels zu Bläschen nachfolgt. Das findet sich in Knoten bis zu 2 cm. Gewundene leere Schläuche mit kubischem oder niedrig-zylindrischem Epithel mit 50 bis 60 μ Breite wiegen vor; Quer-, Schräg- sowie kurze Längsschnitte liegen dicht nebeneinander, mit nur schmalen Stromabalken dazwischen, so daß das Bild sehr dem des Nierenlabyrinths gleicht. Gar oft glaubt man, rundliche oder ovale Drüsenbläschen vor sich zu haben. Aber beim Schrauben kann man das einschichtige Epithel in der Richtung der Längsachse des ovalen Bläschens weiter in die Tiefe verfolgen, und die Abgeschlossenheit des Bläschens wird so zur Täuschung. Jedenfalls wiegen im allgemeinen noch die Schläuche vor.

In den größten Knoten ist die Entwicklung noch weiter gediehen. Hier sieht man nämlich auf den ersten Blick an vielen Stellen gitterförmige Bilder, aber die großen soliden Felder der wuchernden Struma fehlen. Die gitterförmigen Bilder entstehen hier in anderer Weise, nämlich durch Wucherung der Epithelien in den Drüsenbläschen; Schläuche, aus denen die letzteren sich abgeschnürt haben, sind nur in geringer Zahl noch vorhanden. Das Epithel der Bläschen wird mehrschichtig, partiell oder im ganzen Umfang eines Bläschens und in den tieferen Zellagen direkt auf dem Stroma entstehen in der früher geschilderten Weise die Drüsenlumina; die so gebildeten Drüsenbläschen werden zuerst noch zu 10, 20 und mehr durch schmale, fibröse Septa zu einem „gitterförmigen“ Felde zusammengefaßt. Solche bilden dann die größten Knoten, ohne weiteren vollständigen Zerfall zu getrennten Drüsenbläschen.

III. Strumen mit Zylinderepithelien.

Unter den Adenokarzinomen haben besonders die Zylinderzellenkrebse die Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Nach Ehrhardt zeichnen sie sich durch langgestreckte Drüsenkanäle mit meist mehrschichtigem zylindrischem Epithel aus. Er spricht seine Verwunderung darüber aus, daß in einem Organe, das niemals während seiner Entwicklung oder im postfötalen Leben Zylinderzellen enthält, gerade ein Zylinderzellenkrebs entstehen kann. Indessen haben wir durch neuere Untersuchungen erfahren, daß die Schilddrüsenbläschen normalerweise in bestimmten Perioden vorzugsweise mit Zylinderepithel ausgekleidet sind. In der Arbeit von Hesselberg über die Schilddrüse des Fötus und in den ersten 6 Lebensmonaten sind die bisher veröffentlichten Beobachtungen für diese Periode zusammengestellt und durch mehrere eigene ergänzt. Darnach ist das Zylinderepithel bei jüngeren Embryonen unter 30 cm Körperlänge recht häufig, besonders an der Peripherie der Drüse, ebenso bei Neonati in kleinen Drüsenbläschen und Schläuchen sowie an Papillen, die von verschiedenen Stellen der Wand aus-

gehen, einander entgegenwachsen und in der Mitte sich vereinigen; an der Basis sind diese noch von kubischen Zellen bedeckt, an der Spitze dagegen, wo sie am stärksten wachsen, mit schmalen, hohen, zylindrischen Zellen. Nach der Geburt finden sich die zylindrischen Epithelien nur noch in den Drüsenschläuchen, an denen seitlich nach außen kleine Drüsenbläschen hervorsprossen und sich abschnüren. Das Zylinderepithel ist also ein Zeichen von Wucherung, von lebhafter Neubildung von Drüsenbläschen. Demgemäß schwindet es in den späteren Jahren, so daß Isenschmid nach dem 10. Jahre nur kubisches und abgeplattetes Epithel in der Schilddrüse vorfindet und vor dem 10. Jahre Zylinderepithel wesentlich nur in den Schlauchbildungen. Auch die Mitteilungen von Sanderson-Damberg stimmen damit überein; zwischen dem 15. und 25. Lebensjahre findet sich in der Schilddrüse der norddeutschen Küste das Zylinderepithel wesentlich nur auf polsterartigen Verdickungen des Epithels und größeren Bläschen, die in das Lumen vorragen und offenbar durch gegenseitige Durchwachsung von Epithel sowie von Stroma und Blutkapillaren entstehen. Auf diese Weise bilden sich in diesen Verdickungen kleine, runde Bläschen, die nur kubisches Epithel haben. In Bern sind solche Wucherungen seltener und kleiner, nicht so leicht zu erkennen, besonders wenn die Blutkapillaren, wie in der Regel in Bern, nur schlecht injiziert sind.

Darnach dürfen wir also Zylinderepithel häufig in Strumen erwarten, wie im normalen Zustande als Zeichen der Wucherung besonders in Drüsenschläuchen wie in runden Bläschen, bald als alleinigen Wandbelag, bald auch zusammen mit kubischen Zellen mit allmählichem Übergang der einen Zellform in die andere, ohne wesentliche Änderung in dem Volum der Zellen.

Weitaus die Mehrzahl der Zylinderzellkrebse der Literatur gehört hierher. Die Definition Krebs ist von dem klinischen Verhalten hergenommen, so die Fälle von Kapsammer, Wichmann, Eiselsberg, Oderfeld und Steinhaus. Bei manchen ist ausdrücklich hervorgehoben, daß die Zellen niedrig zylindrisch sind. Sie sind, wie die normalen Zylinderepithelien, nur von einer geringen Menge von Protoplasma umgeben, zum größten Teile vom Kerne selbst ausgefüllt, dessen Höhe 6 bis 10 μ beträgt; an seinen Seitenflächen findet sich kaum noch Raum für eine ganz dünne Protoplasmalage, und nur an seinem zentralen und basalen Ende ist eine kaum merkbare Menge von blassem Protoplasma angehäuft.

In andern Strumen, in deren Drüsenräumen sich fast ausschließlich Zylinderzellen finden, haben dieselben ganz erhebliche Dimensionen; sie erreichen 30 bis 40 μ in der Höhe und selbst mehr; es ist dies durch die Menge des Protoplasma bedingt, das mit starken, gewölbten Kuppen in das Lumen vortritt, während an den kleineren Zellen die nach dem Lumen sehenden freien Flächen zu einer gemeinsamen, leicht gebogenen Linie sich vereinigen. Die Regelmäßigkeit, mit der dies Bild sich überall in dem primären großen Tumor wie auch in seinen Metastasen wieder-

holt, lassen eine besondere Genese vermuten; freilich fehlt hier jeder weitere Anhalt.

Die ersten Fälle dieser Art sind von W. Müller schon vor 40 Jahren beschrieben worden. Sie wurden wegen der Metastasen in Schädel und Scapula sowie in Schambein und Lymphdrüsen ohne weiteres als Krebs bezeichnet. Indessen es scheint mir jetzt, nachdem wir den verschiedenen Bau der Schilddrüse in jugendlichen Altersperioden kennen gelernt haben, eine andere Deutung näher zu liegen.

Im ersten Falle von W. Müller handelt es sich um eine gleichmäßige Vergrößerung des l. Lappens und des Isthmus, mit sehr großen Follikeln (100 bis 500 μ Durchmesser), meist kugelig, mit Zylinderepithel von 6 μ Höhe, angefüllt mit Kolloid. Der r. Lappen ist in eine graurötliche, markige Geschwulst umgewandelt; sie besteht aus runden, langgezogenen Follikeln mit hohem Zylinderepithel, das sehr reich ist an Protoplasma, daher lebhaft rot gefärbt ist; und ferner aus Schläuchen, die unregelmäßig gewunden, verästelt sind, mit kugeligen Auftreibungen an den Enden (10 bis 70 μ weit), ausgekleidet von langen, protoplasmareichen Zylinderzellen.

Im 2. Falle besteht der vergrößerte l. Lappen (9, 7 und $3\frac{1}{2}$ cm) aus 2 Knoten; der untere enthält Drüsenbläschen von 100 bis 500 μ , mit gelber Gallerte, der obere, graurötlich-markige enthält dagegen Schläuche von 20 bis 50 μ Breite, mit Auftreibungen und seitlichen Sprossen sowie rings geschlossene rundliche Haufen von 30 bis 150 μ Durchmesser, die von einem sehr langen Epithel ausgekleidet sind. Schläuche und Zellhaufen finden sich in gleicher Zahl vor.

Im ersten Fall ist also der Reichtum der Zylinderzellen an Protoplasma, die lebhaft rote Färbung desselben (wohl mit Karmin) hervorgehoben, sowie die verästelten Schläuche mit den kugeligen Endausbreitungen. In Verbindung mit den runden, langgezogenen Follikeln erinnern sie sehr an die kindliche Schilddrüse und erwecken den Verdacht, daß diese Tumoren histologisch der kindlichen Schilddrüse näher stehen wie einem Krebse. Allerdings ist der netzartige Zusammenhang der verästelten Schläuche, den ich für den Krebs verlangte, nicht nachgewiesen; aber mit einem solchen Nachweis würde die Ähnlichkeit mit der Gliederung der embryonalen Anlage nur noch bedeutend verstärkt sein.

Und das Gleiche gilt in noch höherem Grade von dem zweiten Falle, von dessen Schläuchen mit seitlichen Sprossen und von rings geschlossenen, rundlichen Zellhaufen von 30 bis 150 μ Durchmesser, die von sehr langem Epithel ausgekleidet sind.

Beide Fälle stehen nach dieser Auffassung dem berühmten Cohnheim'schen Falle sehr nahe, denn bei diesem fanden sich nur runde Bläschen, bei denen mehrfach ausdrücklich die allseitige Abgeschlossenheit hervorgehoben wird; das Epithel ist abgeplattet oder flach, zylindrisch; der Inhalt ist kolloid. Das ist also die Wiederholung des Baues der erwachsenen Thyreoidea.

Ich habe selbst Strumen mit diesen hochgradig entwickelten Zylinderzellen nur selten gesehen; bei Gelegenheit meiner früheren Arbeit standen mir nur zwei zu Gebote; ich habe sie damals noch nicht veröffentlicht. Ihre Zahl hat sich bis jetzt nicht vermehrt; aber doch will ich sie hier jetzt beschreiben, weniger wegen der Frage, ob sie als Krebse, wuchernde Strumen usw. anzusehen sind, als wegen des eigentümlichen Baues ihres Protoplasmas.

Siegenthaler (Chir. Klinik), den 4. Mai 1892 eingesandt. Es hatten Injektionen von Jodglyzerin stattgefunden.

Abgekapselter Tumor, 5 bis 6 cm Durchmesser, besteht aus einer 1 bis 3 cm breiten Peripherie, die dunkelgraurötliches, mäßig transparentes Gewebe zeigt, und einem fibrösen Zentrum mit gelblichen, trüben Flecken; das erstere ist von zahlreichen Hämorrhagien durchsetzt.

Mikroskopisch zeigt sich, daß nur hie und da Lobuli abgegrenzt sind. Man sieht, abgesehen vom zentralen Bindegewebe, nur Drüsenbläschen und Schläuche, alle von Zylinderepithel ausgekleidet; jene rund und oval, vollständig gegeneinander abgeschlossen, von geringem Durchmesser (etwa 40 μ). Dieser von der gleichen Breite oder breiter, bis 300 μ , gewunden, in Längen von 1 bis 1½ mm sichtbar, mit Ausbuchtungen und selbst verästelt; die weiten Bläschen und Schläuche haben ein Lumen, in den kleinen, besonders den schmalen Teilen der Schläuche berühren sich die Innenflächen der Epithelien. Das sind Formen der drüsigen Bestandteile, wie sie der kindlichen Schilddrüse zukommen; es liegt kein Grund vor, den Tumor als krebsig zu bezeichnen. Eigentümlich ist das Verhalten des Protoplasmas der Zellen; es erinnert in vielem an Becherzellen; es erreicht die bedeutende Höhe von 36 μ , der Kern bildet eine runde Scheibe, die an die Basis angepreßt ist und nach oben eine konkave Aushöhlung hat. Das Innere des Zellkörpers ist nicht wasserklar, wie bei Becherzellen, sondern von feinen, ziemlich sparsamen Protoplasmafäden durchzogen, deren optische Durchschnitte wie feine Körnchen erscheinen. Nach dem Lumen ragen einzelne Zellen mit einer flachen Kuppe vor, oder mehrere vereinigen sich zu einem flachen Hügel. Manchmal liegt noch eine dünne, kolloidähnliche Schicht auf. An manchen Zellen ist die Ähnlichkeit mit Becherzellen noch größer: sie sind bauchig aufgetrieben und haben nur sehr spärliche Protoplasmakörner oder Fäden; aber völlig typische Becherzellen finden sich nicht. Inhalt findet sich nur in den weiteren Bläschen und Schläuchen: entweder dunkles Kolloid, das, im Zentrum gelegen, etwa ein Viertel des Lumens einnimmt oder feine und grobkörnige blasse Massen.

Zu erwähnen ist ferner noch eine sehr auffallende und schon bei schwacher Vergrößerung leicht sichtbare Erscheinung an den Zellen. An beschränkten Stellen weichen nämlich viele von ihnen von dem beschriebenen Bilde ab. Die Kerne liegen an der Grenze vom basalen und mittleren Drittel oder in der Mitte, und während die obere Hälfte das beschriebene Aussehen hat, besteht die basale aus einem fast homogenen Protoplasma, welches Eosin in besonders hohem Maße annimmt. Solche Zellen liegen regellos zwischen den andern ganz hellroten Zellen zerstreut. Die basalen Hälften sind häufig etwas schmaler als die oberen, so daß hier zwischen benachbarten Zellen schmale Spalten entstehen, während die oberen Hälften dicht aneinander anliegen.

Das Stroma ist schmal, enthält spaltförmige Lumina, die an vielen Stellen kollabiert zu sein scheinen; es scheint hier fast nur aus Kapillaren zu bestehen. Nur an beschränkten Stellen ist es breiter, besteht aus lockerem, oft mit frischen Hämorrhagien durchsetztem Bindegewebe; hier tritt die Abgeschlossenheit der kugeligen Bläschen deutlich hervor.

Trachsel, Alfred, 27 Jahre. 1905 am 16. Juni (Prof. Kocher). Dauer der Krankheit 1½ Jahr. Nach dem klinischen Verhalten hält Kocher diesen Tumor für Krebs (D. Ztschr. f. Chir. 1891). Ein abgekapselter, sehr derber Knoten von 8, 6 und 6 cm, mit Knollen von ½, 1 bis 3 cm Durchmesser bedeckt. Die Entstehung aus mehreren kleineren Knoten wird dadurch sehr wahrscheinlich, ebenso auch durch den lappigen Bau der Schnittfläche, die Lappen von 1 bis 3 cm Durchmesser, von gelbrötlicher oder mehr gelber Farbe, mit trübem Saft. Kein Glykogen, dagegen größere und kleinere Fettröpfchen in den Zellen.

Der Tumor hat alveolären Bau, die Alveolen groß, 100 μ und darüber, die kleineren rund, die größeren von sehr unregelmäßiger Form, so daß man also von völliger Abgeschlossenheit derselben nicht mit Sicherheit reden kann. Alle Alveolen sind ausgekleidet von hohem Zylinderepithel, mit sehr deutlichen roten Grenzlinien, im Innern sind sie sehr hell. Eigentümlich ist die

sehr ungleichmäßige Verteilung des granulierten, mit Eosin sich färbenden Protoplasma. Es füllt die Zellen fast niemals gleichmäßig aus, an den breiteren liegt es der einen Längsseite dicht an und nimmt etwa nur die Hälfte der Zellbreite ein, oder es findet sich nur in sparsamen, unregelmäßigen Flecken, bald am Kern, bald an beliebigen Stellen der Wand, oder es durchzieht in Form von feinen Fäden das Innere, und dadurch entsteht ein Gewirr von roten Linien, in welchem die eigentlichen Grenzlinien der Zellen nicht mehr herauszufinden sind. Die fleckige Anordnung des Protoplasmas tritt bei der starken Eosinfärbung schon bei schwacher Vergrößerung deutlich hervor und verleiht so dieser Struma ein höchst eigentümliches Aussehen.

Auffallend sind ferner runde Vakuolen von etwa 40 μ , die mit besonders scharfen roten Grenzlinien den Eindruck von selbständigen Gebilden machen, die z. T. kleine (2 μ), kolloidähnliche Kügelchen enthalten und den ringförmigen Kern zur Seite drängen. Der Kern ist 8 bis 10 μ groß, bietet zahlreiche Falten und Einkerbungen dar und enthält meist nur eine mäßige Menge, selten recht viel Chromatinkörner. In manchen Alveolen sind auch viele quadratische kleinere Zellen mit den gleichen Charakteren, wahrscheinlich nur die zylindrischen im Querschnitt. In manchen der größeren Alveolen liegt nicht bloß eine Lage von Epithelien, sondern mehrere bis 100 μ dick und mehr, und hier finden sich die runden Drüsenlumina mit sehr blassem, feinkörnigem, eosinrotem Inhalt oder auch eine stärkere gefärbte Kolloidkugel. So treten auch hier Gitterbildungen auf.

XXIII.

Zur Kenntnis des primären parenchymatösen Leberkarzinoms („Hepatoma“).

Von

Dr. K. Yamagiwa

Professor für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie an der medizinischen Fakultät der Kaiserlichen Universität zu Tokyo.

„Für die Entwicklung des Karzinoms hat jedes Organ seine eigene Geschichte und besondere Ursache, so auch der Magen!“, so lautete der erste Satz der Schlußworte in meiner Monographie: „Zur Histo- und Pathogenese des Magenkarzinoms“ (Tokyo 1905, japanisch).

Eins der besten Beispiele dafür liefert auch das primäre Leberkarzinom. Es ist ja eine überall anerkannte Tatsache, daß die größte Mehrzahl dieser Krebse mit Zirrhose gleichzeitig beobachtet wird. Besteht denn ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den beiden genannten Prozessen? Oder aber sind sie als koordinierte Krankheitsveränderungen durch eine gemeinschaftliche Ursache anzusehen? Das sind wohl Fragen, worüber immer noch gestritten wird. Daß es sich jedoch keineswegs um eine zufällige Kombination handeln kann, ist außer allem Zweifel. Um die Frage zu entscheiden, warum das primäre Leberkarzinom