

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Genf
[Direktor: Prof. Dr. *M. Askanazy*].)

Zur Abschätzung der Funktion von Parathyreoidea-Tumoren.

Anhangsweise Betrachtungen über Auftreten von Genitalblutungen bei Parastrumen.

Von

Dr. E. Rutishauser.

Mit 12 Abbildungen, davon eine Kurve im Text.

(Eingegangen am 10. Januar 1935.)

I. Einleitung.

Die Beziehungen der Nebenschilddrüsen zum Knochensystem und zum Kalk-Phosphor-Stoffwechsel sind durch eine Reihe zum Teil klassischer Arbeiten dargelegt und gesichert worden. Wir erinnern in diesem Zusammenhang an die erstmalige Beschreibung einer Ostitis fibrosa mit Epithelkörperchentumor durch *Askanazy*, der schon 1903 einen ätiologischen Zusammenhang erwog, ferner an die Heilung dieses schweren Knochenleidens durch die Entfernung des Adenoms (*Mandl* 1925/1926), eine Heilung, die seither in sehr vielen Fällen in verschiedensten Teilen der Erde durch die *Mandlsche* Operation wiederholt wurde (*Snapper* u. a., Zusammenfassung bei *Donati*). Seither konnte, hauptsächlich durch die Arbeiten von *Hanson* (1924) und *Collip* (1925), ein aktiver Extrakt der Parathyreoidea gewonnen werden, der es ermöglichte, Ostitis fibrosa beim Tier hervorzurufen (*Jaffé*, *Bodansky* und *Blair*). Dadurch ist die Kette der Beweisführung geschlossen und es ist berechtigt, dem *aktiven* Adenom der Parathyreoidea eine ätiologische Hauptrolle beim Zustandekommen der Ostitis fibrosa cystica von *Recklinghausen* zuzuschreiben.

Die Wirkung stark arbeitender Adenome ist in ihren biologischen Auswirkungen hauptsächlich auf das Skelet in die Augen fallend, doch sind die feinen Abstufungen bis zur vollständigen Inaktivität noch wenig erforscht. Wir setzen uns in dieser Arbeit die Erfassung von Unterschieden in dem Ausmaß der hormonalen Arbeit von Nebenschilddrüsen-Adenomen zur Aufgabe.

Der Maßstab zur Erfassung dieser Unterschiede ist noch sehr einseitig und grob. Er besteht hauptsächlich in der Schwere der Knochenveränderungen, die morphologisch und histologisch abzuschätzen ist, und in der Höhe der Hypercalcämie. Schon bei der Bewertung des Phosphorspiegels wird er ungenauer (s. *Fabrykant*). Dabei üben die Epithelkörper vielleicht einen Einfluß auf ganz andere Systeme aus über Hormone, die wir noch nicht oder ganz ungenau kennen. Dies in Analogie zu anderen

Blutdrüsen, die mehrere Hormone abscheiden. Die ersten Schritte in dieser Erkenntnis sind bereits getan.

So beschreiben *Péhu*, *Policard* und *Dufourt* einen Fall von Marmorknochenkrankheit (Osteopétrose) mit Epithelkörperpertumor bei einem 8jährigen Knaben. *Venables* berichtet über einen Fall von starker Osteoporose und Hypercalcämie (15,8 mg-%), der mit einem Tumor der Parathyreoidea vergesellschaftet war. *Leriche* sucht Zusammenhänge zwischen Sklerodermie und Hyperparathyreoidismus aufzudecken. *Selye* erzeugte bei jungen Ratten eine Sklerodermie ähnliche Krankheit durch Parathormongaben (Entwicklung dieser Befunde bei *J. Bauer* und bei *Donati*).

Trotzdem ist der Einfluß des Hormons der Parathyreoidea auf den Kalkstoffwechsel und auf das Skelet genügend untersucht, um in ihm einen Maßstab über den Funktionsgrad von Epithelkörperadenomen zu sehen. Man kann ihn also

1. morphologisch (II. Kapitel) und
2. biologisch (III. Kapitel) messen, was wir in folgenden Abschnitten versuchen wollen.

II. Der Zustand des Skelets in 3 Fällen von Nebenschilddrüsen-Tumoren.

Fall 1. Es handelt sich um eine 63jährige, kongenital luische und deswegen in späteren Jahren behandelte Hausfrau (A 237/27), der vor 2 Jahren eine mannsfaustgroße linke Parastruma, die schon einige Lymphdrüsenmetastasen gesetzt hatte, entfernt worden war (Prof. Dr. *E. Kummer*). Nun kommt sie wegen eines Rezidivs wieder in die Chirurgische Klinik. Die ganze linke Halsseite ist, dem Lauf des Sterno-cleido-mastoideus folgend, von gänseeigroßen Knoten eingenommen. Es besteht Atemnot (radiologisch ist die Trachea nicht verschoben, wohl aber die Aorta). Die Stimme ist rau, die Stimmbänder nur wenig beweglich. Es wird mit Röntgentherapie (Prof. *R. Gilbert*) begonnen, die jedoch sehr schlecht ertragen wird. 14 Tage nach Einsetzung der Bestrahlung besteht keine Abnahme der Größe der Knoten, während die Dyspnoe bedrohliche Formen annimmt. Tracheotomie. In den folgenden 4 Wochen setzt zuerst eine Besserung im Zustand der Kranken ein (Behebung der Dyspnoe), dann beginnt die Tracheotomiewunde zu eitern, es entwickelt sich eine Pneumonie, der die sehr geschwächte Frau bald erliegt.

Die *anatomische Diagnose* lautet: (Fehlen des linken Schilddrüsenlappens durch operative Entfernung vor 2 Jahren, frische Tracheotomiewunde). Zahlreiche gänseeigroße Tumorknoten weicher Konsistenz, zum Teil nekrotisch. Metastasen in den Halslymphknoten. Annäherung des Sternums durch Geschwulstknoten. Cystisch erweichte Lebermetastase.

Schieferige Induration der linken Lungenspitze mit verkästen Herden. Alte peribronchiale, tuberkulöse Herde in beiden Lungen zerstreut. Leichte Sklerose der Aorta und der Arterien an der Gehirnbasis. Leichte Nephrocirrhose. Alte, traumatische Rindenerweichungen symmetrisch an der Basis beider Frontallappen gelegen. Fibröse Verwachsungen der Adnexe. Kleiner Schleimhautpolyp des Corpus uteri.

Die unmittelbare Todesursache wird in folgenden Befunden gesehen: Decubitalgeschwür durch Trachealkanüle. Eitrige Einschmelzung von Halslymphdrüsen. Akute Tracheobronchitis mit Bildung von kleinen Geschwüren auf dem Boden einer chronischen Bronchitis. Bronchopneumonie an der linken Lungenbasis. Infektionsmilz. Bakteriologisch werden im Decubitalgeschwür und in den Lymphdrüsen Streptokokken gefunden.

Wir ziehen die vielen makroskopischen und histologischen Befunde des Tumors, der zu verschiedenen Zeiten untersucht wurde, in einer kurzen Beschreibung zusammen. Es haben sich nämlich bei der Analyse der Stücke, die zu verschiedenen Zeiten entnommen worden waren, keine morphologischen Unterschiede ergeben. Auch die Bestrahlung ist histologisch aus den Präparaten nicht abzulesen.

Es handelt sich um Tumoren von Nuß- bis Gänseeigröße, die alle von einer ziemlich derben Bindegewebskapsel von wechselnder Dicke umgeben sind. Das Geschwulstgewebe ist undurchsichtig, grauweiß, mit einem Stich ins Braunrosa. Seine Beschaffenheit an vielen Stellen talgartig, doch nicht so klebrig. Nekrosen, vielfach von gelblicher Farbe, durchziehen in unregelmäßigen Bändern das Gewebe, oft von einem schmalen blutigen Saum umgeben. Das Kapselgewebe dringt in ziemlich breiten Straßen in den Tumor vor, Knoten von ungleicher Größe abgrenzend. Die cystischen Erweichungen von Knoten, die Nußgröße erreicht haben, sind schon in der makroskopischen Diagnose erwähnt.

Mit dem Mikroskop kann man folgende Befunde erheben: die Kapsel ist aus straffem Bindegewebe gebildet, dem sich reichlich elastische Fasern beimischen. Letztere lassen sich noch in einigen Septen, die zwischen die Tumorknollen eindringen, verfolgen. Doch sind sie spärlich und fehlen in der Mitte der Geschwulst ganz.

Die Tumormassen fallen durch ihr vasculäres Stroma auf, in dem sich die Zellen befinden. Letztere sind von zweierlei Art. In der Nähe der Capillaren befinden sich protoplasmaarme Zellen, mit rundem, hellem Kern, von Hauptzellentypus. Die von den Capillaren abliegenden Zellverbände werden durch 15—45 μ große „wasserhelle Zellen“ gebildet. Letztere enthalten grobe Körner von Glykogen, während in den Hauptzellkomplexen sich nur feiner Staub befindet. Sehr selten werden feinste Fetttröpfchen im Protoplasma gefunden nach Ausweis der Scharlachfärbung. Fett findet sich in groben Schollen in den nekrotischen Partien der Geschwulst, wo Glykogen dagegen sehr spärlich anzutreffen ist. Von Zeit zu Zeit stößt man auf kleine Zellverbände, deren Protoplasma deutlich eosinophil ist. In der Kapsel sind noch perivasculäre Lymphocytenanhäufungen zu erwähnen.

Aus dem Obigen ist die Diagnose *Parastruma maligna* leicht zu stellen. Leider haben wir keine Anhaltspunkte über etwaige endokrine Auswirkungen der Geschwulst. Calcium- und Phosphorbestimmungen des Serums wurden nicht angestellt und makroskopisch scheint bei der Autopsie kein Anhaltspunkt für eine Skeletveränderung außer einer leichten Asymmetrie des Schädeldaches bestanden zu haben. Trotzdem waren wir froh, ein Stückchen des knöchernen Larynx zu finden ($1 \times 0,5 \times 0,3$ cm).

Seit Jahren legt *Askanazy* eine Sammlung von Larynxknochen bei Skelet- und Markerkrankungen an (Osteoporose, Osteomalacie, Morbus Paget, Ostitis fibrosa, Myelom, Tumormetastasen usw.), um in einer systematischen Arbeit die Veränderungen des Kehlkopfknochens bei allgemeinen Knochenleiden und Markaffektionen zu zeigen. Er hat schon in seinem Artikel über das „Knochenmark“ auf die Bedeutung der Untersuchung des Markes der Larynxknochen bei Anämie, Leukämie usw. hingewiesen, wenn andere Skeletteile nicht verfügbar sind. In diesem Gedankengang war es verständlich, daß wir zur Untersuchung des Kehlkopfknochenstücks als letztem Mittel griffen, eine evtl. hormonale Auswirkung der malignen *Parastruma* auf das Skelet zu kontrollieren.

Das Stück des verknöcherten Thyreoideaknorpels, das wir untersuchten, zeigt folgende Verhältnisse: Das Mark besteht größtenteils aus Fettgewebe mit Zeichen der Atrophie und umschließt nur kleine Inseln blutbildenden Marks. Wenig kleine

Megacaryocyten. Die Knochenschale, stellenweise von Knorpelinseln unterbrochen, ist unregelmäßig dick und spärlich dünne Bälkchen dringen von ihr aus in den Markraum. Die Cambiumschicht des verdickten Periosts dringt in unregelmäßigen Zügen gegen die Corticalis vor, *Howshipsche* Lacunen, in denen vielkernige Osteoclasten sitzen, bildend. Auch das Endost ist stellenweise verdickt und weist eingelagerte Osteoclasten auf. Im Inneren der Bälkchen bemerkt man von Zeit zu Zeit lacunäre Resorption. Das Mark ist an solchen Stellen von lockerem Bindegewebe gebildet und stark von Blut durchströmt. Man zählt 3—5 weiteröffnete Capillaren und die Grenze des Markes gegen den Knochen wird undeutlich, ein Zeichen der Resorption. Keine typischen Mosaikfiguren.

Die Knochenveränderungen sind nach dem Gesagten nicht sehr bedeutend, doch genügend, um mit Sicherheit eine latente Ostitis fibrosa festzustellen. Wir glauben, daß man aus dem Bilde des verknöcherten Kehlkopfes Schlüsse ziehen kann auf den Zustand des ganzen Skelets trotz der Nachbarschaft des Tumors, der nach den Feststellungen der Klinik und bei der Autopsie ihn nicht verdrängte. Daß sich die Untersuchung des Kehlkopfskelets bei Knochenleiden als zweckmäßig erweist, ersahen wir auch aus 2 Fällen von Ostitis deformans Paget, wo wir die Veränderungen dieser Erkrankung auch an dieser Stelle fanden, was auffällig ist, da viele Autoren diese Krankheit, der Auffassung *Schmorls* folgend, nicht zu den generalisierten Knochenleiden, sondern zu den mon- oder polyostischen Skeletleiden zählen.

So sagt denn der Zustand des Kehlkopfknorpels bei positivem Befund sicher ganz Bestimmtes über den Zustand des übrigen Skeletes aus. Gibt es aber allgemeine Erkrankungen des Knochenystems, die — auch in ausgeprägten Fällen, die lange gedauert haben — noch keine Veränderungen an verknöchertem Larynxknorpel zeigen? Darüber können uns nur systematische Untersuchungen über sehr viele Fälle belehren. Es stehen hier genügend zahlreiche *Erfahrungen* noch aus.

Ist nun diese Knochenresorption wirklich durch die hormonale Wirkung der Parastruma bedingt, oder bestehen andere Zustände, die latente Ostitis fibrosa erzeugen könnten? Als solche wären zu nennen: Diabetes, Bleikrankheit, urämische Zustände, gewisse Nierenkrankheiten, die mit Acidose (ohne Hypercalcämie!) einhergehen. In der Tat deckte die Autopsie Schrumpfnieren leichten Grades auf (Gewicht 200 g bei einer Kachektischen von 32 kg), die nach der histologischen Kontrolle als leichte arteriolosklerotische Schrumpfniere angesprochen werden muß. *Bergstrand*

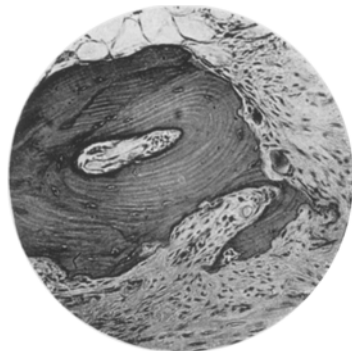


Abb. 1. Starke Vergrößerung. Celloidin. Hämatoxylin-Eosin. Unten verbreitetes Periost mit der Cambiumschicht, die Knochen auflösend, gegen die Schale vordringt. Abtrennung eines kleinen angelegten Knochensplitters. Vordringen (links im Bild) der Cambiumschicht gegen das Mark.

hat gezeigt, daß bei Nephritiden die Zeichen ziemlich starker Resorption am Knochen gesehen werden können, und wir besitzen selbst Erfahrungen über 23 solcher Fälle. Leider fehlen uns bei unserem Material Blutuntersuchungen und Analysen des Stoffwechsels, ohne die man wahrscheinlich in dieser Frage nicht weit kommt. Wir konnten im Experiment kapitelweise in Mitarbeit von Herrn *Queloz* bei Kaninchen und Katzen sehr starke Knochenresorption durch Platin-Nephritiden erzeugen und diese Skeletveränderungen studieren. Doch scheint uns im vorliegenden Fall die Nierenerkrankung, die sich klinisch nie bemerkbar gemacht hatte, in keinem Verhältnis zu den histologischen Erscheinungen am Knochen zu stehen.

Wir sehen also, wie schwer es ist, mit rein morphologischen Mitteln zu einem schlüssigen Ergebnis zu gelangen; wieviel einfacher wäre hier die Anwendung des biologischen Weges, die Titrierung des Hormons nach *Collipe* zum Beispiel. Er ist bei Nebenschilddrüsentumoren noch nicht begangen worden, er würde uns jedoch sehr wichtige Fingerzeige geben und einen wertvolleren Maßstab zum Vergleich vermitteln als die ausschließlich morphologischen Methoden, mit denen wir nur bis zum Wahrscheinlichkeitsschluß gelangen.

Fall 2. Betrifft eine 52jährige Hausfrau ohne besondere persönliche noch familiäre Vorgeschichte. Sie wird in die Frauenklinik (Prof. Dr. *König*) wegen unstillbaren Uterusblutungen eingewiesen (letzte Regel vor 4 Jahren). Die gynäkologische Untersuchung stellt einen myomatösen Uterus fest mit einem blutenden Schleimhautpolypen am Uteruskörper. Die Frau ist schon sehr anämisch. Der Polyp wird mit der Kornzange abgedreht und der Uterus mit Koagulengaze tamponiert; Bluttransfusionen. Die Blutung kann nie recht gestillt werden. Die Frau beginnt zu fiebern; sie stirbt. Die klinische Diagnose lautet: zahlreiche und große Fibromyome, Uterusblutungen, Anämie. Bronchopneumonie links.

Anatomisch (638/33) wird hochgradige Blutleere der Organe festgestellt. Der Uterus weist zahlreiche intramurale, submuköse, subseröse Myome auf, die Stelle des abgedrehten Polypen ist leicht zu sehen. Es besteht ein Hämatosalpinx links und ein Pyosalpinx rechts, der ins Peritoneum durchgebrochen ist. Diffuse Peritonitis, doppelseitige Bronchopneumonie mit linker fibrinöser Pleuritis. Hyperplastische Vaginitis. Kleines *Meckelsches* Divertikel.

Neben dem oberen Pol des rechten Thyreoidealappens bemerkt man einen nußgroßen Knoten, unabhängig von der Schilddrüse. Er ist weich und enthält eine kirschkerngroße Blutungshöhle mit sich bildender dünner Membran. Das Gewebe ist von matt-blaßbraunrosa Farbe und gibt sehr wenig milchigen Abstrichsaft. Die Thyreoidea selbst wiegt 70 g. In der Pars pyramidalis ein nußgroßer Kolloidknoten. Die beiden Lappen sind vergrößert, von körnigem Aussehen, ohne Knoten. Die Wirbelsäule und der eröffnete rechte Femurschaft zeigen keine Besonderheiten. (Die Epithelkörperchen wurden nicht aufgesucht).

Mikroskopisch ist der Knoten aus Strängen von kleinkubischen Zellen zusammengesetzt, in deren Verband sich nur selten große zeigten mit Anklängen an „wasserhelle Zellen“. Das Protoplasma ist leicht, nur an wenigen Stellen deutlich, eosinophil. Das Stroma ist feinfaserig, mit vielen weiteröffneten Capillaren (Abb. 2).

Handelt es sich hier wirklich um ein Nebenschilddrüsenadenom und nicht einfach um ein trabekuläres Schilddrüsenadenom? Wir

entscheiden uns aus folgenden Gründen für die Diagnose des Parathyreoideaadenoms.

1. Lage an der typischen Stelle eines Epithelkörpers.

2. Das Vorhandensein oxyphiler Zellen und einiger vom Typus der „wasserhellen Zellen.“

3. Die Anwesenheit des vasculären Stromas.

Wenn wir nach dem Wiederhall dieses Adenoms im Skelet forschen, so sehen wir mikroskopisch Bilder von latenter Ostitis fibrosa, von deren Ausmaß Abb. 3 eine Vorstellung gibt. Wir sehen hier im Mark der D_4 an drei Stellen mit der schwachen Vergrößerung das blutbildende Mark durch fibröses ersetzt und Osteoclasten in *Howshipschen* Lacunen liegen.

Die Auswirkungen dieses Epithelkörpertumors auf das Knochensystem sind sehr schwache; bestehen noch andere?

In diesem Zusammenhang muß man an die unstillbaren Genitalblutungen denken. Auf den ersten Blick würde gerade dieser Umstand gegen die Annahme eines Parathyreoideatumors sprechen, denn der Extrakt des Hormons der Parathyreoidea hat eine deutlich gerinnungsfördernde Wirkung (*Burne und Werber*). Ja, amerikanische Autoren (*Allen, Compers und Austin*) verzeichnen ausgezeichnete Erfolge durch Injektion von Parathormon bei idiopathischen menstruellen Blutungen. *Gordon und Cantarow* verwenden Parathormon bei Zuständen, in denen die Blutgerinnungszeit vermehrt ist. Doch, auch wenn wir nicht aus anderen Kapiteln der Endokrinologie (Schilddrüse!) Beispiele der Dysfunktion hormonal wirkender Tumoren

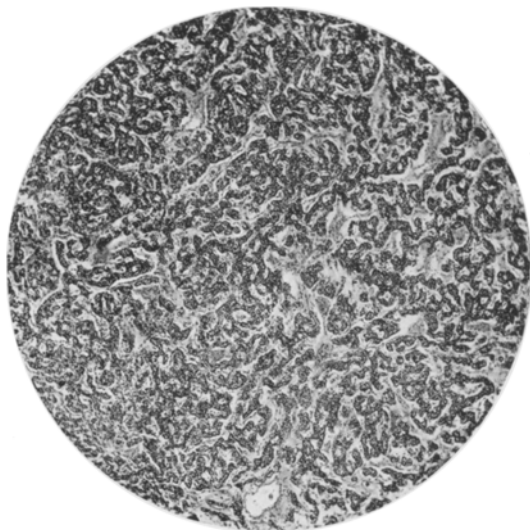


Abb. 2. Schwache Vergrößerung. Hämatoxylin-Eosin. Solide Zellstränge in vasculärem Stroma.

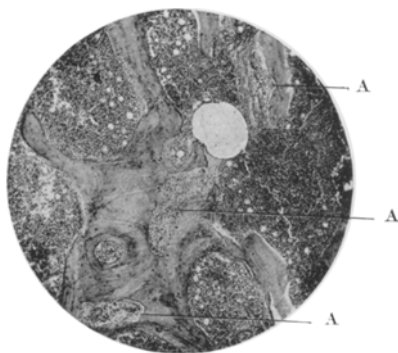


Abb. 3. Schwache Vergrößerung. Hämatoxylin-Eosin. An drei Stellen (A) Zeichen fibröser Markumwandlung und von Osteoklasie.

kennen würden, fällt es auf, daß auch andere im Schrifttum angeführte Fälle von Epithelkörperptumoren dieses Zeichen darboten. So erwähnt *Lièvre* den Fall eines 45jährigen Mannes mit *Recklinghausenscher* Krankheit, Hyperparathyreoidismus, Epithelkörperptumor und *Epistaxis*. Weniger sichere Schlüsse lassen sich aus den drei Beobachtungen von Kindern mit Ostitis fibrosa mit ausgesprochener Blutungstendenz, die *Priesel* und *Wagner* untersuchten, ziehen, da es sich um rein klinische Feststellungen handelt. Wir gehen auch nicht auf die Fälle von halbseitiger sog. von *Recklinghausenscher* Erkrankung ein, die kleine Mädchen mit *vorzeitiger Menstruation* betreffen (*Borak* und *Doll*, *Salzer* und *Goldhammer*). Diese Fälle sind unseres Wissens noch nicht genügend eingehend analysiert worden, so daß es unmöglich erscheint, sich ein eigenes Urteil zu bilden. Einen eindrucksvollen Fall von Dys- (Hypo-) Funktion bei Parastruma maligna beschreibt *W. Jaeger* in seiner Inauguraldissertation unter der Leitung von *Busse*, der wohl verdient, in diesem Zusammenhang genau angeführt zu werden.

Bei einer 26jährigen Tesserin war durch *Sauerbruch* der untere Teil der linken Schilddrüsenhälfte (8 : 3 : 1,5 cm) reseziert worden, da seit etwa 2 Monaten Engigkeit und starkes Schnaufen beim Bergsteigen bestehen („Struma parenchymatosa dyspnoetica“). Die histologische Untersuchung des Operationsmaterials ergibt für die zwei oberen Drittel des Präparates: Struma colloides, für das untere Drittel: Parastruma. Sie ist vom Schilddrüsenengewebe undeutlich abgegrenzt und besteht aus protoplasmareichen, „wasserhellen Zellen“.

Die Frau ist seit 4 Jahren verheiratet und hat 2 Kinder. 14 Tage nach der ersten Geburt traten in beiden Händen schmerzhaft Krämpfe auf. Diese *Tetanie* dauerte 3 Wochen. Nach der zweiten Geburt mußte die Patientin wegen *Genitalblutungen* kurettiert werden. Im Anschluß an diese Ausschabung traten die Krämpfe wieder auf, jedoch weniger stark als das erstemal. Sie dauerten nur 14 Tage. In der letzten Woche zog sich die Frau eine Erkältung zu, sie lag deshalb 4 Tage im Bett, litt an Husten und „Rupfen um den Mund herum“.

Dieser Frau, die, wie wir annehmen, zweimal die Zeichen von Schwangerschaftstetanie und einmal Uterusblutungen aufgewiesen hatte, wurde nun eine Parastruma entfernt. Schon am andern Morgen hatte die Patientin Krämpfe in den Armen, die Finger werden adduziert, die Hand und Fingergelenke leicht gebeugt gehalten und der Daumen eingeschlagen. Diese Krämpfe sind schmerzhaft. Wunde o. B. *Tetanie*. Das *Chvosteksche* Zeichen ist in selten schöner Weise vorhanden. Auch das *Trousseausche* Symptom ist leicht auslösbar. Krampfartige Rückenschmerzen. Therapeutisch werden dreimal Parathyreoidintabletten gegeben. Nach 8 Tagen sind die Krämpfe verschwunden, *Chvostek-* und *Trousseausches* Phänomen sind noch leicht hervorzurufen. Wahrscheinlich hat sich nun das übrige Epithelkörpergewebe erholt und sichert den normalen Kalk-Phosphor-Stoffwechsel. Diese postoperative Tetanie kann nicht durch die Entfernung normalen Nebenschilddrüsenorgans erklärt werden, da das Operationsmaterial genauestens darauf untersucht wurde.

Wir glauben, daß man diesen Fall folgendermaßen auffassen kann: Die Parastruma kann in gewissen Fällen normales Epithelkörpergewebe in seiner Funktion ersetzen. Beweis, der Eintritt der Tetanie nach ihrer Entfernung (wir reden in diesem Zusammenhang nicht von der Tetanie, die in der Hälfte der Fälle nach der *Mandlschen* Operation wegen

Ostitis fibrosa eintritt. Hier hat sich der Organismus an eine solche Hormonflut gewöhnt, daß die Wiederfindung des Gleichgewichts über die Tetanie geht. Wir kennen solche tumorale Substitution der hormonalen Funktionen auch aus anderen Kapiteln der Blutdrüsenlehre. Es sei an den Fall von *Deborge* aus dem Genfer Institut erinnert, in dem ein malignes Hypernephrom die Funktion der rechts fehlenden, links verödeten Nebenniere aufrecht erhielt. Im *Jaegerschen* Fall war die hormonale Substitution nicht vollständig, Beweis dafür die Schwangerschaftstetanie und die Genitalblutungen: Hypofunktion.

Im Falle von *Lièvre* sind wir geneigt, Hyperfunktion für einen gewissen Hormonkreis — Ostitis fibrosa — anzunehmen und Hypofunktion für einen andern: die Epistaxis. Auch in unserem Fall muß Dysfunktion angenommen werden, da die Zeichen von latenter Ostitis fibrosa vorliegen. Auf einen andern Umstand müssen wir bei diesen Genitalblutungen durch parathyreoideale Insuffizienz (wie wir glauben) hinweisen. In beiden Fällen ist die Schleimhaut verändert. Im Falle *Jaeger* durch die vorausgegangene Geburt. In unserem Falle durch die Myome, so daß die Unterfunktion der Epithelkörper in diesen Fällen nur die Rolle *eines ätiologischen Teilfaktors* spielt. Von der Möglichkeit der Schwankungen in der Intensität der Hormonausschüttung haben wir nicht gesprochen, weil solche Gedankengänge allzu spekulativ sind, und uns jegliche Belege dafür fehlen.

Wir kommen zu unserem 3. Fall, den wir morphologisch sehr kurz behandeln werden, da er klinisch von den beiden behandelnden Ärzten *J. J. Mozer* und *R. Patry*¹ bearbeitet wird. Wir danken ihnen für die freundliche Überlassung der klinischen Notizen, die wir nur gekürzt benutzen, und für den Epithelkörperknoten zur Vornahme biologischer Untersuchungen.

Es handelt sich um einen Mann von 63 Jahren, der sich seit 4 Jahren über Schmerzen in den Knochen beklagt, besonders im linken Hüftgelenk und im Kreuz, womit eine mäßige Körperverkürzung einhergeht; der Gang ist nach vorn übergeneigt. Allgemeinzustand gut erhalten. Es besteht ein übermäßiger Durst. Seit 1932 werden regelmäßige Blutuntersuchungen gemacht; sie zeigen ein stetiges Steigen des Serumcalciums von 12,8 mg-% auf 15,6 mg-% gerade vor der Operation. Hypophosphorämie von 2,5 mg-% absteigend im Laufe der Monate auf 1,5 mg-%. Stark erhöhte Calciumausschwemmung im Urin. Auf den Durchleuchtungsplatten bemerkt man eine allgemeine „Entkalkung“ des Skelets (wie sich der Röntgenologe ausdrückt), die hauptsächlich am Becken entwickelt ist. Die Beckenknochen zeigen eine Kartenherzdeformation, wie man sie bei der Osteomalacie sehen kann, mit besonders starker Beteiligung der linken Gelenkpfanne. In den beiden Beckenschaukeln bemerkt man Lichtungsbezirke.

Durch Biopsie waren im Frühling zwei kirschkerngroße Knochenstücke entnommen worden. Sie haben die Beschaffenheit brüchigen Tuffs. Am Frischpräparat wird kein osteoides Gewebe wahrgenommen. Auf Schnittpräparaten bemerkt man ein fibröses Mark, das stellenweise weitmaschig ist und zwischen Resten des alten Knochens liegt. Aber die meisten Knochenstangen sind sehr schmal und bestehen

¹ Vorgestellt in der med. Gesellschaft Genf. Rev. méd. Suisse rom. 54 (1934).

aus frisch gebildetem Faserknochen. In ihm färbt sich das Zentrum blaviolett und die Peripherie in Rosafarbe. Sehr oft sieht man diese Knochenbälkchen auf der einen Seite durch Osteoclasten angenagt, während die andere Seite von Osteoblasten umsäumt ist, die auf einer neugebildeten Lamelle liegen. Dieser frisch gebildete Knochen wird wiederum rasch von Osteoclasten befallen. Letztere befinden sich oft mitten im Bindegewebe, zeitweise in kleinen Haufen von drei oder vier Riesenzellen. Vom Fettmark sind nur wenig Zellen übrig geblieben. Zudem bemerkt man selten einige Fetttropfen in den Bindegewebszellen. Das Fett färbt sich nur schwach mit den üblichen Fettfärbungen. Ein einziges dieser Tröpfchen ist doppelbrechend. Die Knochenbälkchen zeigen nirgends Mosaikfiguren.

Anatomische Diagnose: Ostitis fibrosa.

In der Zwischenzeit wird eine Behandlung mit Vigantol eingeleitet, die keine Besserung bringt. Die Operation wird beschlossen und am 20. 10. 34 durch *R. Patry* ausgeführt. Es ist auch bei uns Sitte, bei wichtigen oder schwierigen Operationen, die oft auch allgemein medizinisches Interesse haben, den Pathologen an den Operationstisch zu bitten. Er kann dann durch Frischpräparate der fraglichen Gewebstücke oder rasch ausgeführte Gefrierschnitte die Hand des Chirurgen gewissermaßen leiten. Für die *Mandlsche* Operation, hauptsächlich in unserer Gegend, wo Kropfträger so zahlreich sind, ist eine pathologische Untersuchung während der Operation wertvoll. In diesem Fall wurde Prof. *Askamazy* gebeten, der Operation beizuwohnen, und auch Verfasser dieser Zeilen durfte sie sich mit ansehen.

Der Chirurg stieß bei der Freilegung des rechten Thyroidealappens auf eine ziemlich flache Vorwölbung des Parenchyms, die eine ein wenig blässere Farbe als der Rest des Schilddrüsengewebes hatte, von weicher Beschaffenheit, so daß der Chirurg sie bei der Betastung (typischerweise!) als Cyste ansprach, was übrigens nicht gegen die Diagnose Epithelkörpertumor sprechen würde. Beim Biopsieeinschnitt jedoch sah man, daß es sich um einen soliden Knoten handelte. Ein nadelkopfgroßes Stückchen wurde im Frischpräparat untersucht und dort konnten deutlich kleine Follikel mit Kolloid wahrgenommen werden. Daneben sah man jedoch einige Zellverbände mit großen hellen Zellen, so daß das Frischpräparat keine eindeutige Antwort gab. Der Chirurg überließ uns noch ein zweites Stückchen des Gewebes, das mit der Gefrierschnittsmethode verarbeitet wurde. Unterdessen suchte Dr. *Patry* sorgfältig die Schilddrüse ab, und er fand den unteren rechten und die linken Epithelkörper am typischen Ort. Sie waren groß, von brauner Farbe, hauptsächlich der linke obere hypertrophisch. Es sollte in jedem Falle beim Verdacht auf Epithelkörpertumor die ganze Gegend abgesucht werden, sogar wenn man sofort auf den Parathyreoideaknoten fällt, sind doch Fälle mit mehreren Adenomen beschrieben worden (*Bergstrand, Beck*). Ferner bereitet die Gewißheit, daß man normalgroße Epithelkörper im Organismus gelassen hat, einige Beruhigung. Man hat also Zeit, die histologischen Untersuchungen in Ruhe vorzunehmen. Auf den Gefrierschnitten erwies sich der Knoten im oberen Pol des rechten Lappens als typische Parastruma. Sie wurde nun entfernt.

Beschreibung des Operationsmaterials. Es handelt sich um einen nußgroßen Knoten von 9,2 g Gewicht, der auf einer Seite von einer sehr dünnen Bindegewebskapsel überzogen ist. Die andere Fläche wird durch den Schnitt begrenzt. Dazu gehören noch einige nachträglich entfernte Tumorstückchen. Das Gewebe ist weich, von gleichförmigem Aussehen, von Rosafarbe. Keine Cysten. Für die histologische Untersuchung werden 0,2 g des Tumors verwendet.

Mikroskopisch besteht das Stroma des Knotens aus einem Capillarnetz. Die Blutgefäße sind von Zeit zu Zeit stark erweitert und ergießen das Blut in Venen. Letztere bilden eine Art Lappchenzentrum, aber diese Lappchen sind nie deutlich voneinander getrennt.

In der van Gieson-Färbung wird die Wand der Capillaren von einer zartrosa Linie gebildet, auf der das Endothel ruht. In den Maschen des Stromas liegen

solide Zellnester von Zellen zweierlei Art. Einerseits kleine kubische Zellen mit dunklem Kern und hellgelbem Protoplasma. Diese Zellen sind weniger zahlreich als die großen „wasserhellen Zellen“, die leer erscheinen und eine Zellmembran wie Pflanzenzellen zeigen. Der helle Inhalt läßt die Zellen anschwellen und der gegenseitige Druck formt sie polyedrisch, manchmal rund. Selten bemerkt man in diesen Zellmassen einen kleinen Spalt ohne Kolloid. Der Kern der „wasserhellen Zellen“ ist oft verschoben und wechselt ein wenig an Gestalt. Die Fettfärbung (Sudan III, Scharlach, Nilblau) stellt keine Fetttröpfchen dar. Das Protoplasma der hellen Zellen ist nicht basophil nach Ausweis der *Unna-Pappenheim*-Färbung.

Es ist auffallend, daß der Zellinhalt der hellen Zellen oft glänzt, eine Eigenschaft, die Glykogen nicht hat. Trotzdem waren wir sehr erstaunt, daß die Glykogenfärbung negativ ausfiel. Es wurden nun die verschiedensten Färbungen vorgenommen, um zu erfahren, welcher Natur die in diesen Zellen vorhandene helle Substanz ist: ohne Erfolg. Leider haben wir den absoluten Alkohol, in dem das Gewebstückchen fixiert wurde, weggegossen. So sind wir außerstande zu sagen, ob ein technischer Fehler vorliegt, wobei das glänzende Aussehen ungewöhnlich erschien (die Jodreaktion am frischen Material wurde nicht vorgenommen!), oder ob wir es mit einem glykogenähnlichen Stoff zu tun haben, der die Reaktion nicht gibt. Dies werden weitere Fälle lehren.

Nach der Operation hörten die Schmerzen fast augenblicklich auf. Die stark erhöhte Kalkausschwemmung durch den Harn nahm rasch ab. Das Calcium des Serums kehrte zur normalen Höhe zurück, 9,5 mg-%, doch blieb noch ein Monat nach der Operation die Hypophosphorämie auf 2 mg-% bestehen.

Was können wir nun *zusammenfassend* über die morphologische Betrachtung der 3 Fälle sagen? In den Fällen wie dem letzten, wo die Ostitis fibrosa zu klinisch schweren Störungen geführt hat, ist die Hyperfunktion in die Augen fallend. Sehr schwierig ist es, mit rein morphologischen Methoden weiterzukommen,

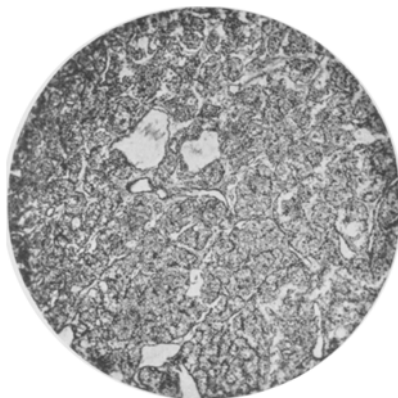


Abb. 4. Parastruma (Epithelkörperadenom). Schwache Vergrößerung. Hämatoxylin-Eosin. Capillarnetz als Stroma mit von Zeit zu Zeit erweiterten Gefäßlichtungen.

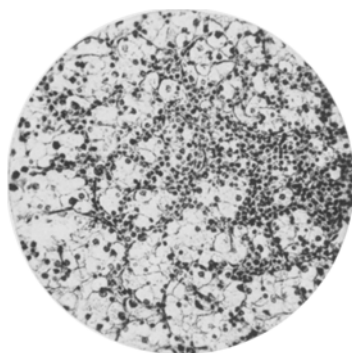


Abb. 5. Parastruma, Fall 3, starke Vergrößerung, *van Gieson*, die zwei Zellarten zeigen.

wenn die Rückwirkungen auf das Skelet sehr milde sind. Latente Ostiden vom Grade unseres 1. und 2. Falles kann man nämlich auch bei Morbus Basedow sehen (*Hunter, Askanazy* und *Rutishauser*). Schwere Ostitis fibrosa bei Hyperthyreoidismus ist wohl recht selten.

III. Biologische Auswertung des Epithelkörperadenoms von Fall 3.

Die biologische Auswertung einer Geschwulst stützt sich auf die Tatsache, daß die Geschwulstzellen die physiologischen Sekrete weiterbilden (*Bard*, zit. nach *Askanazy*; „Les cellules néoplasiques continuent à produire leurs sécrétions physiologiques“). Beobachtungen wie Gallensekretion in Metastasen von Leberkrebsen sind allgemein bekannt. *Askanazy* sagt 1910 in diesem Zusammenhang:

„Eine völlige oder anscheinend vollständige krebsige Zerstörung des Pankreas braucht keinen Diabetes, die hochgradigste krebsige Entartung der Schilddrüse kein Myxödem, die der Nebennieren keinen Morbus Addisoni zu bedingen. Diese paradoxe Erscheinung ist nach *L. Bard* und *v. Hansemann* durch den Fortbestand der sekretorischen Tätigkeit der Tumorzellen zu erklären. Obgleich nun auch metastatische Geschwülste und anscheinende oder wirkliche Sarkome der genannten Organe ohne das typische Krankheitsbild verlaufen können, und die Anwesenheit normal gebliebener akzessorischer Organe nicht immer auszuschließen ist, hat der Gedanke doch viel Bestechendes und es verlohnt sich, seine Tragweite experimentell zu prüfen. Er könnte gestützt werden, wenn man die Tetanie eines Versuchstieres durch Produkte von Tumoren der Parathyreoidea, experimentellen Pankreasdiabetes durch Material von Pankreascarcinom wenigstens zeitweise zu unterdrücken vermag.“

Auf diesen Gedankengängen weiterbauend versuchten wir auf folgende vier Arten das Epithelkörperadenom auszuwerten.

1. Chemisch.
2. Heilung von experimenteller Tetanie der Ratten.
3. Bestimmung der Parathormoneinheiten nach *Collip*.
4. Erzeugung von Osteodystrophia fibrosa von *Recklinghausen* beim Tier durch Epithelkörperadenomverpflanzung.

Zur chemischen Untersuchung (1) werden 1,5 g Material verwendet. Sie ist noch nicht abgeschlossen. Über diese Resultate werden wir zusammen mit Herrn Dr. *Favarger* berichten. Wir benützen hauptsächlich die spektro-analytische Methode nach *Gerlach*, die der Pathologie und auch anderen Gebieten der Wissenschaft schon schöne Resultate geliefert hat. Bemerkt sei, daß in dem Tumor sich außer Eisen große Mengen von Mg, Ca und P befinden, bezeichnenderweise Elemente, die sich in großen Mengen im Knochen finden.

Es ist uns nicht auf den ersten Anhieb gelungen, Tetanie (2) bei der Ratte zu erzeugen, um sie nachher mit einem Extrakt aus dem Epithelkörper-tumor (vorübergehend) zu heilen. Da wir zudem nur wenig Material zur Verfügung hatten, verwendeten wir es zur Analyse der Fragen 3 und 4.

3. Bestimmung des Hormontiters des Epithelkörperadenoms von Fall 3.

Wir verwendeten zu diesen Versuchen 1 g des Adenoms, das wir sehr fein zermalmten, was ja mit diesem Gewebe leicht auszuführen ist.

Wir bereiteten das Gewebe nicht vor, wie es *Collip* und *Clark* angegeben haben¹, da wir glauben, obwohl uns darin die Erfahrung fehlt, daß allzuviel aktive Substanz auf diese Weise verloren geht. Dieser Brei von sahnartiger Beschaffenheit wurde mit 2 ccm physiologischer Ringerlösung versetzt und einem 20,245 kg schweren männlichen Hund, Mischling, injiziert. Das Tier hatte die von *Collip* angegebene Standardernährung erhalten. Sein Serumcalcium, ein Mittelwert aus 4 Proben, betrug 10,9 mg-% (*Tisdall*-Methode, modifiziert nach *Collip*)². Nach der Injektion, die während 5 Minuten im subcutanen Gewebe massiert wurde, um eine schnelle Resorption zu bewirken, stieg das Calcium in 5 Stunden auf 12,8 mg-%, in 9 Stunden auf 14,2 mg-%, in 15 Stunden auf 15,16 mg-%, um hierauf in 20 Stunden auf 14,6 mg-% abzufallen. Die Erhöhung, die

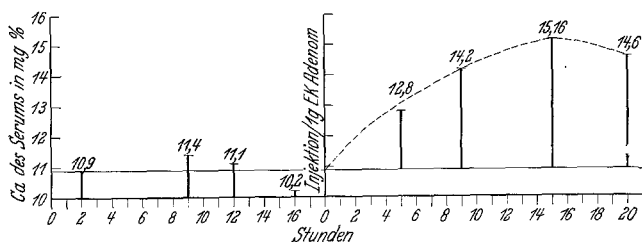


Abb. 6.

man nach 12—15 Stunden ablesen soll, beträgt also 4,26 mg-% für 1 g Adenomgewebe. Eine Einheit entspricht $\frac{1}{100}$ der Menge, die es braucht, um eine Erhöhung des Serumcalciums von 5 mg-% bei einem 20 kg schweren, normalen Hund nach 15 Stunden zu erwirken. Also hat es in diesem Gramm $5 : 100 = 4,26 : x$ Einheiten = 85 Einheiten *Collip* und im ganzen Tumor: $9,2 \times 85$ Einheiten = 782 Einheiten (s. Abb. 6).

4. Erzeugung von Ostitis fibrosa von Recklinghausen beim Meerschweinchen durch Adenomgewebe.

Es blieben uns also noch 5,8 g Tumorgewebe zur Erzeugung von Ostitis fibrosa beim Tier (0,7 g hatten wir zu Vorversuchen verwendet, über die hier nicht berichtet werden soll). Diese 5,8 g enthielten 493 Einheiten Parathormon. Es hieß nun, diese so anzuwenden, daß man histologisch einwandfreie Bilder erhielt.

Wieviel auf einmal sollte injiziert werden? Wann sollte das Tier geopfert werden? Hier ist von Vorversuchen zu reden, die wir teilweise mit *Bianchi* und *Broccard* unternommen haben, um diese Frage zu fördern. Aus ihnen ergibt sich, daß mit Substanzen, die Ostitis fibrosa erzeugen (Parathormon, Glykose, Blei), schon nach 7 Stunden Knochenreaktionen bei Meerschweinchen und Ratten erzielt werden können. Das

¹ *Collip* and *Clark*: J. of biol. Chem. **66**, 133 (1925).

² *Collip*: J. of biol. Chem. **63**, 461 (1925).

Knochenmark ist hyperämisch, das Endosthäutchen ist leichter als gewöhnlich zu sehen als saftreiches Bändchen von ungleicher Dicke. Auf zahlreichen Schnitten gewinnt man den Eindruck, daß auch die Osteoclasten vermehrt sind. 7 Stunden nach der Injektion verblassen diese Zeichen der Osteoklasie wieder. Doch sind sie noch nach 10 Stunden noch schwach zu sehen. Wir entschlossen uns zu folgender Versuchsanlage: Die 5,8 g Epithelkörperknoten wurden in 5 Petrischalen verteilt und eine Portion nach der anderen alle 7 Stunden injiziert. Wir spritzten feinst zerriebenen Brei ein, wie wir es seinerzeit bei Kaninchen getan haben¹. Man kann sich fragen, ob die Überlegung, alle 7 Stunden auf der Höhe der Resorption zu

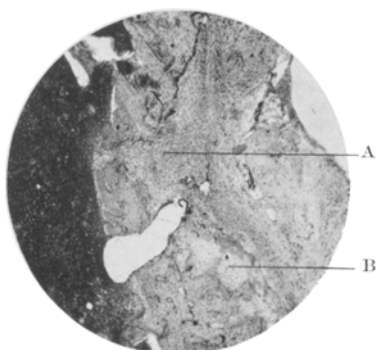


Abb. 7. Stückchen von der Femurdiaphyse eines erwachsenen, 720 g schweren Meerschweinchens, dem 1,16 g Epithelkörper-tumor unter die Haut gespritzt worden war. Schwache Vergrößerung. Hämatoxylin-Eosin. Die Cambiumschicht des Periosts dringt in buchtigen Straßen gegen die Corticalis vor (A), den Knochen zackig anfressend. Viele junge Osteoclasten, einer bei (B) besonders deutlich zu erkennen.

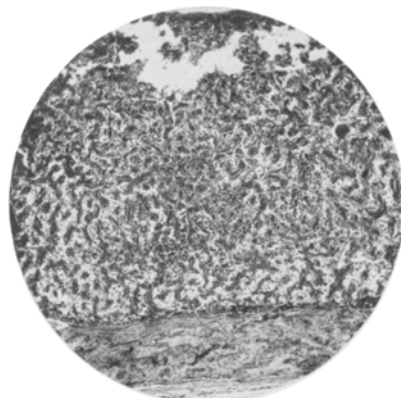


Abb. 8. 740 g schweres männliches Meerschweinchen, 3 mal 100 g Parathormoneinheiten. Getötet nach 28 Stunden. Schwache Vergrößerung. Starke Hyperämie des Markes der rechten Femurdiaphyse. Endosthäutchen verdickt. Rechts im Bilde Osteoclasten.

injizieren, zweckmäßig sei, oder ob es nicht eine bessere Wahl der Injektionszeiten gebe. Wir lasen die Reaktion nach 42 Stunden schon ab (5 Injektionen, Opferung des Tieres 7 Stunden nach der letzten Injektion). Dem Tier wurden schon 24 Stunden vor der Einverleibung und während der Dauer des Experiments nur physiologische NaCl-Lösung zu trinken gegeben. Es wurde ein männliches Meerschweinchen von 720 g Gewicht verwendet.

7 Stunden nach der 1. Injektion betrug sein Calciumspiegel im Serum 14,6 mg-% und der P-Spiegel 8,9 mg-%. (Meerschweinchen haben schon normalerweise einen hohen P-Spiegel um 6,8 mg-%.)

Eine kleine Biopsie in der rechten Femurdiaphyse zeigt zu dieser Zeit schon ein Bild wie Abb. 7.

¹ Zbl. Path. 53 (1931/32).

Um sich ein wenig Rechenschaft geben zu können, was zwischen der Zeit, wo diese Biopsie entnommen wurde, und dem Tod geschah, haben wir einem 740 g schweren männlichen Meerschweinchen alle 7 Stunden 100 Parathormoneinheiten eingespritzt und nach 28 Stunden (3 Einspritzungen) getötet. Es zeigt die Veränderungen, die wir an unserem mit Epithelkörperbrei gespritzten Tiere noch deutlicher sehen werden. Abb. 8 soll die starke Markhyperämie, die sich auf die Injektion hin einstellt, darstellen.

Nach 42 Stunden ist die Verdickung des Endosthäutchens noch bedeutend stärker.



Abb. 9. Starke Vergrößerung. Hämatoxylin-Eosin. Stark durchblutetes Endosthäutchen in 4 oder 5 Zellagen.

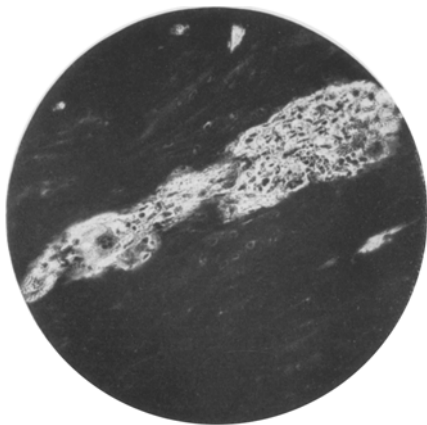


Abb. 10. *van Gieson*, Corticalis der rechten Femurdiaphyse. Resorption der Corticalis und fibröser Ersatz durch ein feinfaseriges gefäßreiches Bindegewebe mit zahlreichen Osteoclasten.

In der Femurcorticalis kann man hauptsächlich in Tangentialschnitten erweiterte Räume mit fibrösem Mark und Osteoclasten betrachten.

Am fortgeschrittensten sind die Knochenveränderungen im Becken und besonders am Kieferknochen. An solchen Stellen sieht man das hämatopoetische Mark von einem Kranz von Fasergewebe umgeben, das in Straßen längs der *Haversschen* Kanäle in die Corticalis eindringt, viele fibröse Inseln mit Osteoclasten bildend (Abb. 11).

Von Zeit zu Zeit setzten sich solche fibrösen Inseln aus einem Gemisch von Osteoclasten und Spindelzellen zusammen.

Nirgends haben wir auf zahlreichen Kontrollschnitten osteoides Gewebe nachweisen können.

Man könnte gegen dieses Experiment folgendes einwenden: Mit der subcutanen Einverleibung des Epithelkörper tumors ist es gelungen, latente Ostitis fibrosa histologisch sehr deutlichen Grades zu erzeugen. Damit ist bewiesen, daß dieser Tumor hormonal tätig ist, nicht jedoch,

daß es sich um Hormone von Abkömmlingen der Epithelkörper handle, denn es gelingt auch mit Schilddrüsengewebe (allerdings in bedeutend größeren Mengen) Ostitis fibrosa zu erzeugen (*Askanazy* und *Rutishauser*). Wir haben 5mal verschiedene Strumaknoten, die auf 5,8 g zurecht geschnitten waren, Meerschweinchen von ungefähr 720 g injiziert, ohne Ostitis fibrosa zu erzeugen. Die Wirkung des Hormons der Schilddrüse auf das Knochensystem ist in der Intensität mit der Wirkung der Parathyreoidea nicht zu vergleichen. Ja, wir hatten einmal die Gelegenheit,

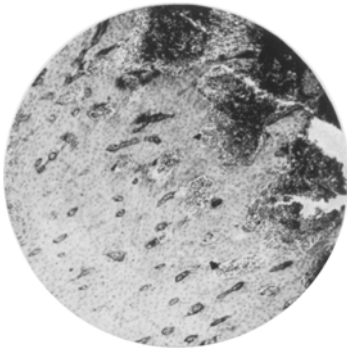


Abb. 11. Oberkiefer. Hämatoxylin-Eosin. Schwache Vergrößerung. Rechts im Bilde hämatopoetisches Mark von einer Randzone fibrösen, jungen Bindegewebes umgeben, das in die Corticalis eindringt, dort Inseln bildend.

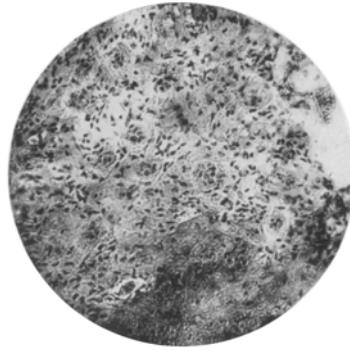


Abb. 12. Starke Vergrößerung. Spindelzellreiches Bindegewebe mit Osteoclasten durchsetzt. Meerschweinchenoberkiefer. Hämatoxylin-Eosin.

7 g eines Knotens von sog. Adenoma hepatoforme (T. 1523/33), das operativ einem 15jährigen Mädchen entnommen war, einem 720 g schweren männlichen Meerschweinchen subcutan einzuverleiben, ohne daß eine Reaktion des Endosts zu verzeichnen gewesen wäre.

Der eingeschlagene Weg zum Nachweis von aktivem Epithelkörpergewebe scheint also zuverlässig zu sein.

IV. Zusammenfassung.

Vorstehende Arbeit befaßt sich mit der Bewertung der hormonalen Leistung von Epithelkörper Tumoren.

An Hand von Fall 2 werden anhangsweise die Uterusblutungen bei Frauen mit Epithelkörperadenomen besprochen. Sie können ein Ausdruck der Hypofunktion (Hypocalcämie?) sein. Doch fassen wir die Möglichkeit der Dysfunktion eher ins Auge, da in einem Fall von *Lièvre* Epistaxis und Ostitis fibrosa bestand und in unserem Fall 2, neben den Uterusblutungen Zeichen von latenter Ostitis fibrosa vorhanden sind. Doch sind in den bis jetzt bekannten Fällen von Uterusblutungen Veränderungen der Schleimhaut anzunehmen (Schleimhaut nach Geburt oder Bestehen von zahlreichen Uterusmyomen), so daß der Dysfunktion

des Epithelkörperapparates *beim Zustandekommen dieser Genitalblutungen* nur eine begünstigende ätiologische Rolle zufällt.

Die funktionelle Betrachtungsweise hat ihren Wert hauptsächlich, wenn man bedenkt, daß es schwierig sein kann, histologisch Parastrumen gegen gewisse Thyreoideaknoten abzugrenzen. So soll z. B. nach *Wegelin* der Nachweis von Glykogen nicht absolut bestimmend für die Diagnose Parastruma sein, denn dieser äußerst erfahrene Autor findet Glykogen auch etwa in Schilddrüsenadenomen und in wuchernden Strumen, manchmal sogar in reichlicher Menge.

Wir haben morphologisch in 3 Fällen die Auswirkung des Adenoms auf das Skelet untersucht und Knochenveränderungen gefunden, 2mal wenig bedeutende im Sinne der latenten Ostitis fibrosa *Askanazys*. Damit soll nicht bestritten sein, daß es wohl auch absolut funktionslose Parastrumen in Hinsicht auf das Skelet gibt. Deshalb scheint uns die Austitrierung des Hormons mittels des Calciumtests nach *Collip* wichtig und es scheint nötig, den Gehalt solcher Epithelkörper Tumoren in *Collip*-Einheiten auszudrücken, da dadurch ein sehr wertvoller (wenn auch einseitiger) Maßstab gewonnen ist.

Ferner kann man versuchen, mit solchen Tumoren Ostitis fibrosa beim Tier zu erzeugen.

Einem späteren glücklichen Fund von operativ gewonnener Parastruma soll es vergönnt sein, damit die experimentelle Tetanie der Ratte zu heilen, wie es *Askanazy* seit Jahrzehnten fordert.

Erstaunlicherweise kann diese Ostitis fibrosa leicht erkennbaren Grades in sehr kurzer Zeit (42 Stunden) erreicht werden, während diesbezügliche Experimente bis jetzt sich über Wochen und Monate erstreckten. Doch erwähnt schon *Seta*, ein Schüler *Katases*, daß er bei jungen, wachsenden Kaninchen schon Veränderungen 5 Tage nach Anlegung von Gallen fisteln sah, und *Leriche* und seine Mitarbeiter berichten über Erzeugung von Osteodystrophia fibrosa bei jungen Ratten durch Parathormoninjektionen in 8 Tagen. Diese Tatsache könnte zur Erklärung mancher klinischer und pathologisch-anatomischer Befunde dienen.

Die Kenntnis des raschen Kommens und Gehens des osteoklastischen Abbaues macht auch die Ostitisformen anderer Genese leichter verständlich. Die Ostitis fibrosa bei Morbus Basedow war in unseren Fällen nur schwach ausgeprägt (latente Ostitis fibrosa), trotzdem das Grundleiden, die Hyper- (Dys-) Thyreose schon seit langer Zeit bestand. Es muß also auch in der Ausschüttung der Hormone Ruhepausen — Remissionen — geben, in denen sich das Skelet erholen kann, sonst würde man nicht verstehen, warum im Knochen der Basedowkranken überhaupt noch Mineralsalze vorhanden sind.

Es sei uns erlaubt, im Anschluß an diese Untersuchung, auf einen letzten Punkt zu sprechen zu kommen. Es betrifft dies die Selbständigkeit

des Krankheitsbildes der Ostitis fibrosa. Ihre wichtigste Form, die hyperparathyreoidotische, wird in neuer Zeit von einigen Autoren wieder angezweifelt oder zum mindesten die Rolle der Epithelkörperadenome bei ihrem Zustandekommen entschieden zu schwach eingeschätzt. Wir sehen in der schnellen typischen Reaktion des Endosts und des Periosts auf Einspritzung von Epithelkörperadenombrei einen Beweis mehr von der ätiologischen Hauptrolle, die das Epithelkörperadenom beim Zustandekommen der Osteodystrophia fibrosa hyperparathyreoidotica spielt.

Wenn man heutzutage noch Osteomalacie und Ostitis fibrosa zusammenwerfen will, so begeht man wohl einen ähnlichen Fehler, wie wenn man Skorbut und Osteomalacie oder Morbus Barlow und Rachitis in ihren Grenzen verwischt, denn gerade generalisierte Knochenleiden kommen nicht selten vergesellschaftet vor.

Schrifttum.

- Allen, Compers and Austin*: Amer. J. Obstetr. **13**, 156 (1927). — *Askanazy, M.*: Progressive Knochenatrophie und Kalkmetastase. *Jaffe* Festschrift. Braunschweig: F. Vieweg & Sohn 1901. — Ostitis fibrosa ohne osteoides Gewebe. Tübinger Arbeiten auf dem Gebiete der pathol. Anatomie, Bd. 4, S. 3. 1903. — *Z. Krebsforsch.* **9**, H. 3 (1910). — *Askanazy, M.* u. *E. Rutishauser*: Virchows Arch. **291** (1933). — *Bauer, J.*: Bruns' Beitr. **159** (1934). — *Beck*: Arch. klin. Chir. **152**, 123 (1928). — *Bergstrand, H.*: Acta Med. Scand. Vol. LXXVI, fasc. I—II, 128—152 (1931). — *Borak u. Doll*: Wien. klin. Wschr. **1934**, 540. — *Collip, J. B.*: J. of biol. Chem. **13**, 395; **63**, 461; **64**, 488, 502; **66**, 133 (1925). — *Debarge, Cl.*: J. Physiol. et Path. gén. **26** (1928). — *Donati, M.*: Atti della società italiana di Chirurgia. 40. Congresso Pavia Ottobre 1933, Vol. XI. — *Erdheim*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **16**, 632 (1906). — Frankf. Z. Path. **7**, 175 (1911). — *Fabrykant*: In *Labbé und Fabrykant*: Le Phosphore. Paris: Masson Ed. 1933. — *Gerlach, Waller und Werner*: Die chemische Emissionsspektralanalyse. Leipzig 1933. — *Gordon and Cantarow*: J. Amer. med. Assoc. **88**, 1301 (1927). — *Hanson, A. M.*: Mil. Surgeon **218**, 554 (1924). — *Jaeger, W.*: Über die Parastruma. Inaug.-Diss. Zürich 1913. — *Jaffe, Bodansky and Blair*: J. of biol. Chem. **88**, 3 (1930). — *Katase*: Urban & Schwarzenberg 1931. — *Leriche, R., A. Jung et C. Sureyya*: Presse Méd. Nr 101 (Dez. 1933). — *Mandl, F.*: Arch. klin. Chir. **143**, 1 u. 245 (1925/26). — *Péhu, Policard et Dufourt*: Presse méd. **39**, 999 (1931). — *Priesel R. u. R. Wagner*: Z. Kinderheilk. **53**, 146—161 (1932). — *Rutishauser, E.*: Arch. Gewerbepath. **3**, 300 (1932). — *Rutishauser, E., Broccard et Bianchi*: In Druck; Presse Médicale. — *Rutishauser, Favarger u. Queloz*: Schweiz. med. Wschr. **65** (1935), Festschrift *Askanazy*. — *Salzer u. Goldhammer*: Wien. klin. Wschr. **1933**, 862 und **1934**, 218. — *Selye, M.*: Endocrinology **16**, 547 (1923). — *Snapper, J. u. H. J. Boéré*: Dtsch. Arch. klin. Med. **170**, 371 (1931). — *Venables, J. F.*: Zit. nach *Bauer*. — *Wegelin, C.*: In *Lubarsch-Henke Handbuch*, Bd. 8, S. 283.