

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Professor Dr. R. Rössle].)

Beitrag zur Kenntnis der Thymusgeschwülste, im Besonderen derjenigen bei Myasthenie.

Von

Dr. Rolff Alfred Obiditsch,

Assistent am Institut.

Mit 13 Abbildungen im Text.

Der Einfluß des Thymus und seiner Veränderungen auf Gesundheit und Krankheit ist teilweise noch ungeklärt. Besonders über die Beziehungen zwischen Thymus und Myasthenie findet man die widersprechendsten Ansichten. Vor allem ist es umstritten, ob ein Tumor des Thymus eine Myasthenie hervorrufen kann oder nicht. Herr Prof. Rössle stellte mir eine Anzahl von ihm gesammelter und weitere in jüngerer Zeit am Institut zur Beobachtung gekommener Thymusgeschwülste zur Bearbeitung zur Verfügung; im Besonderen sollte versucht werden, etwaige Besonderheiten der bei Myasthenie anzutreffenden Tumoren ausfindig zu machen. Die heute noch auseinandergehenden Ansichten über die Entwicklung der Thymusdrüse und die Natur ihrer endgültigen Bestandteile, besonders der Rindenzellen, darf für das Folgende vorausgesetzt werden.

Ob eine Hyperfunktion des Thymus in Form einer Thymuspersistenz, Hyperplasie oder eines Tumors, als Ursache der Myasthenia gravis anzusprechen ist, ist vollkommen ungeklärt. Man findet im Schrifttum zahlreiche Vertreter der Anschauung, die dies bejahen, und andere wieder, welche einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Thymus und Myasthenie strikt ablehnen.

Oppenheim war der erste, der auf eine Hyperplasie oder Persistenz des Thymus bei Myasthenie hinwies, ihm schlossen sich dann *Link* und in neuerer Zeit auch *Curschmann* an. Letzterer fand bei 55% der Fälle Thymuspersistenz, Hyperplasie oder Tumor. *Schaffer*, *Kundrat*, *Paltauf* und andere behaupten, die Hyperplasie oder Persistenz sei nicht die Ursache, sondern der Ausdruck einer konstitutionellen Störung, die zur Myasthenie führen kann. *Weigert* beschrieb einen Thymustumor mit Myasthenie und fand dabei in den Muskeln perivaskuläre, kleinzellige Infiltrate, die er für Metastasen des Tumors hielt, da er in diesem reichlich Blut und Lymphgefäße fand, die mit kleinen Zellen vollgepropft waren. Es wurden seit der Beobachtung *Weigerts* viele Fälle von Myasthenie und widersprechende Ansichten über die Natur der Syntropie mit Thymustumoren vertreten. Für die thymogene Genese spricht aber sicher die Mitteilung von *Schuhmacher* und *Roth*:

Es handelte sich um eine 22jährige Pat., die die Züricher Chirurgische Klinik wegen hochgradigen Basedows und Myasthenie aufsuchte. Bei der Durchleuchtung fand sich ein tumorverdächtiger Schatten im vorderen Mediastinum, und auf elektrische Reizung zeigten die Muskeln eine myasthenische Reaktion. Bei der Operation

wurde ein Teil der Struma und der ganze Thymus entfernt. Schon nach 14 Tagen zeigte sich eine weitgehende Besserung der myasthenischen Symptome, und die Pat. konnte entlassen werden. Diese wurde später noch nachuntersucht, und dabei fanden sich keine myasthenischen Symptome mehr, der Basedow jedoch hatte sich nicht vollkommen gebessert; deshalb mußte eine zweite Operation angeschlossen werden. Die histologische Untersuchung des Tumors ergab damals eine Hyperplasie des Thymus.

Vor kurzem hat *Adler* über Versuche aus der *Sauerbruchschen* Klinik berichtet, wonach es ihm geglückt ist, durch Implantation von Thymusgewebe junger Hunde und Kälber bei älteren Hunden einen Zustand hervorzurufen, bei dem auf elektrische Reizung hin eine spezifisch myasthenische Reaktion ausgelöst werden konnte; die Hunde machten auch einen sehr schlappen Eindruck. Mit Prostigmin konnten alle Symptome sofort zum Schwinden gebracht werden.

Die folgende Mitteilung setzt sich zur Aufgabe, einige bisher unbekannte oder ungewöhnliche Formen von Thymusgewächsen zu beschreiben und die mit Myasthenie verbundenen Fälle besser zu kennzeichnen.

Zur Anerkennung einer vom Thymus ausgehenden Geschwulst gegenüber anderen des vorderen Mediastinums müssen strenggenommen folgende Kennzeichen gehören:

1. Makroskopisch: Der Tumor muß im vorderen Mediastinum liegen, dem Herzbeutel kappenförmig aufsitzen, in seiner Form dem Thymus gleichen, läppchenförmig gebaut und von einer Kapsel umgeben sein.

2. Histologisch: Der Tumor muß den normalen Thymus in seinem Aufbau nachahmen, also aus einem nicht faserbildenden Reticulum mit eingestreuten, lymphoiden Zellen bestehen. *Hassallsche* Körperchen festigen die Diagnose, müssen aber nicht unbedingt vorhanden sein, da sie auch im normalen Thymus fehlen können (*Hammar*).

Diese Forderungen sind nicht immer zu erfüllen, teils deshalb, weil bei bösartigen thymogenen Tumoren die Organgrenze so überschritten wird, daß der Ausgangspunkt bei makroskopischer Betrachtung unklar werden kann, teils aus dem Grunde, weil die histologische Mannigfaltigkeit weit über die Wiederholung der für die Thymusdrüse eigenartigen Gewebsformationen hinausgeht, zumal die Rindenzellen keine sicheren Erkennungsmerkmale gegenüber Lymphocyten besitzen. Wir lassen absichtlich Fälle von Lymphosarkom des Mediastinums als zu unsicher und zu bekannt im folgenden außer acht.

Fall 1. (Auszug aus dem Krankenblatt der Psychiatrischen und Nervenlinik, Charité Berlin.) 50j. Mann. Bis auf eine luische Infektion mit 24 Jahren und anschließender Kur (Wa.R. war dann immer neg.) niemals ernstlich krank. Seit März 1936 immer mehr zunehmende Müdigkeit und Schwäche. Konnte dann nun mehr mit Mühe essen und den Kopf gerade halten. Bei der Aufnahme in die Klinik fand man in den befallenen Muskelgruppen bei elektrischer Reizung myasthenische Reaktion. Zuerst brachte eine Behandlung mit Prostigmin eine schlagartige Besserung der Krankheit. Bald aber ließ die Wirkung des Prostigmis nach und unter den Zeichen einer Atemlähmung trat der Tod ein.

Sektionsbefund. S.-Nr. 790/36. Protokoll gekürzt: Nach Eröffnung der Brusthöhle fand sich an Stelle des Thymus ein ungefähr 7:4:3 cm großer, grobknotiger Tumor von ziemlich fester Beschaffenheit (Abb. 1). Ein ungefähr walnußgroßer Knoten am unteren Ende fühlte sich ziemlich weich an. Mit seinem oberen Pol reichte der Knoten ungefähr bis zur Höhe der Bifurkation. Nach unten zu saß er dem Herzbeutel auf, war aber mit diesem nur durch lockeres Bindegewebe verbunden. Der Tumor ließ sich isolieren, war nur mit seiner Hinterfläche fest mit der Umgebung verwachsen und grenzte sich sonst gegen die Nachbarorgane scharf ab. Auf der Schnittfläche war der Tumor markig, grauweiß, durch eine derbe Kapsel gut abgegrenzt und durch Bindegewebssepten in einzelne Läppchen unterteilt. Ein Knoten am unteren Pol war von einer nußgroßen, gelben Nekrose fast vollkommen eingenommen. Die Kranzgefäße zeigten eine starke einengende Lipoidsklerose. Im Herzmuskel einzelne kleine Schwielen; geringe Hypertrophie und Dilatation der rechten Kammer. Sonst wurden keine wichtigen Befunde erhoben. Die Muskulatur war für das freie Auge ohne sichtbare Veränderungen. Zur histologischen Untersuchung wurden eingelegt: Je eine Scheibe aus dem unteren, mittleren und oberen Anteil der Geschwulst, verschiedene Muskelgruppen, Zentralnervensystem, Schilddrüse und Epithelkörperchen.

Histologischer Befund: Der Tumor ist durch eine bindegewebsreiche, kernarme Kapsel gut begrenzt und durch von der Kapsel abgehende Septen in scharf voneinander geschiedene, kleinere Läppchen unterteilt. Die Kapsel ist an der Hinterfläche des Tumors, besonders nahe dem unteren Pol, aufgesplittert und von perivaskulären, lymphoiden Zellinfiltraten durchsetzt. An mehreren Stellen sind in der Kapsel selbst kleine Knoten von Tumorgewebe, die aber scharf begrenzt sind. Außerhalb der Kapsel finden sich auch kleine Reste von Thymusgewebe mit *Hassallschen* Körperchen. Der Tumor besteht in der Hauptmasse aus kleinen runden Zellen mit schmalen Protoplasmasaum und rundem, stark färbbarem, wenig strukturiertem Kern. Diese Zellen liegen in einem Maschenwerk, welches durch Protoplasmafortsätze plasmareicher, heller Zellen mit bläschenförmigem, ovalem Kern gebildet wird. Silberfibrillen gehen nur von den Gefäßen und Septen aus. Am Rande der Tumorläppchen wird das Zellgefüge lockerer, die lymphoiden Zellen treten an Zahl zurück, die Reticulumzellen werden saftreicher und scheinen feine Bindegewebsfasern zu bilden, die sich in dem dort lockergebauten Bindegewebe der Septen verlieren. Bei Färbung nach *Masson* sieht man eine allmählich dichter werdende, faserige, blau gefärbte Grundsubstanz. Die Reticulumzellen werden hier also allmählich zu Bindegewebszellen. An solchen Stellen strahlen bei Silberimprägnation feinste Fasern vom Bindegewebe her zwischen die einzelnen Tumorzellen ein. In den Bindegewebslücken sind vereinzelt lymphoide Zellen zu sehen. An mehreren Stellen liegen im Tumor selbst konzentrisch geschichtete, epitheliale Zellhaufen (*Hassallsche* Körperchen) (Abb. 2). Die zentral liegenden Zellen zeigen herabgesetzte oder geschwundene Kernfärbbarkeit. Die randwärts gelegenen hingegen stehen durch Protoplasmafortsätze mit dem umliegenden Reticulum in Zusammenhang. Manchmal scheinen mehrere



Abb. 1. Fall 1. Lymphoepithelialer Tumor des Thymus (a), Schilddrüse (b), Trachea (c). ($\frac{2}{10}$ natürlicher Größe.)

Hassallsche Körperchen zusammenzufließen (Abb. 2). Die schon makroskopisch sichtbare haselnußgroße Nekrose färbt sich schwach blau und besteht aus homogenen körnigen Massen mit wetzsteinartigen Lücken. Mit Sudan III lassen sich stellenweise statt der Lücken Cholesterinnadeln darstellen. Am Rand der Nekrose liegen einzelne kugelige Fettkörnchenzellen mit wabigem Protoplasma. In fast allen untersuchten Muskeln fanden sich ziemlich reichliche, lymphocytäre, perivascularäre Infiltrate. Daneben Wucherung der Muskelkerne. Die Querstreifung überall zu sehen. In der Schilddrüse, den Epithelkörperchen und dem Zentralnervensystem keine krankhaften Veränderungen nachweisbar.

Diagnose: Gutartiger lymphoepithelialer Tumor des Thymus bei Myasthenie.

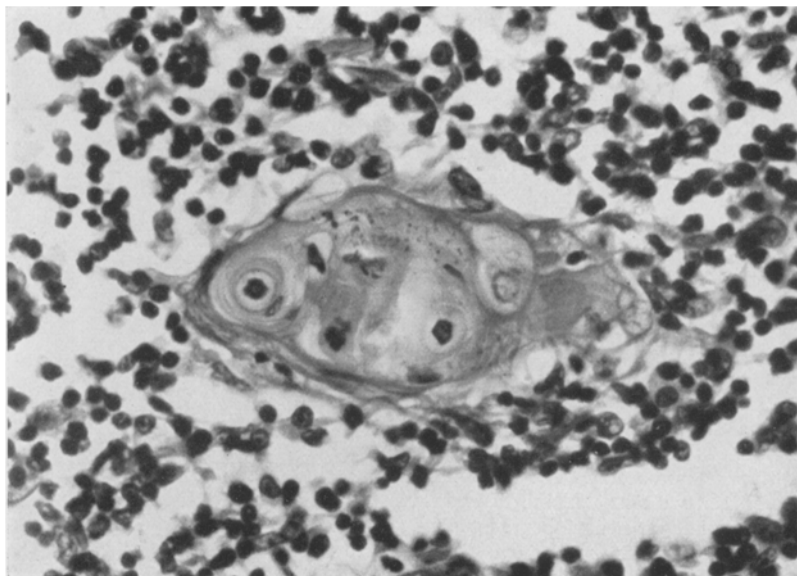


Abb. 2. Fall 1. *Hassallsches* Körperchen in einem lymphoepithelialen Tumor des Thymus mit Überwiegen der kleinen Rundzellen. (630fach vergrößert H.E.)

Fall 2. (Auszug aus dem Krankenblatt der Chirurg. Klinik der Charité Berlin [ausführlich bei *H. Adler*: Dtsch. Z. Chir. **1937** in Vorbereitung]). 40j. Weib. Bis 1931 waren keine myasthenischen Symptome vorhanden. Von dieser Zeit an mit kurzen Unterbrechungen immer wieder krank; das Krankheitsbild verschlimmerte sich bei jeder Wiederholung. 1933 bei Durchleuchtung Verschattung im vorderen Mediastinum. 1935 Ausbleiben der Menses. Anfang 1936 Verdacht auf Myasthenie und positive myasthenische Reaktion. Auf Prostigmin Besserung. Sie wurde dann von ihrem Bruder, der selbst Arzt ist, zu Geheimrat *Sauerbruch* gebracht, weil er meinte, daß man durch eine eventuelle Operation des Tumors (Thymus-tumor?) eine Heilung erzielen könnte, da doch anscheinend zwischen Thymus und Myasthenie ein Zusammenhang bestehe. Nach einer Vorbehandlung mit Prostigmin wurde dann die Operation durchgeführt, 8 Tage später starb dann die Kranke an den Folgen einer Mediastinitis, wie die Sektion (S.-Nr. 914/37) bestätigte.

Operationspräparat (Abb. 3). Es handelte sich um einen über mannsfaustgroßen, runden, bindegewebig gut abgekapselten, derben, grauweißen Knoten mit

ziemlich glatter Oberfläche. Von der Kapsel ging ein schmaler Stiel ab, der nach Angabe der Klinik, nach Auslösung des Tumors aus dem vorderen Mediastinum, scharf durchtrennt wurde. Dieses Gewebstück bestand aus einzelnen, bis kleinerbsengroßen, grauweißen Knötchen und Fettgewebe. Auf der Schnittfläche zeigte der Knoten eine markige Beschaffenheit und Andeutung einer Läppchenzeichnung, durch Septen, die von der umgebenden Kapsel in den Tumor einstrahlten. In der Mitte war ein ungefähr zehnpfennigstückgroßer, dreieckiger, scharf begrenzter, gelber, trockener, ziemlich derber Herd sichtbar.

Histologischer Befund: Zur histologischen Untersuchung wurden aus der Peripherie und dem Zentrum des Knotens, aus dem Stiel und der Wand der Operationshöhle Stücke entnommen. Ferner wurden noch verschiedene Muskelgruppen, Herz,

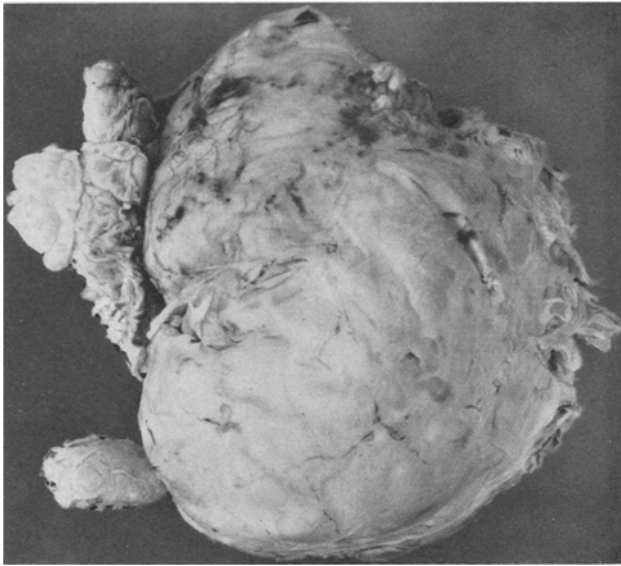


Abb. 3. Fall 2. Lymphoepithelialer Tumor des Thymus ($\frac{8}{10}$ natürlicher Größe).

zentrales Nervensystem, endokrine Drüsen und parenchymatöse Organe untersucht. Die Höhlenwand bestand aus einem leukocytär infiltrierten Granulationsgewebe mit fleckförmigen Gewebnekrosen, teilweise netzartigen Fibrinausscheidungen, und aus Fettgewebe mit Resten von Thymusgewebe und verkalkten *Hassall*-schen Körperchen. Der Haupttumor ist von einer zellarmen bindegewebigen Kapsel umgeben und besteht aus einem Maschenwerk von ziemlich großen, epithelähnlichen Zellen mit hellem, großem, rundem oder ovalem bläschenförmigem Kern und sich verzweigenden, untereinander zusammenhängenden Plasmafortsätzen. Dieses Netzwerk ist vollgepfropft mit kleinen runden, lymphocytenähnlichen Zellen, schmalem Protoplasmasaum und kleinem, rundem stark färbbarem Kern mit Andeutung von Radspeichenstruktur. Mit Silberimprägnation konnten nur sehr wenige, von den Gefäßscheiden und den Septen ausgehende, zwischen die Zellen einstrahlende Gitterfasern nachgewiesen werden. Die Hauptmasse des Tumors frei von Silberfibrillen. Im Zentrum entsprechend dem makroskopisch sichtbaren gelben Fleck ein homogen rosarot gefärbter Herd mit stellenweise zahlreichen wetzsteinartigen Cholesterinlücken. Am Rand dieses Herdes einzelne, noch in diesem liegende, große,

runde bis ovale Zellen mit hellem, wabigem Protoplasma und bläschenförmigem, hellem, rundem, vom Zentrum abgerücktem Kern. Mit Sudan III färben sich diese Zellen und einzelne der Cholesterinlücken rot. In der Umgebung dieses Herdes und nahe der Kapsel besteht die Geschwulst nur aus einem von epitheloiden Zellen gebildeten Maschenwerk mit wenigen oder fast gar keinen eingelagerten lymphoiden Zellen (Abb. 4). Die epitheloiden Zellen sind da ziemlich gequollen und abgerundet. Manchmal liegen sie auch frei als große, ovale Zellen in den Lücken. Um die Gefäßscheiden und in den Spalten des Bindegewebes sind die lymphoiden Zellen oft reihen-

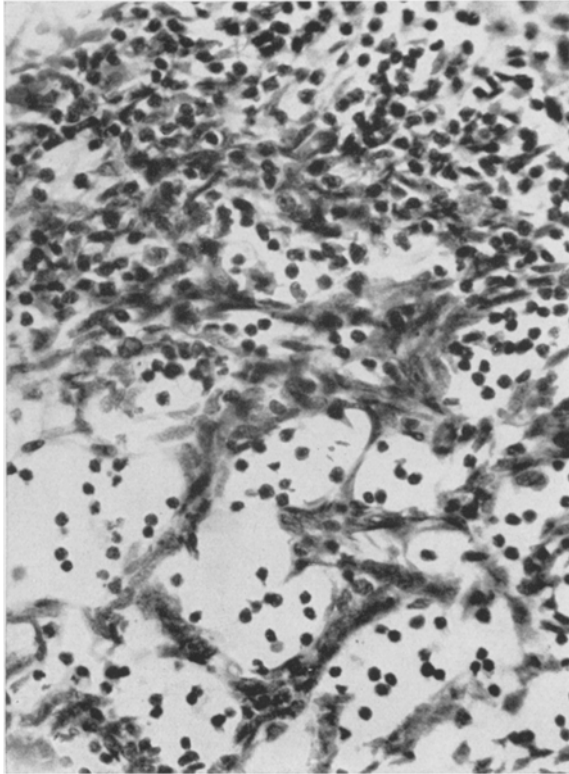


Abb. 4. Fall 2. Abwanderung der kleinen Rundzellen aus den Maschen des Reticulums. (275fach vergrößert H. E.)

förmig angeordnet und haben dann kubische Form. Die der Kapsel anliegenden Zellen sind ebenfalls reihenförmig in mehreren Lagen parallel mit dieser verlaufend angeordnet. Auch hier haben die lymphoiden Zellen kubische Form. Die epitheloiden Zellen hier nur sehr spärlich vorhanden. Am Abgang des Stiels ist die Kapsel in Form von Bindegewebszügen aufgesplittert. Zwischen diesen schieben sich Zellstränge vor und infiltrieren an einer Stelle diffus die Kapsel. Außerhalb dieser, im Stiel selbst, zeigt sich, daß die makroskopisch sichtbaren Knötchen in ihrer Bauart dem Haupttumor völlig gleichen. Diese Knötchen grenzen an Reste von Thymusgewebe und bewirken infolge expansiven Wachstums, daß sich die Thymuszellen reihenförmig, parallel zu der Begrenzung der Knötchen verlaufend, anordnen

(Abb. 5). Bei einem mengenmäßigen Vergleich von lymphoiden und epitheloiden Zellen scheinen die ersteren zu überwiegen. Hassallsche Körperchen oder diesen ähnliche Zellanordnungen konnten nicht gefunden werden. In den untersuchten Muskeln besteht eine mäßige Kernwucherung der Muskelfasern. Zwischen den Fasern ist stellenweise das Bindegewebe etwas vermehrt. Untergang von Muskelfasern ist nicht zu sehen. In der Bauchmuskulatur, Biceps, Deltoideus und Masseter sieht man lymphocytäre, perivascularär angeordnete Infiltrate, die zwischen den einzelnen

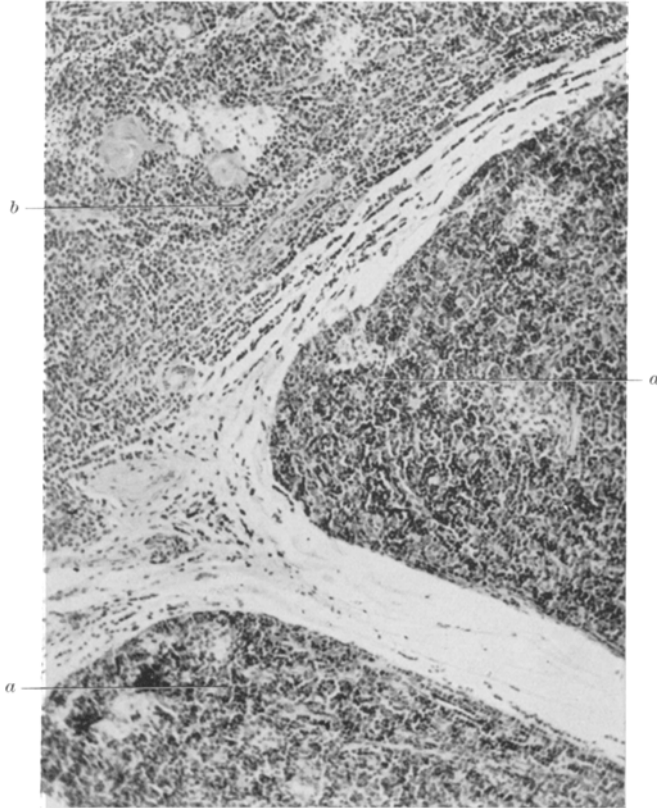


Abb. 5. Fall 2. Vorwuchern von Tumorgewebe (a) gegen Reste von Thymusgewebe (b). Überwiegen der kleinen Rundzellen im Tumor. (120fach vergrößert H. E.)

Muskelfasern vordringen und diese dabei auseinanderdrängen. An den übrigen untersuchten Organen keine krankhaften Veränderungen.

Diagnose: Gutartiger lymphoepithelialer Tumor des Thymus bei Myasthenie.

Fall 3. (Auszug aus dem Krankenblatt der Chirurgischen Klinik der Charité Berlin.) 47j. Mann, war immer zart und bleichsüchtig. Seit 20 Jahren besteht ein Lungenspitzenkatarrh. Früher nur alle paar Jahre, jetzt 4—6mal im Jahr, ein paar Tage sehr schlapp, etwas Temperatur. Nie Auswurf. Februar 1928 fand man einen ungefähr uhrglasgroßen, scharf begrenzten, der rechten Herzgrenze anliegenden Schatten. Dieser nahm in den folgenden Jahren langsam an Größe zu

und hatte jetzt Faustgröße erreicht. Anfangs hatte der Pat. keine Beschwerden, doch dann kam es zu allmählich zunehmender Kurzatmigkeit, Herzklopfen und Druckgefühl in der Brust, niemals Husten, Auswurf oder Gewichtsabnahme. Bei der Aufnahme in die Klinik leichte Cyanose des Gesichts und geringe Dyspnoe beim Sprechen. Keine Vergrößerung der Schilddrüse oder Lymphdrüsenanschwellungen. Da der Tumor bei der Durchleuchtung eine scharfe Grenze darbot, entschloß sich Geheimrat *Sauerbruch* zur Operation; mittels Radikaloperation wurde ein übermannsfaustgroßer Tumor entfernt, der sich ohne größere Mühe aus der Kapsel ausschälen ließ. 2 Tage später plötzlich starkes Ansteigen des Pulses in Verbindung mit Atemnot. Es wurde dann durch Punktion der Pleurahöhle 700 ccm klarer, etwas blutiger Erguß abgelassen. Bakteriologisch wurden in diesem hämolyisierende Streptokokken nachgewiesen. Pat. fühlt sich nach der Punktion ganz wohl. Nach 3 Tagen aber kam es zu plötzlichem tödlichem Kollaps.

Sektionsbefund. S.-Nr. 506/30. Auszug aus dem Protokoll: Eitrige Phlegmone der Subcutis in der Nachbarschaft der Hautwunde. Von da ausgehend hatte die Phlegmone auf das vordere und hintere Mediastinum übergegriffen und durch Fortschreiten auf die Pleura der linken Seite zu einer eitrigen fibrinösen Pleuritis geführt. Kompressionsatelektase beider Lungen, besonders der rechten. Tumorstücke oder Metastasen konnten nicht gefunden werden. Operationspräparat: Der Knoten war ziemlich derb, von allen Seiten mit einer festen fibrösen Kapsel umgeben und zeigte eine geringe Lappung. Auf der Schnittfläche markig. Von der Kapsel ausgehend zogen nur kleinere Septen in den Tumor hinein. Die Schnittfläche war bezirksweise blutrot gefleckt, und diese Flecken setzten sich nicht scharf gegen das übrige Geschwulstgewebe ab.

Histologischer Befund: Es wurden mehrere Scheiben vom Rande und von der Mitte des Tumors untersucht. Der Tumor baut sich aus einem ziemlich weitmäschigen, feinen Reticulum auf, welches aus großen plasmareichen Zellen mit hellem bläschenförmigem, meist ovalem Kern besteht. Die Netzlücken sind mit kleinen lymphoiden Zellen mit schmalem Protoplasma und dunklem, rundem, stark färbbarem Kern vollgepropt und diese Zellen überwiegen der Zahl nach. Silberfibrillen bildet die Geschwulst keine, es liegen nur einzelne Gitterfasern von den Gefäßen oder Septen stammend zwischen den Zellen. In verschiedenen Bezirken kann man reichliche Blutungen wahrnehmen. Vereinzelt sind diese Blutungen so zahlreich, daß die dazwischenliegenden Geschwulstzellen zu Strängen angeordnet sind und als Septen diese Blutseen voneinander scheiden. Die Septen selbst bestehen dann nur aus epitheloiden Zellen, die lymphoiden fehlen dort fast vollständig. Solche Stellen sehen einem Kavernom sehr ähnlich. Keine epitheliale Zellhaufen und *Hassall*-sche Körperchen in diesen Schnitten nachweisbar. Die ganze Geschwulst ist durch eine zellarme, ziemlich dicke, fibröse Kapsel gut gegen die Nachbarschaft abgegrenzt. Manchmal sind jedoch die Bindegewebsfasern der Kapsel auseinandergedrängt und in den Spalten liegen dann reihenförmig aneinandergedrückte und so kubisch gewordene lymphoide Zellen. Außerdem enthält sie Ansammlungen von großen, lipoblastenähnlichen Zellen mit feinblasigem Protoplasma und kleinem, etwas exzentrischem Kern. An einer Stelle außerhalb der Kapsel beobachtet man von kernarmen Bindegewebszügen eingeschlossene, reich verzweigte, schmale Spalträume von einschichtigem Epithel, welches einer lymphoiden Zellage aufsitzt, ausgekleidet. Im Stroma sind größere und kleinere Lymphocytenhaufen, die manchmal in die unter dem Epithel liegenden lymphoiden Zellagen übergehen. Ferner liegen im Stroma kleine Inseln von lymphoepitheliale Gewebe mit Kalkkugeln, anscheinend verkalkte *Hassall*-sche Körperchen, und Reste von Thymusgewebe. In den Spalträumen das Epithel streckenweise zapfenförmig in die Lichtung vorgetrieben, und im Stroma dieser Zapfen reichlich mehrkernige, unregelmäßig geformte, plasmareiche Riesenzellen und epitheloide und lymphoide Elemente. Stellenweise auch kleine solide Zellnester mit angedeuteter Wirbelstellung.

Eindeutige Bilder von *Hassallschen* Körperchen finden sich aber im Tumor selbst nicht.

Diagnose: Gutartiger lymphoepithelialer Tumor des Thymus.

Fall 4. (Auszug aus dem Krankenblatt der Ohrenklinik der Charité Berlin.) 13 Monate altes Mädchen. Das Kind wurde wegen einer Geschwulst in der Gegend des rechten Warzenfortsatzes in die Klinik gebracht. Man wollte den Tumor operativ entfernen, doch gelang dies nicht vollkommen, da er unter Zerstörung des Knochens

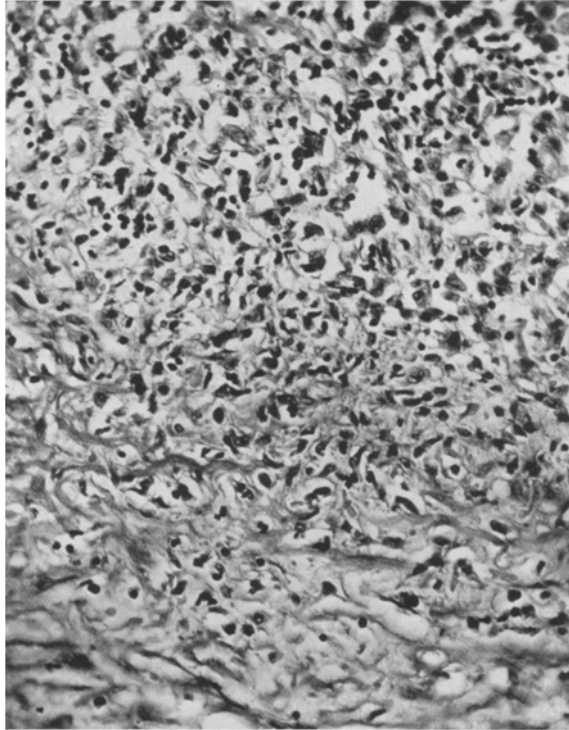


Abb. 6. Fall 4. Umwandlung von Reticulumzellen in Bindegewebszellen und Schwinden der kleinen Rundzellen. (225fach vergrößert, Bindegewebsfärbung und Masson).

bis an die Dura heranreichte. Mit gutem Erfolg wurde eine Radiumbestrahlung angeschlossen, und das Kind konnte dann in ambulante Behandlung entlassen werden. 5 Wochen später mußte es wegen einer starken, arteriellen Nachblutung wieder aufgenommen werden; es machte bei der Aufnahme einen stark ausgebluteten und geschwächten Eindruck und kam zum Tode.

Sektionsbefund. S.-Nr. 1338/27. Auszug aus dem Protokoll: Bei der Sektion fand man keine Reste des Primärtumors oder Metastasen in anderen Organen. Doch bestand eine hochgradige Anämie sämtlicher Organe, das lymphatische Gewebe des Rachenringes und die Mesenterialdrüsen waren stark geschwollen. Im vorderen Mediastinum fand sich eine zweilappige, scharf begrenzte, 25 g schwere Geschwulst in der Gegend des Thymus. Ferner geringes Ödem des Gehirns und ein mäßiges interstitielles Emphysem beider Lungen.

Histologischer Befund: Die Geschwulstläppchen bestehen aus einem Reticulum, welches durch Plasmafortsätze großer, saftreicher Zellen mit hellem, bläschenförmigem, ovalem oder rundem Kern gebildet wird. In diesem so entstandenen Maschenwerk liegen kleine Rundzellen mit dunklem, stark färbbarem, rundem Kern, welche an Zahl gegen die randlichen Anteile der Läppchen abnehmen. Im Zentrum scheinen sie an Zahl gegenüber den epitheloiden Zellen zu überwiegen. An den Rändern kommt es durch Verschwinden der lymphoiden Zellen zur Entstehung eines besonders großen und saftreichen Reticulums. Nahe von Kapsel und Septen scheinen die Reticulumzellen selbst Fasern zu bilden und allmählich zu Bindegewebszellen zu werden (Abb. 6). Man findet sie dann von zarten Bindegewebsfasern vollkommen umschlossen, doch kann man noch einen retikulären Zusammenhang einzelner näher liegender Zellen sehen. An solchen Stellen Bildung von Gitterfasern, die sich sonst im Tumor nicht darstellen lassen. Ferner entstehen vereinzelt mehrkernige epitheliale Riesenzellen, die durch Protoplasmafortsätze mit dem Reticulum in Verbindung stehen und bisweilen auch kleine Rundzellen phagocytiert haben. Im Stroma des Bindegewebes aber, auch zwischen den Tumorzellen konzentrisch geschichtete Kalkkugeln stellenweise mit Zell- und Kernresten, besonders in den Randbezirken der Verkalkungen (*Hassallsche Körperchen*?).

Diagnose: Gutartiger lymphoepithelialer Tumor des Thymus (Nebenbefund).

Fall 5. (Auszug aus dem Krankenblatt der Psychiatrischen und Nervenlinik der Charité Berlin.) 48j. Mann, der früher immer gesund war. Im Februar 1930 begann die Erkrankung mit Atemnot beim Treppensteigen und Schmerzen in den Beinen. 8 Tage später traten besonders nachts auch Kreuzschmerzen auf, die gürtelförmig um den Leib herum ausstrahlten. Allmählich kam es auch zu ziehenden Schmerzen auf der linken Brustseite und dann zu einem starken Druckgefühl im ganzen Brustraum. Ferner stellten sich Augensymptome (Doppelbilder, und Beschwerden bei der Harnentleerung ein. Es bestand starke Gewichtsabnahme und Appetitlosigkeit. Bei der Aufnahme in die Klinik fand sich eine deutliche Atrophie der Muskulatur ohne Tremor und geringe Sensibilitätsstörungen, Druckschmerzhaftigkeit der Intercostalräume. Man stellte die Diagnose Polyneuritis. Der Pat. verfiel immer mehr und, da es zu einer immer stärkeren Harnverhaltung kam, mußte ein Dauerkatheter gelegt werden. Unter allgemeiner Kreislaufschwäche und Atemnot kam es zum Tode.

Sektionsbefund. S.-Nr. 908/30. Protokoll gekürzt: Im vorderen Mediastinum ein ungefähr 8 cm langer, gelblich weißer Knoten, der in der Höhe der Bifurkation etwa 5 cm breit war, bis zum Herzbeutel reichte und diesen kappenförmig bedeckte. Seine größte Dicke betrug 3–4 cm. Er setzte sich aus größeren und kleineren Läppchen zusammen, war von einer Bindegewebshülle umgeben und von ziemlich fester Konsistenz. Auf der Schnittfläche sah man den läppchenförmigen Bau noch deutlicher. Die Läppchen waren von markiger Beschaffenheit und gelblich weißer Farbe. In einzelnen von ihnen blutigschwarze Punkte und Fleckchen. Der Tumor hatte die großen Gefäße komprimiert, war aber nirgends in die Lichtung eingebrochen. Mit den Rändern beider Lungen war er auch etwas verwachsen. Polypös-lappige Metastasen an der linken Pleura costalis, diaphragmatica und mediastinalis posterior. Keine Fernmetastasen außerhalb des Brustraums. Außerdem bestand eine chronische, rezidivierende, zum Teil käsige Tuberkulose der Lungen und eine geschwürige von Trachea und Dünndarm.

Histologischer Befund: Der Tumor ist gegen die Lunge durch eine Bindegewebslage gut abgegrenzt, die anliegenden Alveolen durch ihn etwas zusammengedrückt. Durch homogene, zellarme Bindegewebssepten ist die Geschwulst in kleinere Läppchen unterteilt, doch ist die Trennung der einzelnen Läppchen durch Bindegewebszüge keine vollständige. Der Tumor selbst baut sich aus großen, hellen, mit Protoplasmafortsätzen zusammenhängenden und so ein Netzwerk bildenden Zellen mit großem, bläschenförmigem, ovalem bis rundem Kern auf. Dieses Netzwerk ist sehr engmaschig, da die epitheloiden Zellen sehr saftreich sind und so die Lichtung fast

vollkommen verschließen. In den Lücken nur vereinzelt kleine Rundzellen mit schmalem Protoplasmasaum und kleinem, rundem, stark färbbarem Kern. Doch treten diese lymphoiden Zellen gegenüber den epitheloiden an Zahl weit in den Hintergrund (Abb. 7). Die untersuchte Zwerchfellmetastase zeigt dies bei sonst gleichem Aufbau noch deutlicher. Vereinzelt angedeutete konzentrische Schichtung der epitheloiden Zellen. Im Inneren liegen 1—2 große, öfters mit Vakuole versehene, epitheloide Zellen, und an diese legen sich sichelförmig geformte epitheloide Zellen mit ebensolchem gekrümmtem Kern zwiebelschalenartig an. Doch ist der Bau dieses Gebildes ein sehr lockerer. Da sich im Bindegewebe auch Kalkkugeln finden, bei denen sich manchmal eine konzentrische Schichtung nachweisen läßt, so könnte es sich bei den konzentrisch geschichteten Epithelhaufen um Jugendformen, bei den

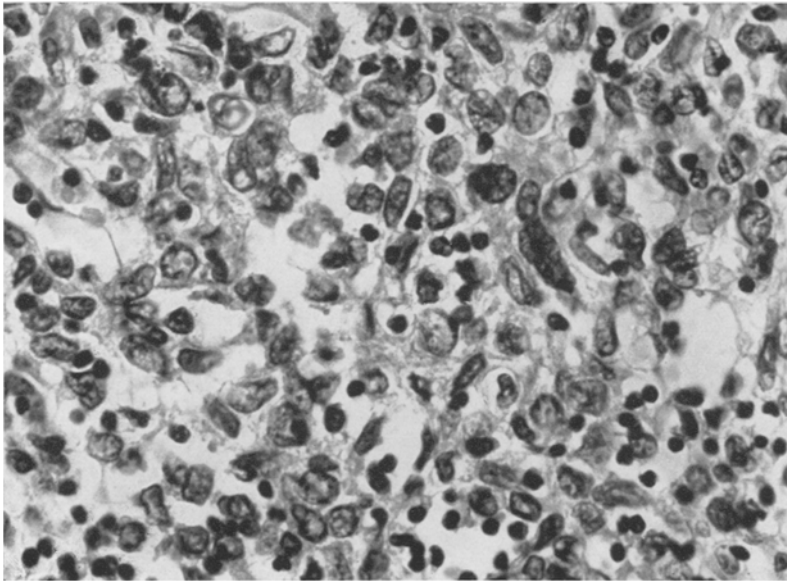


Abb. 7. Fall 5. Überwiegen des epithelialen Anteils. (600fach vergrößert H. E.).

Kalkherden um verkalkte *Hassallsche* Körperchen handeln. In einzelnen retikulären Maschen liegen noch mit der Wand zusammenhängende große, längsovale, lipoblastenähnliche Zellen mit exzentrischem, rundem, stark färbbarem Kern und hellem, wabigem Protoplasma. Im Bindegewebe reichlich dünnwandige Gefäße. An vielen Stellen sind die Fasern der Gefäßwand auseinandergedrängt und in den Spalträumen liegen homogene Massen. Nach außen legen sich immer mehr solche Massen an und bilden große, den Gefäßen anliegende Polster (Abb. 8). Stellenweise finden sich dann auch vereinzelt Bindegewebszellen in diesen. Es läßt sich aber nicht entscheiden, ob diese von der Gefäßwand durch den obigen Vorgang abgesprengt oder neu gebildet werden. Diese Massen sind schließlich von den die Geschwulst durchziehenden sklerotisierten Bindegewebszügen nicht zu unterscheiden — außer durch ihre perivaskuläre Anordnung — und gehen schließlich ohne besondere Grenzen in das Bindegewebe über. Man kann also annehmen, daß das Bindegewebe durch Organisation eines aus den Gefäßen stammenden Transudates entstanden ist. Dafür würde vielleicht auch die unvollkommene bindegewebige Begrenzung der einzelnen Läppchen sprechen.

Diagnose: Bösartiger lymphoepithelialer Tumor des Thymus.

Fall 6. (Auszug aus dem Krankenblatt der Chirurgischen Klinik der Charité Berlin.) 38j. Arbeiter, bis vor 4 Jahren niemals krank. Im Anschluß an eine Quetschung der linken Brustseite Bluthusten. Seit dieser Zeit immer etwas Husten mit Auswurf. 6 Monate vor der Aufnahme in die Klinik trat ein Völlegefühl in der Magengegend auf, welches sich auch auf Behandlung hin nicht besserte. 4 Monate später kam es dann noch zu einer linksseitigen Lungenentzündung. Nach dem Abklingen der Pneumonie erholte sich der Pat. nicht mehr so recht und nahm stark an Gewicht (15 kg) ab. Die Atemnot nahm zu. Dann wurde auch noch die Stimme

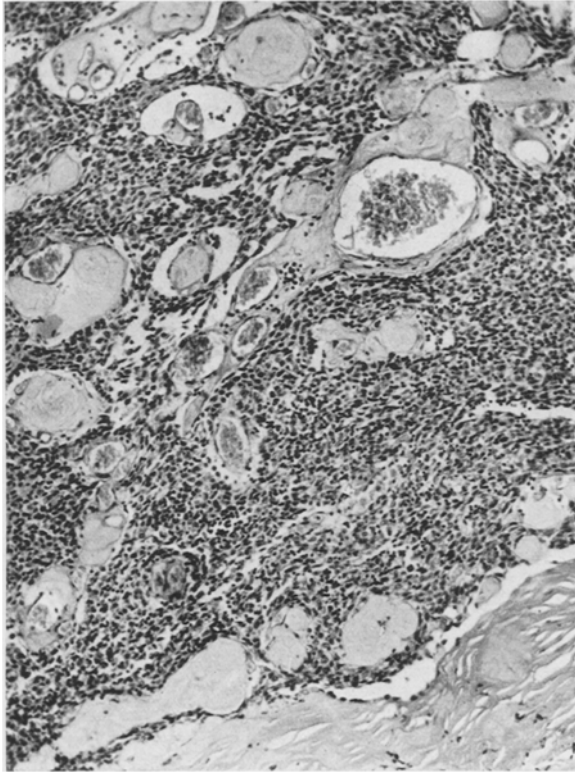


Abb. 8. Fall 5. Oedemsklerose in lymphoepitheliale Tumor. (120fach vergrößert H. E.)

heiser, und er suchte deshalb die Klinik auf. Bei der Aufnahme bestand eine starke Cyanose von Gesicht und Lippen, die Halsvenen waren prall gefüllt, und man sah Kollateralen besonders auf der linken Thoraxseite. Die linke Thoraxseite war etwas stärker gewölbt als die rechte, blieb bei der Atmung zurück, und dort bestand eine starke Schallverkürzung mit abgeschwächten Atemgeräuschen. Bei der Durchleuchtung stellte man einen großen Tumor der linken Lungen Seite mit starker Verdrängung des Herzens nach rechts fest. Unter zunehmender Atemnot und unter den Zeichen eines Lungenödems starb dann der Kranke.

Sektionsbefund. S.-Nr. 721/33. Protokoll gekürzt: Es fand sich eine dem Sternum fest anliegende grobknollige, nicht allzufeste, fast mannskopfgröße Geschwulst. Diese überlagert kappenförmig die Herzkronen und war an mehreren Stellen

in den Herzbeutel eingebrochen. Ferner umschiedete und komprimierte sie die großen Gefäße, ohne aber in diese einzubrechen. Linke Lunge stark nach links hinten verlagert, atelektatisch und mit der seitlichen Brustwand verwachsen. Der Tumor hatte nicht auf diese übergegriffen. Nach oben setzte sich die Geschwulst bis unterhalb des Jugulums fort. Schnittfläche markig weiß, reiche Felerdung durch derbe Bindegewebszüge bedingt. Hämatoperikard durch Blutung aus polypösen in die Lichtung vorragenden Tumormassen. In der Leber erbsengroße Fernmetastase.

Histologischer Befund: Der Tumor wird durch größere und kleinere faserreiche Bindegewebssepten in kleinere und größere Läppchen geteilt. Septen bisweilen

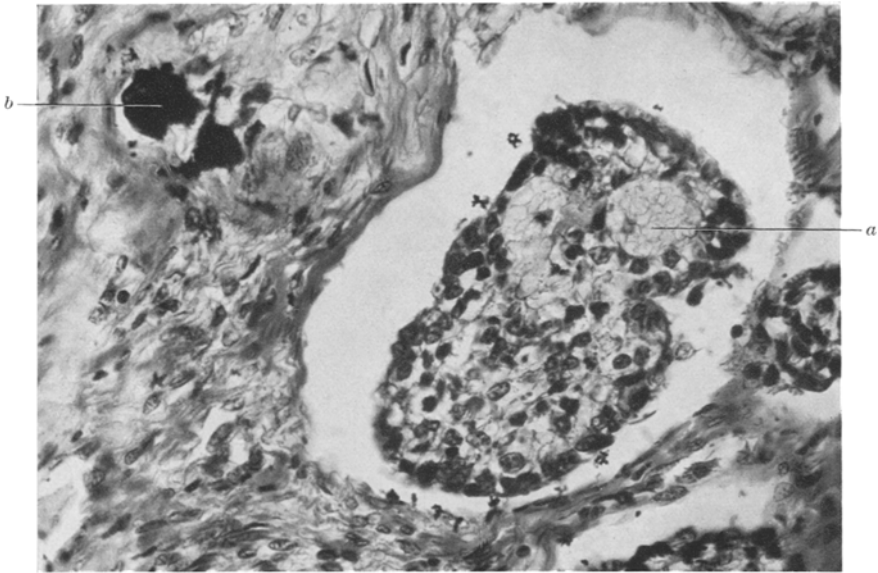


Abb. 9. Fall 6. Epitheliales Zellnest mit einzelnen wabig aufgetriebenen Zellen (a), Kalkkugel (b). (400fach vergrößert H. E.).

ziemlich breit, und dort dann auch eingelagerte Kalkschollen (Abb. 9). Bei einzelnen von diesen noch Reste einer konzentrischen Schichtung sichtbar (fragliche verkalkte *Hassallsche* Körperchen). Manchmal ist aber das Bindegewebe zu ganz dünnen Faserbündeln ausgezogen, und diese bilden dann ein bald größeres bald kleineres Maschenwerk, in dem die eigentlichen Geschwulstelemente in Nestern zusammenliegen. Diese haben sich aber infolge der Fixation stark von den Bindegewebschüllen zurückgezogen. Sie bestehen aus großen protoplasmareichen Zellen mit hellem, bläschenförmigem Kern und hängen durch ein protoplasmareiches Reticulum zusammen. Im Zentrum dieser Haufen kommt es häufig zur Bildung großer, wabiger lipoblastenähnlicher Zellen mit exzentrisch gelegenen, meist schlecht färbbarem Kern (Abb. 9). Diese Zellen gehen häufig zugrunde, und es entstehen so Alveolen mit randständigen, auseinandergedrückten kubischen Zellen (Abb. 10). Die Lichtung wird teils noch von Protoplasmafäden durchzogen, teils liegen noch einzelne Zellen durch lange Fortsätze mit den Randzellen verbunden in ihr. Dann aber sieht man noch große dichtere Zellhaufen, die von viel breiteren Bindegewebszügen umschlossen werden. In den Maschen dieses Reticulums vereinzelt kleine Rundzellen mit stark gefärbtem, rundem Kern. Auch hier häufig wabig aufgetriebene Zellen. Stellenweise kleinere Nekroseherde. Gitterfasern bilden die Tumorzellen nicht. Leber-

metastase von gleichem Aufbau, doch dort mehr retikuläre, solide Form. Am Rande Reste von Leberzellbalken, stark zusammengedrückt, von Bindegewebe und von Tumorzellen umschlossen. Das umliegende Lebergewebe durch das Wachstum parallel zur Tumorgrenze gelagert angeordnet.

Diagnose: Bösartiger lymphoepithelialer Tumor des Tymus mit starkem Überwiegen des epithelialen Anteiles.

Fall 7. (Auszug aus dem Krankenblatt der I. inneren Klinik der Charité Berlin.) 27j. Weib. War niemals ernstlich krank. Im Januar 1934 begann die Erkrankung mit Husten, Atemnot und Herzklopfen beim Treppensteigen. Damals Verdacht auf Tuberkulose. Beim Essen hatte sie das Gefühl, als wenn die Speiseröhre an einer

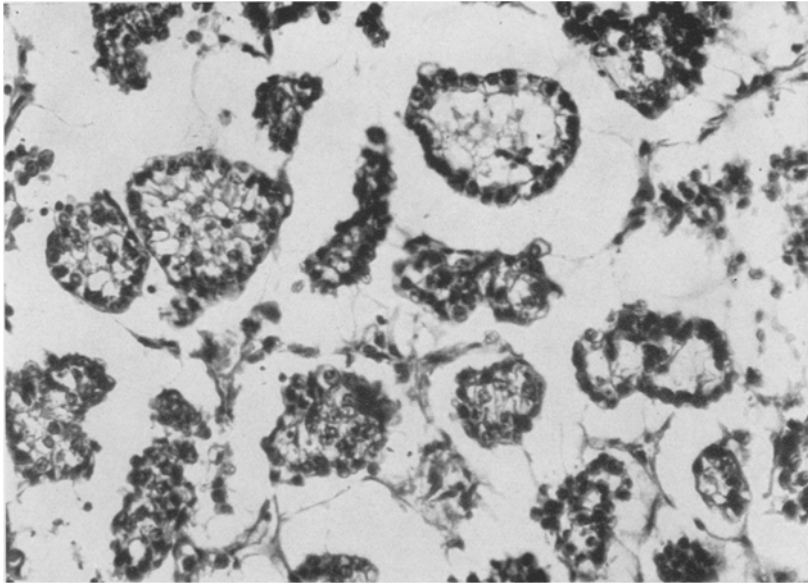


Abb. 10. Fall 6. Teils solide, teils durch zentrale Degeneration vorgetäuschte drüsige Form epithelialer Zellnester (290fach vergrößert H. E.).

Stelle zu eng sei, erbrach daher sehr leicht und nahm schnell an Gewicht ab. Nach der Aufnahme in die Klinik wurde bei der Durchleuchtung eine starke Verschattung des rechten Oberlappens und eine feinere des Mittellappens festgestellt. In der linken Lunge nur geringfügige kleinfleckige Infiltrate. Im Oesophagus, in der Höhe der Bifurkation fand sich ein leichter Stop. Sputum immer frei von Tuberkelbacillen.

Diagnose: Beidseitige Lungentuberkulose. Einige Tage vor dem Tode wurde die Pat. allmählich benommen und starb.

Sektionsbefund. S.-Nr. 649/32. Protokoll gekürzt: In der Gegend des Thymus fand sich eine mandarinengroße, grob gehöckerte, ziemlich derbe Geschwulst, die auf der Schnittfläche eine läppchenförmige Zeichnung von grauweißer Farbe zeigte. Die großen Gefäße waren umwachsen, doch kein Einbruch von Geschwulstmassen. Der Tumor war mit dem Herzbeutel fest verlötet, auf seiner Innenfläche nahe der Umschlagstelle der Brustschlagader mehrere kleine bis linsengroße, graurote, feste Knötchen. Im Herzbeutel 200 ccm einer klaren serösen Flüssigkeit. Oberfläche beider Lungen mit grauroten festen Knötchen übersät. Im rechten Pleuraraum 1000 ccm

einer graugelbgrünen Flüssigkeit, reichlich mit gelben Flocken vermischt. Die Hiluslymphdrüsen, die der Bifurkation und die paratrachealen ebenfalls von grauweißem Gewebe durchwaschen. An der Bifurkation war von einem Lymphknoten aus Tumorgewebe in die Lichtung eines Bronchus unter die Schleimhaut durchgebrochen. Diese selbst zog darüber unverändert und verschieblich hinweg. Außerhalb der Brusthöhle fand man eine Durchwachsung der paraortalen und pankreatico-duodenalen Lymphdrüsen mit Geschwulstgewebe und einige Geschwulstknoten in beiden Nieren, der linken 6. Rippe, einem Brust- und 2 Lendenwirbeln. Als Todesursache erwies sich eine Geschwulstthrombose der linken Art. cerebri media, die sich bis in die Art. ophthalmica derselben Seite fortsetzte. Im Anschluß daran kam es zu einer weißen Erweichung im Bereiche der Stammganglien und der capsula interna der linken Seite.

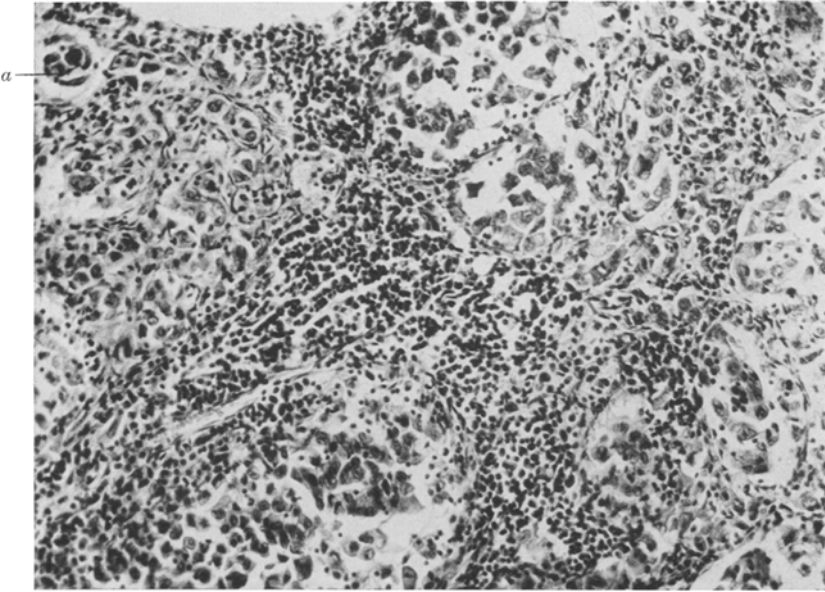


Abb. 11. Fall 7. Wucherung der epithelialen Elemente ohne Beteiligung der kleinen Rundzellen. Wirbelähnliche Anordnung von Epithelzellen (a). (160fach vergrößert H. E.)

Histologischer Befund: Die Geschwulst wird stellenweise von einer starken faserreichen Bindegewebskapsel umschlossen. Von dieser ziehen Faserzüge in den Tumor und trennen ihn in mittelgroße Läppchen. Diese werden wieder von einem feinen Faserwerk, in dem Zellen mit hellem, länglichem Kern und langgestrecktem Protoplasmaleib eingelagert sind, in kleine Läppchen geschieden. An den Fasern dieser Maschen haften lymphoide Zellen, etwas größer als Lymphocyten, mit schmalen Protoplasmasaum und dunklem, rundem Kern, der bisweilen Radspeichenstruktur erkennen läßt und bei einigen Zellen exzentrisch gelagert ist. Diese Zellen gleichen sehr den Jugendformen der Lymphocyten. Mitunter findet man solche Zellen in Reihen angeordnet entlang der Faserzüge, an deren Schnittpunkten sie häufig etwas dichter und in Haufen liegen; vereinzelt auch frei in den Lücken der Maschen, dann aber protoplasmareicher, und der Kern ist größer und heller als bei den im Verband liegenden Zellen. Diese scheinen sich am Wachstum nicht zu beteiligen, sondern eher eine passive Rolle gegenüber den Epithelzellen zu spielen (Abb. 11). Die von dem Fasernetz umschlossenen Lichtungen sind mit polygonalen,

großen, plasmareichen, manchmal Fortsätze zeigenden, hellen Zellen mit großem bläschenförmigem, teils rundem bis ovalem, aber auch eckigem, oft vakuolisiertem Kern vollgepropt. Diese Zellen stoßen oft mit ihren Rändern kantenförmig aneinander oder sind nur durch Protoplasmafortsätze verbunden. In anderen Bezirken schichten sie sich zwiebelschalenförmigähnlich um eine zentral liegende Zelle (Abb. 11). Vereinzelt sehr große Zellen mit mehreren Kernen. Horn bilden diese Zellen nicht. In den anliegenden, größeren und kleineren Venen oft reichlich Geschwulstzellen. An manchen Stellen im Tumor Nekroseherde oder aber die großen epitheloiden Zellen degenerieren schleimig. Es entstehen dann große Lücken, die in ihrem Ausmaß oft mehreren Läppchen entsprechen und von fädigen, stark blau gefärbten Massen durchzogen werden. In den Metastasen zeigt der Tumor das gleiche Bild.

Diagnose: Bösartiger plattenepithelcarcinomähnlicher Markzellentumor des Thymus.

Fall 8. (Auszug aus dem Krankenblatt der Chirurgischen Klinik der Charité Berlin.) 58j. Mann ist bis auf eine Pneumonie mit 33 Jahren niemals ernstlich krank gewesen. 10 Wochen vor der Aufnahme Erkrankung mit Mattigkeit wie bei Grippe, hatte aber kein Fieber. Besonders das Treppensteigen machte ihm Beschwerden. Er bekam dann Schmerzen in der Brust, litt an Schlaflosigkeit. Am Tage vor dem Tode bekam der Pat. nach einer schlaflos vollbrachten Nacht morgens plötzlich einen Erstickungsanfall. In der Klinik stellte man eine starke Cyanose des Gesichtes fest, der Hals war in seinen seitlichen Anteilen stark verdickt, die Schilddrüse aber nicht vergrößert. Auf der linken Seite infraclaviculäre Dämpfung ohne Unterbrechung in die des Mediastinums übergehend. Am Abend 2 Stunden vor dem Tode bekam der Kranke plötzlich wieder einen Erstickungsanfall. Man entschloß sich zur Tracheotomie und spaltete das Sternum. Der Puls wurde danach besser, die Atmung wurde freier und die Cyanose verschwand. Wenige Stunden später starb der Pat. an den Folgen eines Lungenödems.

Sektionsbefund. S.-Nr. 1426/33. Protokoll gekürzt: Man fand einen überfaustgroßen, derben, verschwielten Geschwulstknoten, der die Herzkronen kappenförmig überdeckte und mit dem Herzbeutel fest verlötet war. Der Knoten war mit der Hinterfläche des Sternums fest verwachsen, am Knochen selbst waren aber keine Veränderungen zu sehen. Der Tumor hatte die großen Gefäße umwachsen, ohne aber in diese einzubrechen und war gegen die Umgebung scharf abgegrenzt. Durchwachsung der paratrachealen, epibronchialen Lymphdrüsen und denen der Bifurkation. Die Drüsenknoten waren stellenweise sehr derb und hatten auf Bronchien und die Trachea gedrückt. Außerdem war ein Lymphknoten in die Trachea durchgebrochen und bildete einen gelblich weißen Herd unter der Schleimhaut. Diese selbst war darüber zart und verschieblich. Die Schnittfläche war von grauweißer Farbe und zeigte eine durch breite Bindegewebszüge bedingte Felderung. Reste von fettdurchwachsenem Thymusgewebe an der Außenfläche des Tumors. Keine Fernmetastasen außerhalb des Thorax, sondern nur Infiltration der umliegenden Lymphdrüsen.

Histologischer Befund: Zwischen Fettgewebe, kleineren und größeren Inseln von Thymusgewebe mit *Hassallschen* Körperchen wuchert Tumorgewebe, stellenweise von feinen Bindegewebszügen durchzogen. Es besteht aus großen hellen, saftreichen Zellen mit bläschenförmigem Kern. Diese sind teils reihenförmig an Fasern aufgereiht aneinandergedrängt und mehr kubisch, teils wahllos in Haufen liegend angeordnet. An weniger zellreichen Stellen sieht man ein von Protoplasmafortsätzen gebildetes Maschenwerk. Im ganzen herrschen die mehr soliden geschlossenen Zellhaufen gegenüber den einzel liegenden oder reihenförmig angeordneten Zellen vor. Im Tumorgewebe reichlich Nekrosen. An vielen Stellen ist ein so fließender Übergang zwischen Thymusgewebe und Tumor, und es besteht dort eine solche Ähnlichkeit in der Anordnung und der Form der Zellen, daß man Thymus und Geschwulstgewebe nicht mehr eindeutig voneinander trennen kann. Direkt

vom Tumor gebildete, den *Hassallschen* Körperchen ähnliche Zellhaufen sieht man nicht. In den Metastasen ist der Tumor ähnlich gebaut, aber es findet sich mehr Bindegewebe und kleinalveolärer Bau.

Diagnose: Bösartiger, solider Markzellentumor des Thymus.

Fall 9. (Auszug aus dem Krankenblatt der Chirurgischen Abteilung des Martin Luther-Krankenhauses, Berlin.) 43j. Mann hatte im Kriege Ruhr und 1920 ein Magengeschwür. Im Jahre 1933 bemerkte der Pat., daß sich besonders bei hastigen Bewegungen etwas im linken Brustraum verschob. Mäßige Atembeschwerden und Luftknappheit. Bei der Aufnahme in die Klinik wurde bei der Durchleuchtung eine breite Verschattung des Mediastinums festgestellt. Nach Röntgenbestrahlung

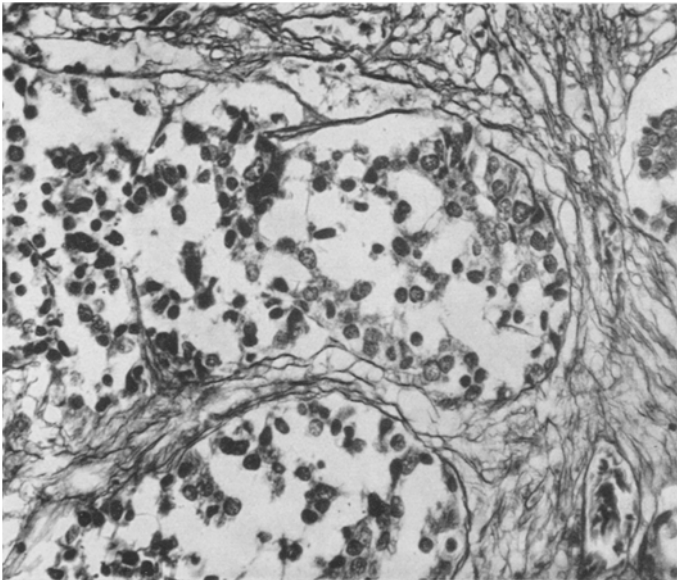


Abb. 12. Fall 9. Deutliches protoplasmatisches Reticulum in epithelialen Zellnestern. (250fach vergrößert, Versilberung nach Foot.)

besserte sich das Befinden. Bei mehrfacher Punktion wurden große Mengen eines trüb serösen Ergusses entfernt. Doch kam es erneut zu starken Atembeschwerden mit Schmerzen und starker Gewichtsabnahme. Unter zunehmendem Kräfteverfall und Versagen des Kreislaufes trat der Tod ein.

Sektionsbefund. S.-Nr. 405/34. Protokoll gekürzt: Die Unterfläche des Brustbeins war mit grauweißen, derben Tumormassen verwachsen. Der Knochen dort brüchig und grob gehöckert. Die Tumormassen bildeten eine übermannsfaustgroße, derbe, grob gehöckerte Geschwulst, die das vordere Mediastinum fast vollständig ausfüllte und auf die erste und zweite linke Rippe übergreifen hatte. Der Tumor war hilusnahe in die linke Lunge eingebrochen, die Bronchiallichtung aber überall frei. Der obere Geschwulstpol von mehr fleischiger Konsistenz und gut gegen das Jugulum zu abgegrenzt. Der untere Pol saß breit dem Herzbeutel auf, mit diesem verlötet, hatte eine derbe, fast knorpelharte Kapsel, umschiedete dort alle großen Gefäße und war in die V. anonyma eingebrochen. Tochterknoten fanden sich epikardial, ein einzelner am linken Herzohr, zahlreiche in beiden Lungen, kleinere auf beiden Pleurablättern. Die Brust-, Hals-, Achsellymphdrüsen von grauweißen

Massen durchsetzt und auch im 2. Brust- und 3. Lendenwirbelkörper je ein Knoten. Auf der Schnittfläche war der Tumor mehr von einer glasig, homogenen weißgelben Farbe. Diese wurde durch zahlreiche, zackig begrenzte, gelbe, trockene, Nekroseherde unterbrochen. An weiteren Befunden wäre eine serös-fibrinös-hämorrhagische Perikarditis, ein seröser Erguß in beiden Pleurahöhlen mit fast vollständiger Atelektase der linken Lunge und eine eitrige Tracheobronchitis zu erwähnen.

Histologischer Befund: Der Tumor selbst ist fast vollständig nekrotisch. Er besteht aus Zellnestern, die durch dichtes kernarmes Bindegewebe voneinander getrennt sind. Diese Nester setzen sich aus großen, hellen, protoplasmareichen Zellen mit hellem, meist ovalem, aber auch polygonalem, großem, bläschenförmigem

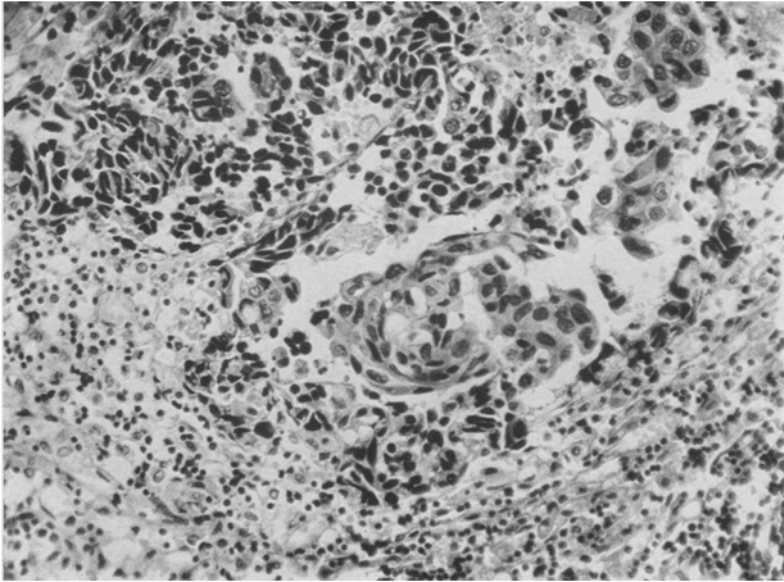


Abb. 13. Fall 9. Wirbelähnliche Anordnung epithelialer Zellen in Lymphdrüsenmetastase (220fach vergrößert H. E.)

Kern zusammen. Die Zellen bilden ein durch Protoplasmabrücken gebildetes, meist lockeres Netzwerk. In den Lücken liegen ähnliche, einzelne freie Zellen, deren Kern aber meist etwas kleiner ist als der der anderen, und auch ihr Protoplasma ist etwas schmaler. Die den Bindegewebssträngen anliegenden Zellen manchmal reihenförmig angeordnet und gegeneinander abgeplattet. In der Lunge, besonders in den Lymphgefäßen, aber auch im Parenchym und den Lymphdrüsen die gleiche Bauart. In solchen Bezirken mehr alveolärer Bau (Abb. 12). In den Lymphdrüsen diese vorher beschriebene Struktur besonders deutlich. In einzelnen Zellnestern sieht man eine wirbelähnliche Anordnung der Zellen, wobei die zentral gelegenen große Vakuolen bilden (Abb. 13). Die Zellen bilden nirgends Silberfibrillen, und das Reticulum wird nur von den Plasmabrücken gebildet (Abb. 12).

Diagnose. Bösartiger solider Markzellentumor des Thymus.

Wir haben die Fälle entsprechend ihrem morphologischen inneren Zusammenhang geordnet. Und zwar sind wir von den reinen lympho-

epithelialen, pathologisch-anatomisch gutartigen Geschwülsten ausgegangen und sind zu den rein epithelialen Formen übergegangen, die dann bösartige Eigenschaften aufweisen und sog. Carcinome sind. Diese Reihenfolge wurde aber auch noch deshalb so gewählt, um auf Grund des histologischen Verhaltens der Thymustumoren eine Unterscheidungsmöglichkeit zu finden zwischen denjenigen Tumoren, welche eine Myasthenie, und denen, die keine solche hervorrufen.

Bei Fall 1, 2, 3 und 4 handelt es sich um gutartige lymphoepitheliale Tumoren, die sich makro- und mikroskopisch sehr ähnlich verhalten. Makroskopisch ist zu sagen, daß jedes dieser Gewächse ohne weiteres den früher an Thymustumoren gestellten Anforderungen genügt. Bei Vergleich des histologischen Aufbaues kann man nun vor allem feststellen, daß die lymphoiden Zellen in allen 4 Tumoren an Zahl gegenüber den epitheloiden Zellen durchaus überwiegen (bis auf Fall 4; dort ist dies nur mehr in den zentralen Anteilen der Läppchen zu sehen), und daß sie es sind, die die Kapsel der Tumoren aufsplintern und dort zuerst einreihig, dann mehrreihig und schließlich nach Art von haufenförmigen Infiltraten zu wuchern beginnen. Bis auf Fall 3 findet sich in diesen Tumoren entweder an den Rändern der Läppchen oder aber um den zentralen Nekroseherd eine Auflockerung der Struktur, die mit einem Abwandern der lymphoiden Elemente und einem Aufquellen der epitheloiden Zellen und dadurch deutlicher sichtbar werdendem Reticulum verbunden ist (Abb. 4). Bei Fall 3 und 4 kommt es sogar zur Bildung mehrkerniger Riesenzellen, die vereinzelt, besonders bei Fall 4, phagocytaire Eigenschaften zeigen. Mehrfach beginnen die Reticulumzellen Fasern zu bilden und werden schließlich zu reinen Bindegewebszellen, wenn auch immer noch zwischen einigen Zellen Protoplasmabrücken bestehen. Das Abwandern der lymphoiden Elemente kann man sich vielleicht bei Fall 1 und 2 mit einer Schwächung des Gesamtorganismus durch die Myasthenie oder als Folge der Prostigminbehandlung erklären. Bei Fall 4 sind sicher die lange und schwere Krankheitsdauer, das Trauma der Operation, die Anämie infolge der Blutung und vielleicht auch die Radiumbestrahlung als Ursache für das Schwinden der lymphoiden Elemente zu werten. Diese Vorgänge wurden auch von anderen beobachtet (*Mettenheimer, Dwornitschenko*). *Dustin* fand im Experiment, daß sowohl Bestrahlung als auch bei Darreichung bestimmter Pharmaca es in der Thymusdrüse zu einem rapidem Kernzerfall („karyoklastischer Shock“) kommt. Dabei werden aber hauptsächlich die Rindenzellen betroffen, während die Markzellen viel widerstandsfähiger sind und fast gar keine Veränderungen aufweisen. Durch solche Vorgänge kann es daher möglich sein, daß der rein lymphoide Charakter der Tumoren fast vollkommen verwischt wird. Bei allen 4 Tumoren kann man ferner den thymogenen Ursprung beweisen, da bei allen entweder ein inniger Zusammenhang mit Resten von Thymusgewebe oder, wie in Fall 1 und 4,

Hassallsche Körperchen im Tumor selbst nachgewiesen werden konnten. Da sich nun bei Fall 1 und 2 klinisch das Bild einer Myasthenie darbot, bei Fall 3 der Kranke jedes Jahr ein paarmal 4—6 Tage sich sehr müde und schlapp fühlte, so kann man dies vielleicht als Zeichen einer leichten Myasthenie mit Remissionen werten. Daß eine Myasthenie vollkommen verschwinden und in längeren oder kürzeren Abständen wiederkehren kann, hat schon *Goldflam* beschrieben; er faßt daher die Myasthenie als eine nicht unbedingt tödlich verlaufende Krankheit auf. Bei Fall 4 aber können wir nach *Curschmann* noch keine Myasthenie erwarten. Da nun Fall 1, 2 und 3 histologisch ein sehr einheitliches Bild zeigen, nämlich das Überwiegen der lymphoiden Zellen gegenüber den epithelialen, und die ersteren es sind, die die Kapselgrenze überschreiten und zu wuchern beginnen, so ist daran zu denken, ob es nicht die lymphoepithelialen Tumoren des Thymus mit Überwiegen des lymphoiden Anteiles sind, welche Myasthenie verursachen können. Wenn man von diesem Gedanken ausgehend, die bisher beschriebenen Fälle von Myasthenie und Thymustumoren betrachtet, so findet man im Schrifttum immer bei der Durchsicht der histologischen Befunde und beigefügten Abbildungen, daß in allen Fällen teils mehr teils weniger deutlich die kleinen Rundzellen gegenüber den epitheloiden Elementen überwiegen (*Weigert, Hun, Hart, Herzog, Matras* und *Priesel, Auerbach, Halpern* und *Popper, Zajewloschin, Gold, Wu, Scheinker, Meister* und *Ercklentz* u. a.). Die bei Fall 1 und 2 gefundenen perivaskulären, kleinzelligen Infiltrate in der Muskulatur wollen wir nicht im Sinne *Weigerts* als Metastasen auffassen. Die Ansicht von *Mandlebaum* und *Celle, Buzzard* scheint da mehr Glaubwürdigkeit zu besitzen, die diese Infiltrate als „Lymphorrhagien“ infolge toxischer Schädigung der Muskelfasern auffassen; also nicht behaupten, daß die Infiltrate die Ursache der Myasthenien seien. Dafür würde auch die Beobachtung *Adlers* sprechen, der bei seinen Versuchen diese Infiltrate erst nach dem Auftreten einer myasthenischen Reaktion auf elektrische Reizung hin in der Muskulatur seiner Versuchshunde beobachtete. Daß diese Infiltrate aber mit der Myasthenie in irgendeinem Zusammenhang stehen, ist sicher; nur ist die Annahme abzulehnen, daß diese Lymphocyten vom Thymus oder einem von ihm ausgehenden Tumor stammen, auswandern und dann in Form dieser Infiltrate wieder erscheinen. Da man solche Infiltrate nicht nur bei Myasthenie sondern auch bei Basedow findet, ist doch eher anzunehmen, daß infolge Hyperfunktion der Thymusdrüse ein Stoff gebildet wird, der die Muskulatur schädigt. Ob der thymogene Stoff am Muskel selbst, am Nervensystem zentral oder peripher angreift oder ob er den Stoffwechsel beeinflußt und so Myasthenie verursacht, kann man nicht sagen. Wenn manchmal gutartige lymphoepitheliale Tumoren, ohne mit Myasthenie vergesellschaftet zu sein, gefunden werden, so ist dies nicht als Gegenbeweis anzuführen; denn es gibt doch auch z. B. tubuläre Seminome der Ovarien, die in einem Fall

vermännlichend wirken und im anderen wieder nicht bei gleichem histologischem Aufbau. Bösartige Thymusgeschwülste wurden jedoch, soweit wir das Schrifttum überblicken konnten, niemals in Begleitung von Myasthenie beschrieben.

Bei der Betrachtung der folgenden Fälle sieht man eine grundsätzliche Wandlung des histologischen Bildes. Von Fall 5 angefangen bekommen die epitheloiden Elemente immer mehr gegenüber den lymphoiden Zellen das Übergewicht, und je stärker sich dieses ausprägt, um so bösartiger wird der Tumor. Bei Fall 5 handelt es sich noch um einen lymphoepithelialen Tumor. Hier sind aber die kleinen Rundzellen nur mehr sehr spärlich zwischen den Reticulumzellen eingestreut, und diese selbst sind viel protoplasmareicher und liegen dadurch eng aneinandergedrückt und lassen dann nur vereinzelt größere Maschen frei, in welchen sich noch lymphoide Zellen finden (Abb. 7). Nun ist es in einem solchem Falle leicht möglich, daß, nachdem die lymphoiden Zellen durch irgendeinen Grund abgewandert waren, die epithelialen Elemente, wie es *Parabutschew* annimmt, ihr physiologisches Gleichgewicht verloren und zu wuchern begannen. Eine solche Störung der inneren Korrelation der Drüse könnte zur Malignität mit Metastasenbildung führen. Bei diesem Tumor muß man ferner noch auf ein eigentümliches Verhalten der Gefäße hinweisen. Es scheint sich bei diesen ausgeschwitzten, dann organisierten und schließlich anscheinend Septen bildenden Massen um eine Ödemsklerose (*Krompecher*) zu handeln (Abb. 8). Bei Fall 6 ist das Überwiegen des epithelialen Anteiles noch viel deutlicher, und man findet nur in den soliden Teilen des Tumors kleine Rundzellen zwischen den Maschen des Reticulums. Hier kann man noch von lymphoepitheliale Bau sprechen, während dies in den mehr alveolär angeordneten Bezirken nicht mehr der Fall ist (Abb. 10); denn hier gibt es nurmehr epitheliale Elemente. Dieser Tumor nimmt auch in seinem Verhalten gegenüber der Nachbarschaft und dadurch, daß er einen Tochterknoten außerhalb des Brustraumes in der Leber bildet, einen krebssigen Charakter an. Bei Fall 7 kann man nicht mehr von einem lymphoepithelialen Tumor sprechen, obwohl noch beide Zellelemente zu sehen sind; denn hier zeigen die epithelialen Zellen schon rein bösartigen Charakter. Sie sind nicht mehr alle von gleicher Form und Größe, sondern gleichen in ihrem Zellbild einem Plattenepithelcarcinom. Die lymphoiden Zellen dagegen liegen in Form von Strängen zusammengedrängt in den Septen, die die einzelnen rein epithelialen Läppchen voneinander scheiden. Wenn wir Abb. 11 mit Abb. 1 der von *Kneringer* und *Priesel* beschriebenen Geschwulst vergleichen, so finden wir eine weitgehende Ähnlichkeit, mit der Einschränkung jedoch, daß in unserem Fall die epithelialen Elemente alle Zeichen von Bösartigkeit aufweisen, während bei jener die epithelialen Zellen an unseren Fall 5 (Abb. 7) erinnern; doch sprechen *Kneringer* und *Priesel* bei der Beschreibung der in die Lunge vordringen-

den Geschwulstteile von einem carcinomähnlichen Verhalten der epithelialen Zellform. In unserem Fall findet sich auch schon eine allgemeine Metastasierung, und es muß auch zu einem Einbruch der Geschwulst in die Blutbahn gekommen sein, obwohl man bei der Sektion keinen solchen feststellen konnte, da man sich sonst nicht die Geschwulstthrombose der Art. cerebri media erklären könnte. Fall 8 und 9 bringen den carcinomähnlichen Bau noch stärker zum Ausdruck als Fall 7; denn hier sind die lymphoiden Zellen so in der Minderzahl, daß sie für die Bezeichnung des Falles ohne Bedeutung sind. Bei Fall 8 kann man nur deshalb den Thymus als Mutterboden für den Tumor ansehen, weil man, wie schon gesagt, oft nicht sagen kann, ob es sich um Thymus- oder Tumorzellen handelt. Doch sind die lymphoiden Elemente selbst am Wachstum gar nicht beteiligt, und man findet sie nur an den Übergangsstellen zwischen Tumor und Thymus. Bei Fall 9 sieht man lymphoide Elemente überhaupt nicht mehr, sondern es treten stellenweise neben den gewöhnlich großen kleinere epitheloide Elemente auf, die bisweilen etwas pyknotischen, dunklen und gezackten Kern aufweisen. Die Geschwulstzellen liegen in Nestern, von Bindegewebe umschlossen, beisammen und erwecken bei H.E.-Färbung manchmal den Eindruck, daß es sich um ein retothelsarkomähnliches Zellgefüge handelt. Die Versilberung jedoch ergibt ein rein protoplasmatisches Reticulum ohne Fibrillenbildung (Abb. 12).

Als Zeichen, daß auch die letzteren Tumoren (5—9) von dem Thymus ausgehen, findet man teils echte *Hassallsche* Körperchen, teils Kalkkugeln oder Wirbelstellung der Epithelien. Bei Fall 8 sogar Reste von Thymusgewebe, welche einen innigen Zusammenhang mit dem Tumor aufweisen.

Fassen wir nun das Gesagte kurz zusammen, so finden wir bei Tumoren, die mit Myasthenie einhergehen, ein Überwiegen der lymphoiden Komponente ohne irgendwelche Zeichen von Bösartigkeit, bei denen ohne Myasthenie und denen, die allmählich bösartigen Charakter annehmen, ein Überwiegen des epithelialen Anteiles. Diese letzteren wollen wir „bösartige Markzelltumoren“ nennen und nicht Carcinome, da der embryonale Ursprung der Thymuszellen noch weitgehend umstritten ist. Zum Unterschied gegenüber anderen Geschwülsten des reticuloendothelialen Systems ist zu sagen, daß die Thymusgewächse, die gut- und bösartigen nur aus einem protoplasmatischen Reticulum bestehen und nicht die geringste Andeutung einer Silberfibrillenbildung zeigen.

Zusammenfassung.

Es wird auf Grund der Untersuchung einiger Tumoren des Thymus nach morphologischen Unterschieden zwischen den mit Myasthenie einhergehenden Neubildungen und solchen ohne Myasthenie gesucht. Wir fanden bei den Thymustumoren mit Myasthenie ein Überwiegen der

kleinen Rundzellen und Gutartigkeit gegenüber den fast rein epithelialen, meist bösartigen Tumoren ohne Myasthenie, die wir bösartige Markzellentumoren des Thymus zu nennen vorschlagen.

Schrifttum.

- Adler, H.*: Klin. Wschr. **1937**. — Dtsch. Z. Chir. **1937**. (In Vorbereitung.) — *Auerbach*: Z. klin. Med. **114**, 388 (1930). — *Buzzard*: Brain **28**, 438 (1905). — *Curschmann*: Münch. med. Wschr. **1924 II**. — Dtsch. Z. Nervenheilk. **117**, 119 (1931). — Med. Klin. **1935**. — *Dustin*: J. Sci. méd. Lille **52**, 561 (1934). — *Dwornitschenko*: Vjschr. gerichtl. Med. **14**, 51 (1897). — *Gold*: Wien. med. Wschr. **1935 I**, 694. — *Goldflam*: Neur. Zbl. **21** (1902). — *Halpern u. Popper*: Z. Neur. **132**, 296 (1931). — *Hammar*: Die Menschenthymus in Gesundheit und Krankheit, Teil I u. II. Leipzig 1926. — *Hart*: Zbl. Grenzgeb. Med. u. Chir. **12** (1909). — Virchows Arch. **210** (1912); **220** (1915). — *Herzog*: Arch. klin. Med. **123**, 77 (1917). — *Hun*: Albany med. anal. **25**, 28 (1904). — *Kneringer, E. u. Priesel*: Virchows Arch. **241**, 475 (1933). — *Krompecher*: Zbl. Path. **22** (1911). — *Kundrat*: Wien. klin. Wschr. **1895 I**. — *Löwenthal*: Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 1. 1932. — *Mandlebaum and Celler*: J. of exper. Med. **10**, 38 (1908). — *Matras u. Priesel*: Beitr. path. Anat. **80** (1928). — *Meister, M. u. Ercklentz*: Klin. Wschr. **1936**. — *Mettenheimer*: Jb. Kinderheilk. **46** (1898). — *Oppenheim*: Lehrbuch der Nervenkrankheiten, Bd. 2. 1923. — *Paltauf*: Wien. klin. Wschr. **1889**. — *Parabutschew*: Z. Krebsforsch. **30**, 381 (1930). — *Schaffer*: Internat. Mschr. Anat. u. Physiol. **11** (1894). — *Scheinker*: Mschr. Psychiatr. **93** (1936). — *Schminke*: Henke-Lubarsch, Bd. 8. — *Schuhmacher u. Roth*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **25** (1913). — *Weigert*: Zbl. Neur. **20**, 597 (1901). — *Wu*: J. of Path. **41**, 351 (1935). — *Zajewloschin*: Virchows Arch. **254** (1921). — Frankf. Z. Path. **37** (1929). — Z. Neur. **148**, 28 (1933).