

(Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses zu St. Georg, Leipzig
[Direktor: Prof. Dr. W. Schopper].)

Beitrag zur Kenntnis der Schilddrüsengeschwülste.

Von

Dr. med. Hasso Eßbach,

Oberarzt am Institut.

Mit 18 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 27. Juli 1939.)

Bei der relativen Seltenheit und der Buntheit der morphologischen Strukturen maligner Schilddrüsengeschwülste ist es besonders anregend, ein größeres Sektionsgut solcher Tumoren unter pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten epikritisch betrachten zu können. Seit der zusammenfassenden Darstellung *Wegelins* im Handbuch für spezielle pathologische Anatomie und Histologie sind im Schrifttum im allgemeinen nur seltene Einzelfälle genauer beschrieben worden. Bei anderen Arbeiten handelt es sich um rein statistische Angaben, klinisch-therapeutische Erwägungen oder um kurze vergleichende Untersuchungen. Es soll daher im folgenden unter Beibringung wesentlicher Abbildungen über die pathologisch-histologischen Ergebnisse der Durchsicht der am hiesigen Institut bearbeiteten seltenen und in der Hauptsache malignen Schilddrüsentumoren berichtet werden. Als morphologische Grundlage standen für die Bearbeitung fast alle Tumoren noch als Formolpräparate zur Verfügung. Vollzählig lagen Abschnitte der Primärtumoren und Metastasen als Paraffinblöcke und Schnittpräparate vor, so daß eine einheitliche, von Urteilen früherer Untersucher freie objektive Beurteilung möglich war.

Die Untersuchung erstreckt sich auf 32 maligne Tumoren und ein Teratom der Schilddrüse, die von 1913 bis 1938 am Institut beobachtet worden sind. Die folgende Tabelle möge einen kurzen Überblick über die morphologischen Untergruppen sowie über Alter und Verteilung auf das Geschlecht der Geschwulstträger vermitteln.

Großzell. met. Adenom	Wuchernde Struma	Met. Coll. Struma	Papillom.	Sarko- Carcinom	Sarkom	Carcinom
1	3	3	1	1	6	17
Geschlecht						
1 ♂	2 ♂ : 1 ♀	1 ♂ : 2 ♀	1 ♀	1 ♂	1 ♂ : 5 ♀	6 ♂ : 11 ♀
Alter						
58	50/56 : 32	37 : 53/84	39	63	63 : 58/69	52/79

Wie aus dieser Übersicht hervorgeht, liegt das Alter bei 10 Männern zwischen 50 und 65, bei 18 Frauen zwischen 52 und 84 Jahren, bei 28 Tumoren also zwischen 50 und 84 Jahren. Ausnahmen machen nur ein Krebs mit 28 (♂), eine metastasierende Kolloidstruma mit 37, ein großzelliges metastasierendes Adenom mit 39 und eine wuchernde Struma mit 32 Jahren. Das Teratom fand sich bei einem Feten von 22 Wochen. Es ist also die maligne Geschwulst der Schilddrüse eine Erkrankung des höheren Alters und ein nennenswerter Unterschied im Alter der Männer und Frauen, besonders was das Carcinom und Sarkom angeht, liegt nicht vor. Diese Erhebungen stimmen mit den Angaben des Schrifttums im großen und ganzen überein. Die Erfahrungen amerikanischer Autoren zeigen allerdings ein etwas abweichendes Verhalten. Das hat seinen Grund darin, daß die Operationsfreudigkeit drüben größer ist, da die maßgebenden Chirurgen und Pathologen von der Voraussetzung ausgehen, daß in 85% der einfache „eingekapselte“ Adenomknoten Ausgangspunkt des „malignen Adenoms“ ist, wobei unter „adenoma maligna“ eine Gruppe von Geschwülsten zusammengefaßt wird, die seit *Langhans* bei uns als metastasierendes Adenom, wuchernde Struma, Carcinoma solidum, Struma colloidis metastatica und Papillom unterteilt und genauer charakterisiert werden. Da also drüben der kleinste Knoten als verdächtig frühzeitig operiert wird, werden auch Geschwülste der malignen Adenomgruppe und Krebse zufällig früher entdeckt als bei uns. So ist es wohl erklärlich, daß aus der Klinik *Goetsch*, New York, von 29 malignen Tumoren 12 im Alter zwischen 20 und 40 Jahren stehen (*Mulvihill*), was bei uns als selten zu bezeichnen ist. Es muß auf diesen bemerkenswerten Unterschied weiter unten nochmals kurz eingegangen werden.

Im folgenden sollen nun die selteneren Fälle, soweit sie Besonderheiten bieten, etwas genauer erörtert werden. Carcinome und Sarkome können dabei nur unter besonderen Gesichtspunkten eine kurze zusammenfassende Darstellung erfahren. Bezüglich der aus dem älteren Schrifttum gesammelten Ergebnisse sei auf die erschöpfende Darstellung *Wegelin*s im Handbuch für spezielle pathologische Anatomie und Histologie verwiesen. Die seither erschienenen Arbeiten sollen, soweit sie für unsere Belange Wesentliches bringen, im einzelnen kurz erwähnt, bzw. im Literaturnachweis aufgeführt werden.

Großzelliges metastasierendes Adenom.

Die morphologischen Charakteristica dieser Geschwulstgattung sind von *Langhans* erschöpfend umrissen worden. *Wegelin* weist darauf hin, daß die gutartige Form dieser Adenome nicht allzuseiten beobachtet wird. Die metastasierende Form hat jedoch als große Seltenheit zu gelten. Seit den beiden Fällen dieser Art, die *Langhans* veröffentlicht hat, ist ein weiterer nicht mitgeteilt worden.

Eigentlich einem Mißgeschick, einer Luftembolie intra operationem. verdanken wir es, daß uns eine dieser seltenen Geschwülste in die Hände kam.

Vorgeschichte. 58jähr. Mann. Vor 17 Jahren Kropfentwicklung. Nach 6-jährigem Bestehen des Kropfes Strumektomie. Resektionspräparat: 9,5:7,5:5,5 cm großes Adenom, an der Außenseite von einer glatten Kapsel und einem stark komprimierten, abgeflachten Schilddrüsengewebsrest umgeben. Im Inneren kleinhühnerei- und über kirschgroße, mit wenig Flüssigkeit gefüllte Cyste. Adenomgewebe gleichmäßig entwickelt, von blaß-bräunlichroter Farbe, mit multiplen frischen Blutungen. An der teilweise durch Operationsschnitt eröffneten medialen Fläche braune Einlagerungen. *Mikroskopischer Befund* (Dr. Reinhardt): Tumorgewebe, das sich aus kleinen, dicht gelagerten Haufen und Zügen ziemlich großer polygonaler Epithelien zusammensetzt, die im ganzen ziemlich gleichmäßig gewuchert sind und keine stärkeren Atypien aufweisen. Vom normalen Schilddrüsenepithel unterscheiden sich diese Geschwulstzellen durch ihre Größe, Form und dichtes eosinophiles Protoplasma. Nirgends Kolloideinlagerung. Zwischen den Zellhäufchen und Zellzügen Capillaren und sehr feine Bindegewebszüge. Stellenweise ödematöse Partien mit auseinandergestobenen Zellkomplexen. Es läßt sich an dem eingeschickten Präparat nicht genau feststellen, ob der Tumor im ganzen entfernt ist. „Sollte dies nicht der Fall sein, so müßte jetzt oder später eine Nachoperation stattfinden.“ *Diagnose:* Adenom der Schilddrüse. *Verlauf:* Keine Nachoperation. 5 Jahre später wieder Schwellung am Hals, die im Verlauf von 4 Jahren ganz allmählich zunahm und in weiteren 2 Jahren schnelleres Wachstum zeigte. Keinerlei Beschwerden. Der damaligen Warnung eingedenk kommt der Patient jetzt in die Klinik zur Operation. Befund: Kräftiger Mann. Am Hals alte Operationsnarbe und starke Vergrößerung des rechten Schilddrüsenlappens. Geschwulst fühlt sich derb an und reicht nach links hinüber. Trachea nach links verdrängt. Halsumfang 50 cm. *Operation:* Durch die Muskulatur sind zwei etwa haselnußgroße Strumaknoten durchgewachsen, deshalb Verdacht auf Malignität. Präparation des kinderfaustgroßen rechten Strumalappens schwierig, wegen ausgedehnter Verwachsungen, aus welchen es diffus blutet. Beim Herauslösen des Knotens sehr starke venöse Blutung. Ligatur der eingerissenen Vena jug. interna. Erneut starke Blutung bei der Resektion. Geschwulstgewebe tumorartig weich. Parenchymatöse Blutung nicht stillbar. Tamponade. Hautnaht. Exitus.

Sektion. Schwere allgemeine Anämie. Halsbefund: Rechte Hälfte der Schilddrüse bis auf spärliche Reste reseziert. Entfernt wurden operativ (H. E. 1674/37) mehrere hasel- bis walnußgroße Knoten, die auf dem Durchschnitt dunkelgrau-rötliche bis bräunliche Farbe zeigen. In den zentralen Knotenabschnitten Nekrosen und Blutungen. Kolloid makroskopisch nicht erkennbar. — An der Leiche liegt noch eine mit Blut gefüllte Wundhöhle vor. Das restliche Geschwulstgewebe ist puddingartig weich, glasig und von braunroter Farbe. Schnittfläche homogen. Innere Jugularvene rechts durchtrennt und ligiert. Glasig-bräunlichrotes Geschwulstgewebe findet sich ebenfalls in den paratrachealen oberen Lymphknoten und in einzelnen Lymphknoten des Aortenbogens. Im rechten Lungenunterlappen haselnußgroßer Geschwulstknoten von bräunlichroter Farbe und feuchter, homogener, parenchymatöser Beschaffenheit, der makroskopisch ganz dem Geschwulstgewebe der Schilddrüse gleicht. Sonstige innere Organe und Skeletsystem frei von Metastasen. Im rechten Herzen reichlich Luft.

Für die *mikroskopische Untersuchung* standen außer dem sofort bei der Operation fixierten Material und dem 24 Stunden post mortem gewonnenen Sektionsgut auch noch Schnitte und fixiertes Gewebe des vor 11 Jahren entfernten Tumors zur Verfügung.

Das Geschwulstparenchym zeigt einen überall gleichen, ziemlich einförmigen Aufbau (Abb. 1 u. 2). Meist liegen zwei- oder mehrzellige Stränge, seltener klein-alveoläre Strukturen vor, gelegentlich auch rundliche knotige Nester. Besondere Läppcheneinteilung nicht nachweisbar. Zellstränge vielfach ohne jede Zwischensubstanz dicht aneinander gelagert, vielfach aber durch eine zarte komprimierte Capillare getrennt. Geschwulstzellen groß, erinnern der Form nach stark an Leberzellen. Zellprotoplasma reichlich entwickelt, fein und dicht gekörnelt, dunkel-eosinophil färbbar. Hie und da eine kleine Vakuole eingeschlossen. Fett und Glykogen nicht nachweisbar. Bei Sudanfärbung tingiert sich jedoch das Zellprotoplasma leicht rötlich. Stellenweise trifft man dem Zellverband eingegliederte,

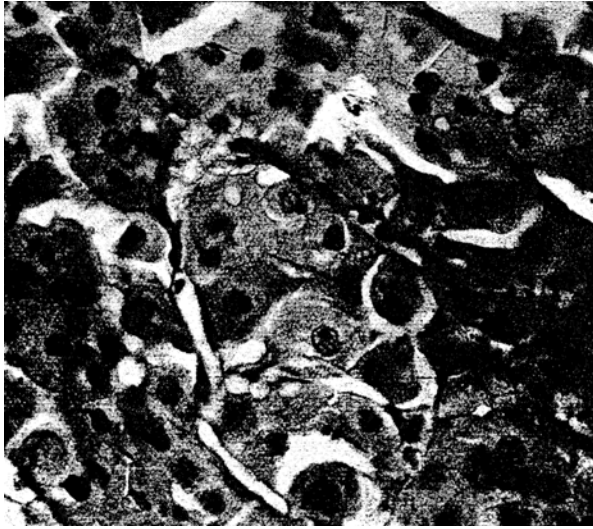


Abb. 1. Großzelliges metastasierendes Adenom. Abb. 1—4. Operationsmaterial des 11 Jahre vor dem Tode resezierten Tumors. Durch Capillaren getrennte, vorwiegend strängförmige großzellige epitheliale Wucherungen. Protoplasma eosinophil und gekörnelt. H. E. Vergr. 400fach. Photo.

homogen protoplasmatische, besonders dicht eosin gefärbte, oft zipflig deformierte Zellen, die einen exzentrischen, tiefdunklen, pyknotisch-eckigen Kern aufweisen. Im Bereich klein-alveolärer Tumorabschnitte liegen diese Zellen auch ab und zu an Stelle des Lumens.

Kerne der Tumorzellen relativ klein, meist gleichmäßig rund, im ganzen von etwa Erythrocytengröße. Die Kerngröße macht etwa den 10. Teil der Zellfläche aus. In dem bläschenförmigen Kernleib zeigt sich ein feines Chromatinnetz und kleine, etwas wechselnd gelagerte eosinophile Kernkörperchen (Abb. 1). Hie und da auch dunkle, pyknotisch-eckige Kernformen. Vielfach, besonders reichlich in den Metastasen, zweikernige Zellen. Diese Kerne zeigen meist ein etwas dichteres Chromatinnetz und liegen oft mit abgeplatteten Flächen eng aneinander. Vereinzelt läßt sich auch zwischen 2 solchen Kernen noch eine Chromatinbrücke nachweisen. Es handelt sich hier wohl um amitotische Teilungen.

Das Stroma der Geschwulst besteht nur aus den obengenannten Capillaren, die einen Aufbau aus spärlichen, langen, dunklen Endothelkernen zeigen, welche unmittelbar dem Tumorparenchym anliegen und durch zarteste Bindegewebsfasern

miteinander verbunden sind. Größere Gefäße, mit stärker entwickeltem perivaskulären Stroma sind im Tumorgewebe nur ganz vereinzelt vorhanden.



Abb. 2. Letztes Operationsmaterial, Schilddrüse. Dünner Schnitt. Aufbau wie Abb. 1. H. E. Vergr. 100fach. Photo.

Die Geschwulst wächst vorwiegend verdrängend in peripher rundlichen Zapfen und unregelmäßigen Zellsäulen und wird vom Schilddrüsenparenchym durch einen follikelfreien Saum derbfaserigen Bindegewebes getrennt, in welchem, abgesehen

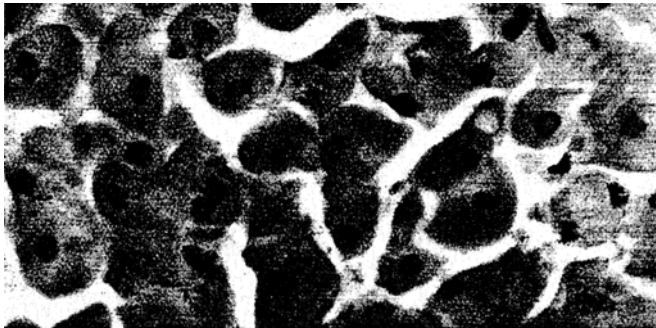


Abb. 3. Kernmembranschwund und körnig-flüchtige Chromatinstrukturen an 24 Stunden post mortem fixiertem Material. Haupttumor. Normaler Kern vergleichsweise in Abb. 1, Mitte. H. E. Vergr. 400fach. Photo.

von einigen perivaskulären Rundzellhäufchen, keine besonderen Infiltrate vorliegen. Wo der Tumor bis an die Schilddrüsenkapsel reicht, wird diese verschiedentlich von Tumorgewebe durchbrochen, das sich in der umgebenden Muskulatur weiter ausbreitet und an 2 Stellen in Form erbsgroßer Knoten bis in das Subcutangewebe eingewuchert ist. An verschiedenen Stellen ist ferner ein Einbruch der Geschwulst in kleine Venen nachweisbar.

Das Sektionsmaterial des Tumors, etwa 24 Stunden nach dem Tode ebenfalls in Formol fixiert, zeigt einige Besonderheiten. Die Kerne liegen in den Zellen scheinbar häufiger exzentrisch. Einige zeigen Hyperchromatose und dichtkörnige, fädige Chromatinstrukturen, die an Verklumpung denken lassen. Viel häufiger als am vital fixierten Material ist die Kernform eckig, zipflig und im ganzen verkleinert. Das Kernkörperchen erscheint hie und da vergrößert. Am auffälligsten ist jedoch, daß vielfach die Kernmembran und das Kernkörperchen fehlen und das Chromatin deutlich grobkörnig fädig geformt ist (Abb. 3). Oft liegen in einem kerngroßen, hellen Protoplasmafeld nur noch einzelne grobe Chromatinkörner.

Diese Kernstrukturen sind von *Langhans* als besonders charakteristisch für diese Geschwulstart beschrieben worden. Für Leichengewebe mag dies auch zutreffen und besitzt, soweit es sich um Sektionsmaterial handelt, auch einen gewissen diagnostischen Wert. Da diese Kernveränderungen am Operationsmaterial so gut wie völlig fehlen, handelt es sich zweifellos um postmortale Kernveränderungen, die auf besondere Empfindlichkeit dieser Zellkerne schließen lassen.

Die Lungenmetastase weist starke Dissoziation der Zellen auf, was wohl als Kunstprodukt zu werten ist, da besonders an der Peripherie sich noch reichlich kleinalveoläre und strangförmige solide Tumorabschnitte finden. Auffallend ist die stärker als im Primärtumor wechselnde Zellgröße. Im allgemeinen sind die

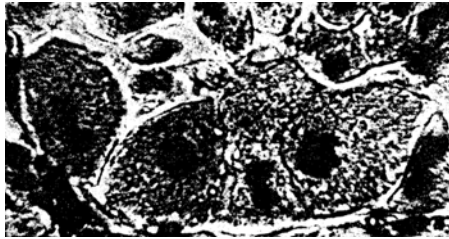


Abb. 4. Lungenmetastase. Onkocytencharakter der Geschwulstzellen. Deutliche Protoplasma-körnchung. H. E. Photo. Vergr. 675fach.

Zellen etwas kleiner. Kern und Protoplasma sind morphologisch und färberisch dem Haupttumor gleichgeartet, nur zeigt das Protoplasma vielfach eine etwas gröbere Körnelung und zum Teil feinwabige Umwandlung (Abb. 4). Sehr reichlich sind doppelkernige Zellen und hie und da amitotische Kernteilungen. Die Metastase ist von derbfasrigem Schwielen Gewebe umgeben, das von reichlich Kohle- und Blutpigmentzellen durchsetzt ist. Der schwielige Gewebswall ist an mehreren Stellen sekundär wieder von Geschwulststrängen durchbrochen.

Diagnose. Befund nach operativer Entfernung eines rezidierten großzelligen Adenoms der Schilddrüse. Geschwulstmetastasen in den paratrachealen Lymphknoten und den Lymphknoten des Aortenbogens. Metastase im rechten Lungenunterlappen. Luftembolie. Hochgradige sekundäre Anämie. Braune Atrophie der Herzmuskulatur. Adipositas cordis rechts.

Mit dieser Formulierung ist nun bereits vorweggenommen, daß es sich um eine echte Schilddrüsengeschwulst handelt, die aus dem organ-eigenen Epithelverband abzuleiten ist. Von *Getzowa* und mit gewisser Reserve auch von *Langhans* sind dagegen für das Auftreten dieser geschwulstbildenden eigenartigen eosinophilen Zellen in der Schilddrüse Verlagerungen oder Überbleibsel der ultimobronchialen Körper verantwortlich gemacht worden. Dies zu beweisen ist jedoch schwer möglich, seitdem *Politzer* nachgewiesen hat, daß die Zellstränge, die aus den ultimobronchialen Körpern hervorgehen, von den Schilddrüsensträngen schon bei 50 mm großen Embryonen nicht mehr unterscheidbar sind. Zudem hat *Wegelin* beobachtet, daß diese in Frage kommenden Zellen auch

in gewöhnlichen Adenomen vorkommen, und daß solche Zellen „große Teile eines Adenomknotens ausschließlich zusammensetzen“ können, wobei der Übergang in kleinzellige Stränge und Bläschen nachgewiesen werden konnte. Wesentlich für die Ableitung solcher Zellen ist aber, daß diese nicht nur in den geschwulstmäßigen Bildungen beobachtet wurden, sondern vielfach in Basedowschilddrüsen beschrieben worden sind. *Askanazy*, *Roussy* und *Huguenin*, *Lobenhoffer*, *Wegelin* und neuerdings *Hamperl* haben sich mit der Morphologie dieser Zellen eingehend befaßt. Im wesentlichen stimmen sie in der Beschreibung der Zellstruktur überein. Es handelt sich um große Zellen, die verschiedentlich mit Leberzellen verglichen worden sind. Ihr Protoplasma zeigt eine dichte feinkörnige oder wabige Beschaffenheit und ist eosinophil färbbar. Die Kerne zeigen unter Umständen Eindellungen und Deformierungen, die an Pyknose erinnern. *Hamperl* will diesen Zelltyp „Onkocyt“ benennen.

Welches vitale Geschehen dem Auftreten dieser Zellen zugrunde liegt, ist noch nicht bekannt. Die Ansichten hierüber sind geteilt. Da nach *Hamperl* die Zellen nicht zugrunde gehen, handelt es sich nicht um eine Entdifferenzierung oder Degeneration, sondern um eine Weiterdifferenzierung, eine „Umdifferenzierung“ einer bereits fertig differenziert gewesenen Epithelzelle. *Hamperl* führt an, daß offenbar „die einmal ausgebildeten ‚Onkocyten‘ erhalten bleiben und ihre Vermehrung durch immer weiter fortschreitende Umwandlung neuer Zellen zustandekommt“. Das Auftreten der eigenartigen, an Pyknose erinnernden Kernveränderungen hat *Wegelin* veranlaßt, auf alternde Zellen zu schließen. Er deutet die Veränderungen als Involution, der zufolge die Zelle zugrunde geht. Auch *Roussy* und *Huguenin* sprechen von funktioneller Minderwertigkeit.

Die ursprüngliche Zelleistung, besonders soweit es die adenomatösen Bildungen betrifft, ist an diesen Zellen allerdings nicht mehr nachweisbar. Auch sind sonstige Funktionen derselben nicht bekannt. Als wichtige Lebensäußerung ist jedoch schon von *Schaffner*, *Pischinger* und *Zimmermann* festgestellt worden, daß amitotische Kernteilungen auftreten. Sie deuten deshalb das Auftreten solcher Zellen in Basedowschilddrüsen als Regenerationsvorgang.

Hamperl hat auch die beiden metastasierenden großzelligen Adenome von *Langhans* sowie nicht metastasierende von *Wegelin* nachuntersucht und findet den Originalpräparaten zufolge, daß diese Geschwülste im wesentlichen aus den gleichen von ihm als „Onkocyten“ beschriebenen Zellen bestehen. Er schließt daraus, daß auch Geschwulstzellen zu Onkocyten werden können, wenngleich diese Zellen auch nicht immer den regelmäßigen Bau zeigen. Bezüglich der Genese dieser „Onkocyten-geschwülste“ bleibt er jedoch unklar.

Wie aus der Beschreibung unseres Falles hervorgeht, reiht er sich als dritter dieser Art den beiden metastasierenden großzelligen Adenomen

von *Langhans* und damit den „Onkocytengeschwülsten“ im Sinne *Hamperls* an. Eine Abänderung der Bezeichnung in letzter Form scheint jedoch im engeren Rahmen der Schilddrüsengeschwülste nicht angezeigt.

Bezüglich der Histogenese des Tumors ist die Anschauung, wonach im Auftreten solcher großer, granulierter eosinophiler Zellen in der Schilddrüse ein „Regenerationsvorgang“ zu erblicken ist, immerhin bemerkenswert. Der Nachweis, daß Zellen dieser Art besonders in Basedowschilddrüsen sich aus den organeigenen Epithelien entwickeln und der Umstand, daß diese Zellen den eigenartigen großzelligen eosinophilen Adenomen morphologisch entsprechen, läßt den Schluß zu, daß diese Geschwülste gleichfalls aus dem Bestand der organeigenen Epithelien hervorgehen. Auch *Wegelin* vertritt den Standpunkt, daß es sich hier um echte Schilddrüsengeschwülste handelt.

Es ist somit möglich, daß aus dem normalen Schilddrüsenepithel vielleicht im Gefolge von Vorgängen, welche zur metaplastischen Um-differenzierung von Epithelien führen, solche großzelligen Adenome entstehen können. Darin bestärken uns Beobachtungen, die wir an Fällen von chronischer Thyreoiditis erheben konnten.

In einem mit Schrumpfung der Schilddrüse bis auf Kleinparanußgröße einhergehenden Fall finden sich sehr dichte diffuse lymphocytäre und plasmacelluläre, sowie knötchenförmige perivaskuläre Infiltrate. Inmitten des chronischen Granulationsgewebes, in dem nur noch ganz wenige kolloidhaltige und niedrigepitheliale Restfollikel erhalten sind, liegen knötchenförmige adenomatöse Bildungen aus eosinophilen, feingranulierten Zellen. Auch in den Abschnitten, die reichlicher erhaltene, wenn auch von chronisch entzündlichen Infiltraten dicht umgebene Follikel aufweisen, sind kontinuierlich im Verband der Follikelepithelien gelegene, die Größe der übrigen, den Follikel auskleidenden Zellen beträchtlich überschreitende, eosinophil granulierten Zellen nachweisbar.

Delore, *Alamartine* und *Bürger* haben auch bei chronischer Thyroiditis „regenerative“ Veränderungen am Epithel beobachtet, die sie als Vergrößerung der Epithelien und Andeutungen von Kernteilungen beschreiben. „Zur Kugelform neigende Wucherungen einzelner Drüsenläppchen“ konnte auch *Wegelin* in einem Fall von chronischer Thyroiditis beobachten. Er hält es deshalb für möglich, „daß durch derartige umschriebene Epithelwucherungen auch Adenome entstehen können“.

Zusammenfassung. Es handelt sich um einen typischen Fall eines großzelligen metastasierenden Adenomes (*Wegelin*). Von diesen metastasierenden Adenomen sind bisher nur zwei Fälle bekannt. Beide stammen von *Langhans*, der sie als „großzellige, kleinalveoläre Strumen“ bezeichnet hat.

Die vorliegende Geschwulst entwickelte sich bei einem 41jährigen Mann. Sie wurde nach 6jährigem Bestehen operiert, rezidierte und wurde 11 Jahre später wieder operiert. Dabei starb der Kranke an Luftembolie. Die Sektion ergab Einwucherung der Geschwulst in die Halsmuskulatur, regionäre und mediastinale Lymphknotenmetastasen und eine

Metastase im rechten Lungenunterlappen. Histologisch zeigte sich das zuerst von *Langhans* beschriebene Bild. Allerdings fanden sich vorwiegend strangförmige Bildungen neben rundlichen Zellhaufen, und der kleinalveoläre Bau trat weniger in den Vordergrund. Hinzu kommt, daß die Geschwulst, was bei beiden *Langhans*schen Fällen nicht nachzuweisen war, mehrfach in kleine Venen eingebrochen ist, daß also neben lymphogener auch hämatogene Metastasierung in Frage kommt.

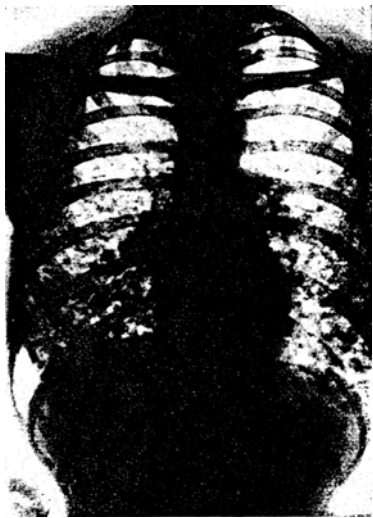


Abb. 5. Wuchernde Struma. Röntgenbild am 12. 10. 37, 2½ Monate vor dem Tode. 10 Monate vorm Lungenfeld völlig klar. Am 22. 7. 37 waren bei einer Kontrollaufnahme wegen früherer Lungentuberkulose die ersten Anzeichen beginnender Tumormetastasierung entdeckt worden, ohne Kenntnis des Primärtumors. Seither rapides Wachstum und Vermehrung der Metastasen. Primärgeschwulst jetzt wahrscheinlich Schilddrüsenkrebs.

knotentuberkulose in fachärztlicher Behandlung. Laufend Röntgenreihenuntersuchungen und Röntgenbestrahlungen. Der tuberkulöse Prozeß klingt ab. Durch die laufenden Röntgenuntersuchungen wurden erstmalig 5 Monate vor dem Tode Lungenmetastasen festgestellt, die sich im weiteren Verlauf schnell vergrößerten und an Zahl zunahmten (Abb. 5). Röntgenologisch keine Skeletmetastasen. Bei der Suche nach einem Primärtumor ergab sich anamnestisch, daß seit etwa 7 Monaten der Hals etwas dicker geworden war. In letzter Zeit Heiserkeit. Zwei Monate nach den erstmalig festgestellten Lungenmetastasen Atembeschwerden. Seit dieser Zeit unter Annahme eines Schilddrüsenkrebses Röntgenbestrahlungen des Halses.

2 Monate vor dem Tode wegen Atemnot und Heiserkeit Krankenhausaufnahme. Schilddrüse rechts gering derbknotig vergrößert. Röntgenaufnahme 4 Wochen ante exitum: Vergrößerung der rechten Schilddrüse, S-förmige Verschiebung der

Durch Vergleich sofort fixierten Operationsmaterials mit Sektionsmaterial, konnte zudem gezeigt werden, daß ein Teil der von *Langhans* beschriebenen besonderen Kernveränderungen wie Kernwandhyperchromatose, grobkörnige Chromatinstruktur und Kernmembranschwind in der Hauptsache postmortal bedingt sind.

Die Tatsache, daß in Fällen von chronischer Thyreoiditis Zellkomplexe gefunden werden, die den Geschwulstzellen weitgehend ähneln, machen es wahrscheinlich, daß die Stammzelle der vorliegenden Geschwulst letztlich die organeigene Epithelzelle der Schilddrüse ist.

Wuchernde Strumen.

Von dieser seltenen Geschwulstgattung liegen 3 Fälle vor, von denen jeder bestimmte Eigenheiten aufweist.

1. Fall. Vorgeschichte: 32jähr. Frau.

Seit 12 Jahren wegen Lungen-Hiluslymphknotentuberkulose in fachärztlicher Behandlung. Laufend Röntgenreihenuntersuchungen und Röntgenbestrahlungen. Der tuberkulöse Prozeß klingt ab. Durch die laufenden Röntgenuntersuchungen wurden erstmalig 5 Monate vor dem Tode Lungenmetastasen festgestellt, die sich im weiteren Verlauf schnell vergrößerten und an Zahl zunahmten (Abb. 5). Röntgenologisch keine Skeletmetastasen. Bei der Suche nach einem Primärtumor ergab sich anamnestisch, daß seit etwa 7 Monaten der Hals etwas dicker geworden war. In letzter Zeit Heiserkeit. Zwei Monate nach den erstmalig festgestellten Lungenmetastasen Atembeschwerden. Seit dieser Zeit unter Annahme eines Schilddrüsenkrebses Röntgenbestrahlungen des Halses.

2 Monate vor dem Tode wegen Atemnot und Heiserkeit Krankenhausaufnahme. Schilddrüse rechts gering derbknotig vergrößert. Röntgenaufnahme 4 Wochen ante exitum: Vergrößerung der rechten Schilddrüse, S-förmige Verschiebung der

Trachea nach links mit Kompression, hochgradigste fleckförmige Verschattung der beiden unteren Lungenabschnitte und geringere Fleckenbildung in den Oberlappen. *Diagnose: Struma maligna mit Lungenmetastasen.*

Obduktionsbefund (SN. 673/37): Kachektische weibliche Leiche. Schädelsektion verweigert. Hals: Schilddrüse asymmetrisch gestaltet und rechts mäßig vergrößert. Trennung in beide Lappen nicht mehr vorzunehmen. Drüsengewebe bis auf kleinen Parenchymzipfel des linken Lappens in markige, mittelfeste, weißliche bis hautfarbene Geschwulstmasse umgewandelt. Geschwulst rechts fest mit Kehlkopf verwachsen, dessen glatte Schleimhaut von kleinen, miliaren Knötchen ins Lumen hin vorgebuckelt wird und dessen Stimmbandregion rechts polsterartig nach innen sich vorwölbt, wodurch der Eingang mäßig stenosierte wird. Ösophagus mit dem Tumorgewebe verlötet, Schleimhautseite aber glatt. Rechte Carotis vom Tumorgewebe fixiert. Nach dem Jugulum zu ein paranuß- und haselnußgroßer Lymphknoten, von markig-weichem, grauweißen Parenchym. Paratracheale, mediastinale, Bifurkations- und Hiluslymphknoten gleichfalls von Geschwulstgewebe durchsetzt. In den Bifurkationslymphknoten rechts zudem reichlich Kohlepigment und Kalk, von Schwielenewebe umgeben.

Lungen: Maximales Volumen. Diffus durchsetzt von dicht aneinandergelagerten, linsen- bis erbsengroßen, etwas unregelmäßig umrandeten, teils mittelfesten, teils morschen Knoten von graugelblichweißer Färbung. Knotenzentrum oft etwas weicher als Peripherie. In den obersten Lungenabschnitten nur einzelne verstreut stehende Knoten. Nach unten hin nimmt die Dichte rasch zu. In den Unterlappen so zahlreiche Knoten, daß nur noch ganz schmale Septen dunkelroten Lungengewebes zwischen den Geschwulstmetastasen erhalten sind (Abb. 6). Das restliche, vom Tumor freie Gewebe ist besonders in den



Abb. 6. Lungenmetastasen bei wuchernder Struma. Unterlappenbasis rechts. Photo. Vergr. 1:1.

Oberlappen emphysematös gebläht, saftreich und von pastöser Konsistenz. Herz: Geringe Hypertrophie und Dilatation rechts. Im Epikard fleckweise hirsekorn-große, weiße Geschwulstknötchen. Im taubeneigroßen linken Ovarium zentral ein kleinkastaniengroßer, grauweißer, ziemlich scharf begrenzter Tumor von fester Konsistenz, die Ovarialsubstanz schalenförmig komprimierend. Skelettsystem (Femur, Wirbelsäule, Rippen und Sternum) frei von Metastasen.

Mikroskopisch stellt der parenchymatöse Geschwulstanteil epitheliale Felder dar, die sehr dicht gelagerte, rundliche Kerne zeigen. Diese liegen in einem nur ganz unscharf in polyedrische Zellkörper aufgeteilten, feinkörnigen, trüben Protoplasma. Die Kerne sind bläschenförmig rundlich, leicht oval, zum Teil etwas eckig. Die Größe schwankt zwischen 5 und 15 μ . Die größeren lassen ein kleines oxyphiles Kernkörperchen erkennen. Sichere Mitosen sind nur ganz vereinzelt und vorwiegend in den Metastasen aufzufinden. Etwas reichlicher sind dunkle pyknotische Kernformen.

Das Geschwulstparenchym ist unterteilt in rundliche, polyedrische Felder von wechselnder Größe und in breite syncytiale Epithelbänder, die stellenweise

radiären oder senkrechten Verlauf zur Kapsel zeigen und in den tieferen Abschnitten Querverstreungen aufweisen (Abb. 7). Eine völlig scharfe Trennung in den einzelnen Formationen liegt nicht vor. Die Felder und Würfel werden getrennt durch spaltförmige sinusoide Capillaren. Das Geschwulstzentrum wird von einem derben, fibrösen Bindegewebe gebildet, von dem aus ziemlich derbfaserige peripherwärts sich verjüngende Züge zwischen das Geschwulstparenchym einstrahlen und dieses in größere, meist rundliche Geschwulstkomplexe aufteilen. Zwischen den Kernen der soliden Epithelfelder findet sich nur hie und da ein teils scharf, teils unscharf begrenzter Kolloidtropfen, in dessen Bereich die Kerne etwas beiseite gerückt



Abb. 7. Wuchernde Struma. Schilddrüse. Follikulisierte polygonale Epithelfelder. Photo. Vergr. 150fach. H. E.

sind. Weiter finden sich deutliche Colloidmassen, von radförmig in gleichem Abstand gruppierten Kernen umgeben und schließlich finden sich besonders in den zentralen ältesten Geschwulstpartien in den epithelialen Feldern und Strängen kleine multiple, wie ausgestanzte rundliche Lücken, welche geordneten Drüsenbläschen innerhalb der soliden Epithelmassen entsprechen (Abb. 7). Das Lumen ist hier von einem einreihigen Kreis kubischer, regulär in gleichem Abstand angeordneter Zellen scharf begrenzt. Es ist leer oder enthält Kolloid. Oft erkennt man die Neigung zur Follikelbildung erst bei starker Vergrößerung. Das Stroma ist an dieser Follikelbildung primär nicht beteiligt. Nur wenn ein epitheliales Feld fast völlig in Follikel aufgeteilt worden ist, sieht man vom Rand aus sinusoide Spalten und Capillaren zwischen die Follikel sich hineinschieben (Abb. 8).

Die Schilddrüsenkapsel wird diffus von Tumorwucherungen durchsetzt. Hier finden sich besonders zahlreich in kleinsten und auch großen Venen zapfenförmige Geschwulstwucherungen. Der Einbruch der Geschwulstzapfen und Gefäße ist an Serienschnitten leicht verfolgbar. Die Umgebung des Primärtumors zeigt eine Infiltration des lockeren umgebenden Gewebes mit Geschwulstzapfen und Epithelfeldern, deren größere Andeutung von Follikelbildung erkennen lassen. Besonders ist die außen und innen am Cricoidknorpel und Arythaenoidknorpel inserierende

Muskulatur ausgedehnt von Tumor durchwachsen. In einem linsengroßen Bezirk ist der Arythaenoidknorpel lacunenartig durch Geschwulstgewebe arrodiert. Der rechte Musculus vocalis ist besonders stark durchsetzt. Eine Abwehrreaktion des umgebenden Gewebes fehlt fast völlig, es finden sich weder Infiltrate noch stärkere Bindegewebsvermehrung.

Der Aufbau der *Lungenmetastasen* ist im allgemeinen der gleiche wie der des Primärtumors. Die gröbere Parenchymstruktur der einzelnen Knoten wechselt etwas. Einige zeigen typischen Aufbau aus polygonalen Epithelfeldern, die durch sinusoide Capillaren getrennt sind. Andere zeigen breite solide Epithelstraßen. In

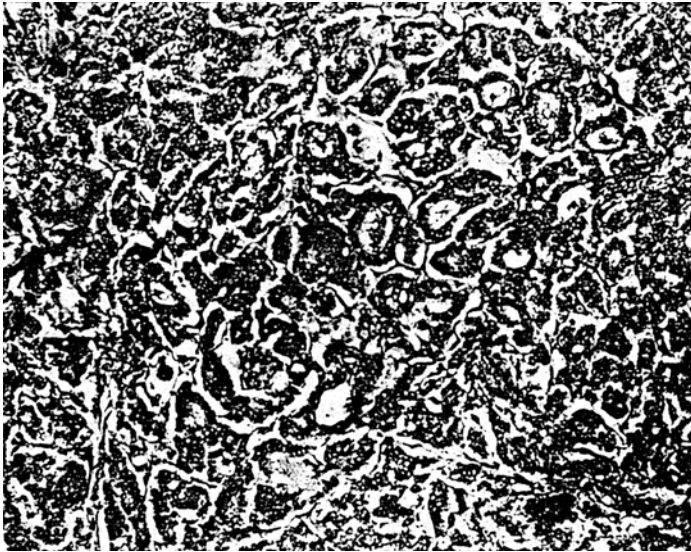


Abb. 8. Wuchernde Struma. Lungenmetastase. Weitgehende Follikulisation mit Kolloidbildung. Vergr. 142fach. H. E.

wieder anderen finden sich ziemlich weit ausgereifte Follikelbildungen (Abb. 8) mit blassem und auch kräftig gefärbten Kolloid. Jedoch liegen auch sehr schmalsträngige, wenig charakteristische Epithelformationen vor. Auch in der Lunge sind zahlreiche große und kleine, zum Teil noch blutführende Gefäße mit Tumorzapfen gefüllt. Vielfach wächst die Geschwulst besonders üppig in den perivaskulären Lymphscheiden, so daß Tumorgewebsrosetten mit zentralem Gefäß entstehen. Das Wachstum des einzelnen metastatischen Knotens ist jedoch ein vorwiegend expansives. Dies geht besonders deutlich aus dem Verhalten der elastischen Fasern hervor. In dem vom Tumor selbst gebildeten Stroma sind elastische Fasern nicht nachzuweisen. Dagegen sind die einzelnen größeren Knoten von einem konzentrischen Filz elastischer Fasern umgeben, der zweifellos von komprimiertem Lungengewebe herrührt.

Untersuchte Lymphknoten sind bis auf kleine Randreste lymphatischen Gewebes völlig von Tumormassen durchsetzt, die ziemlich klassischen Aufbau zeigen. Die Geschwulstzapfen durchbrechen vielfach die Lymphknotenkapsel und finden sich in zahlreichen Kapselvenen und Gefäßen des umgebenden lockeren Bindegewebes.

Im linken Ovarium liegen vorwiegend schmalsträngige, sehr capillarreiche Tumorzucherungen und Abschnitte mit weitgehender, fast isolierter Follikelbildung des Tumorgewebes vor. Andere Bezirke weisen oft nur zweizellige Epithelstränge auf, die weitmaschig netzartig miteinander verbunden sind. Im Zentrum sind Tumorauschnitte fleckweise nekrotisch. Hier ist Geschwulstgewebe nur noch kranzförmig um Gefäße erhalten.

Diagnose: Wuchernde Struma (*Langhans*). Geschwulstinfiltration der umgebenden Weichteile mit Einbruch in Kehlkopf und Trachea. Metastasen der regionären, paratrachealen, Bifurkations- und Hiluslymphknoten. Hochgradige grobknotige Metastasierung sämtlicher Lungenabschnitte, besonders der Lungenunterlappen und unteren Abschnitte der Oberlappen. Metastasen im linken Ovarium. Alte anthrakotisch indurierte Tuberkulose der rechtseitigen Bifurkationslymphknoten mit Verkalkung.

Wie aus den pathologisch-anatomischen Befunden hervorgeht, handelt es sich um eine typische wuchernde Struma, die sich bei einer 31-jährigen Frau, soweit klinisch verfolgbar, etwa im Verlaufe eines Jahres entwickelte. Die auftretende Heiserkeit erklärt sich durch ausgedehnte Geschwulstinfiltration der Kehlkopfinnermuskulatur und der Submucosa. Die Atembeschwerden dagegen, welche sich laut klinischer Angaben bis zum regelrechten Erstickungstode steigerten, sind vornehmlich durch die etwa innerhalb von 5 Monaten sich entwickelnde hochgradige Lungenmetastasierung bedingt. Morphologisch fanden sich fast alle Charakteristica dieser Geschwulstform, wie sie von *Langhans* in klassischer Form zuerst aufgezeichnet wurde. Eine sinnfällige Infiltration der Kapselvenen und ein besonders markantes fibröses Zentrum fielen makroskopisch nicht besonders in die Augen. Beides zeigte sich jedoch mikroskopisch deutlich ausgesprochen. Auch fanden sich Lymphknotenmetastasen, welche auch *Wegelin*, *Kocher*, *Zehbe* und *Wissner-Kowarsky* für ihre Fälle anführen. *Langhans*, der vorwiegend Operationsmaterial untersucht hatte, konnte Lymphknotenmetastasen nicht auffinden. Die klinische Ergänzung dieser Fälle durch *Kocher* zeigte jedoch auch hier Lymphknotenmetastasen auf. Die hochgradige Metastasierung in den Lungen ist bei dieser Größe der Knoten und Dichte etwas ungewöhnlich. Die Ursache hierfür ist wohl die besonders ungünstige Kombination der Metastasierungsformen; der ausgedehnte multiple Geschwulsteinbruch in die Gefäße einerseits und das üppige Wachstum in den perivaskulären Lymphscheiden sowie das destruktive Wuchern an der Peripherie der Knoten andererseits.

Die histologische Struktur der Metastasen entspricht im allgemeinen der des Primärtumors. Nur der Geschwulstknoten im Ovarium zeigt Strukturen, die an schmalsträngige trabeculäre Adenome erinnern. *Wegelin* hat ähnliche Beobachtungen gemacht. Auch die Feststellung, daß die Metastasen unter Umständen eine weitergehende Follikulisation und damit Ausreifung besitzen können als der Primärtumor, können wir für einzelne Lungenmetastasen bestätigen.

Besondere epitheliale Formationen, wie Schlauchbildung oder Papillenbildung, welche von *Hueck*, *Zehbe*, *Wolff* und *Wegelin* beobachtet worden sind, konnten wir in diesem Fall nicht auffinden. Ebenso wenig ließ sich irgendwo eine Umwandlung der äußeren Epithellage der Geschwulstzapfen in Zylinderzellen nachweisen, was *Wegelin* erwähnt. Die feinere Zell- und Protoplasmastruktur der Geschwulst entspricht dem von *Langhans* gezeichneten Bild. Bezüglich der Mitosen, die *Langhans* und *Zehbe* völlig vermißt haben, möchten wir die Beobachtung *Wegelins* bestätigen, der spärlich Mitosen nachweisen konnte. Wir fanden vereinzelte Teilungsfiguren besonders in den schnell gewachsenen Metastasen. Auch von *Langhans* schon erwähnte „kleine, dunkle, meist zackige Kerne“ konnten wir hie und da auffinden. *Langhans* deutete sie als junge Ersatzzellen. Nicht auffindbar waren dagegen von *Wegelin* beschriebene „unregelmäßig gelappte Riesenkerne und mehrkernige Zellen“, auch nicht in den besonders tollikulisierten oder schmalsträngigen Geschwulstabschnitten, die *Wegelin* als Fundorte anführte.

Das relativ jugendliche Alter wie die ziemlich schnelle Geschwulstentstehung fallen etwas aus dem Rahmen der sonstigen Beobachtungen heraus. Den Fällen von *Langhans*, *Kocher* und *Wegelin* zufolge bevorzugt die wuchernde Struma das höhere Alter. Die meisten Fälle gehörten dem 6. Dezenium an. Die übrigen verteilen sich in absteigender Zahl auf das 5., 4. und 7. Jahrzehnt. Nur der Fall von *Wolff* betraf einen 17jährigen, der Fall *Wissmer* einen 13jährigen Jungen. Die Zugehörigkeit des letzteren zur wuchernden Struma ist nach *Wegelin* jedoch fraglich. Ob in dem vorliegenden Fall den über Jahre gehenden Röntgenserienbestrahlungen, die wegen der Hiluslymphknotentuberkulose verabfolgt worden waren, eine provozierende Wirkung im Sinne einer schnelleren Tumorentwicklung zuzuschreiben ist, sei dahingestellt. Immerhin sind einige Punkte hier zu berücksichtigen. Nach *Langhans* ist die wuchernde Struma von Läppchen oder Läppchenanlagen abzuleiten, die auf der fetalen Stufe vor der Ausbildung der Drüsenbläschen stehengeblieben sind und sich später aus unbekannten Ursachen weiter entwickeln. *Bircher* hat nichtmetastasierende wuchernde Strumen auch bei Jugendlichen häufig nachgewiesen und deren starke Rezidivneigung betont. 30 seiner 35 Fälle rezidierten innerhalb von 3 Jahren. *Doepfner* hat ferner bei solchen wuchernden Strumen des jugendlichen Alters öfter Einbruch der Geschwulst in Kapsel und Gefäße beobachtet, ohne daß es zu Metastasierung gekommen war. Es scheint also für das Angehen der Metastasen eine ungünstige Konstitution, ein gewisses Altern des Organismus, eine gewisse mangelhafte Abwehrreaktion den verschleppten Tumorzellen gegenüber Voraussetzung zu sein. Im Hinblick auf diese Beobachtungen liegt die Vermutung nahe, bei der erst 30jährigen Patientin den tuberkulösen Infekt und die multiplen therapeutischen Röntgendosen für eine Herabsetzung des Abwehrvermögens verantwortlich

zu machen, was das Angehen der Metastasen begünstigte. Vielleicht wäre sonst die Pat. erst Jahre später den Metastasen erlegen, wie die Mehrzahl der wuchernden Strumen des Schrifttums.

2. Fall. 50jähr. Mann. Kurze Zeit nach Aufnahme in die Klinik Tod. Anamnestisch und klinisch kein Anhalt für Schilddrüsenerkrankungen.

Sektion. Im rechten Schilddrüsenlappen kleinfautgroßer kugeligter Knoten, nach abwärts bis zum Sternum reichend. Oberer Luftröhrenabschnitt durch den Tumor komprimiert und eingeeengt. Knoten in ganzer Ausdehnung mit der Trachealwand verwachsen, sonst ziemlich scharf gegen die Umgebung abgegrenzt. Knotenzentrum fibrös umgewandelt. Von dort aus strahlen fächerartig Bindegewebszüge



Abb. 9. Zentrum der Struma. Größerer Knoten von typischem Bau. Fibröses Zentrum. Radiär geordnete, zum Teil follikulisierte Epithelfelder. Photo. Vergr. 75fach.

zur Kapsel hin aus, welche größere und kleinere, ziemlich feste, graurote, teilweise etwas gelbliche Knoten einschließen. Geschwulsteinbruch in Gefäße oder Lymphknoten makroskopisch nicht nachweisbar. Sonstige Metastasen nicht auffindbar. Linker Schilddrüsenlappen relativ klein und von gehöriger Struktur.

Mikroskopisch erweist sich das Geschwulstzentrum als sehr kernarmes, hyalines Bindegewebe, das in fingerförmigen Fortsätzen nach der Peripherie hin ausstrahlt. Dem fibrösen Zentrum schließt sich zunächst in lockeren soliden Strängen und kleinen unregelmäßig begrenzten, zum Teil follikulisierten Läppchen das eigentliche Geschwulstparenchym an. Die kleinfollikulär differenzierten Abschnitte weisen kubische Epithelien und gleichmäßige Kerne auf und sind durch Capillaren und zarte Stromafasern getrennt. Kolloid fehlt. In den mittleren Geschwulstabschnitten Parenchym in größere Knötchen aufgeteilt, von denen jedes ein kleines fibröses Zentrum besitzt. Solide und ohne Stromabeteiligung follikelartig gelochte Stränge oder strangförmig hintereinander gruppierte polygonale Epithelfelder sind hier vielfach ausgesprochen fächerförmig radiär zum Zentrum geordnet (Abb. 9). Das

die epithelialen Formationen trennende Stroma besteht nur aus Capillaren und zarten Bindegewebsfasern. Zell-, Protoplasma- und Kernstruktur entspricht jener bei der wuchernden Struma. Mitosen fehlen. In den tracheanahen Abschnitten überwiegen follikulär differenzierte Abschnitte. Zwar finden sich ab und zu ein polygonales Epithelfeld und kleine trabeculäre Abschnitte, die in partiell follikulisierte Gebiete übergehen, doch herrschen Bilder vor, die an klein- und mittel-follikulär differenzierte, parenchymatöse Strumen erinnern. Auffällig ist die im gleichen Blickfeld stark wechselnde Follikelgröße. Abschnittsweise liegen auch Gruppen großer, mit blassem Kolloid gefüllter Bläschen vor. Während die Epithelien im allgemeinen kubische Gestalt besitzen, ist in den großfollikulär differenzierten Abschnitten die Zellform auch vielfach hochzylindrisch und das Protoplasma ist leicht eosinophil granuliert. Stellenweise sind auch schlauchförmige

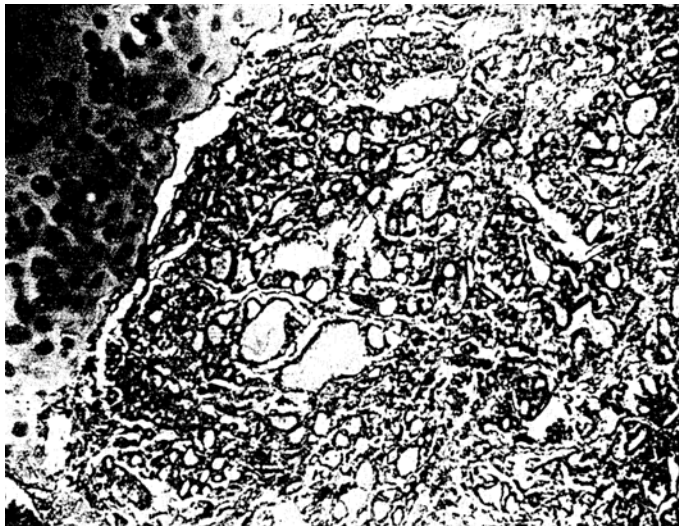


Abb. 10. Intralaryngealer Strumateil. Weitgehend follikulisiert. Arrosion des Trachealknorpels. Photo. Vergr. 80fach.

Wucherungen anzutreffen, zum Teil mit Bildung echter Papillen, die zylindrisches Epithel tragen. Der oberste Trachealknorpel ist im untersten Abschnitt sowohl an seiner Innen- wie an seiner Außenseite von Geschwulstgewebe unmittelbar begrenzt und unregelmäßig, teils oberflächlich, teils in Form tiefer, zackiger Lacunen angelegt. Bei Serienschnitten findet man mehrere Stellen, an denen die Schilddrüsenwucherungen den Trachealknorpel in ganzer Breite zerstört haben und sich vor der Lumenseite des Knorpels in der Submucosa der Luftröhre flächenhaft polsterförmig ausbreiten (Abb. 10). Die Struktur der Geschwulstmassen ist hier die gleiche wie hinter dem Knorpel. Meist finden sich größere und kleinere, mit kubischem Epithel ausgekleidete, leere oder mit kaum gefärbtem Kolloid gefüllte Follikel. Dazwischen liegt hie und da ein schmaler solider Epithelstrang. Die Geschwulstwucherungen reichen stellenweise unmittelbar bis unter das intakte Schleimhautepithel. Meist sind ihnen jedoch zum Teil atrophische und von rund-zelligen Infiltrationen umgebene Gruppen der gemischten Drüsen vorgelagert.

Diagnose. Wuchernde Struma des rechten Schilddrüsenlappens mit partieller Zerstörung des obersten Trachealknorpels und Einbruch der Geschwulst in die

Submucosa der Luftröhre. Kompression und Verdrängung der Trachea nach links (*Laennecsche Lebercirrhose* usw.).

Bringt man alle Befunde auf einen Nenner, so handelt es sich um eine etwas atypische wuchernde Struma (*Langhans*), die ohne Einbruch in Gefäße und ohne Metastasen zu setzen, möglicherweise infolge von vornherein fester Fixation an der Trachealwand, nach der Submucosa der Luftröhre im Bereich des oberen Trachealknorpels durchgewuchert ist. Als einziges Zeichen der Malignität findet sich eine Arrosion des Knorpelringes, die stellenweise bis zur Kontinuitätstrennung führt. Wie Serien-schnitte zeigen, erfolgt zunächst durch die Geschwulstwucherung eine Aufspaltung des Perichondriums und dann ein Weiterwuchern zwischen Perichondrium und Knorpel auf Kosten des Knorpels unter Bildung lacunenartiger Knorpeldefekte. Eigenartig und von besonderem Interesse ist die weitgehende Follikelbildung gerade in den Geschwulstabschnitten der Durchbruchstelle, so daß die Untersuchung der prä- und intratrachealen Geschwulstabschnitte allein nicht gestattet, die Diagnose „wuchernde Struma“ zu stellen, sondern eher an eine kleinfollikuläre Struma denken läßt.

Dieser Befund gewinnt Bedeutung für alle jenen Fälle von intralaryngotrachealer Struma, die lediglich auf Grund von Operationsmaterial diagnostiziert wurden. Ohne Kenntnis des Haupttumors wäre in unserem Fall aus den intratrachealen Tumorabschnitten die Diagnose „wuchernde Struma“ kaum gestellt worden. Es sind deshalb alle Fälle der sog. Struma intralaryngotracealis, bei welchen nicht gleichzeitig eine gründliche Untersuchung des Haupttumors vorgenommen werden konnte, bzw. die nicht autopsisch kontrolliert wurden, mit Vorsicht zu beurteilen. Besonders auch deshalb, weil durch operativ gewonnenes Material im allgemeinen das Verhalten der Geschwulst zum Knorpel nicht festzustellen sein wird.

Differentialdiagnostisch sprechen gegen die Diagnose „Struma intralaryngotrachealis“ zweifellos das destruierende Wachstum der Geschwulst und die Struktur des Haupttumors; gegen die Diagnose „Carcinom“ sind das Fehlen von Atypien, insbesondere von Mitosen, und die weitgehende organoide Ausreifung der Geschwulst anzuführen.

Das Besondere dieses Falles liegt einmal in der Andeutung von Schlauch- und Papillenbildung die bei Geschwülsten dieser Art recht selten beobachtet worden ist (*Hueck, Zehbe, Wolff, Wegelin*), zum anderen darin, daß die Geschwulst ohne sonstige Metastasen zu setzen, destruierend in die Trachealwand eingebrochen ist. Wie *Wegelin* wiederholt hervorgehoben hat, wird dieses Verhalten bei wuchernden Strumen relativ selten, und im allgemeinen erst in vorgerückten Stadien beobachtet. Während Einbruch in die Blutbahn und Metastasen frühzeitiger und häufiger bei Geschwulstträgern des vorgerückten Alters vorhanden zu sein pflegen.

Innerhalb der Geschwulst fanden sich allerdings einige thrombosierte, zum Teil verkalkte Gefäße, in welchen Geschwulstgewebe nicht mehr differenzierbar war. Es ist fraglich, ob nicht ein früherer Einbruch von Geschwulstzapfen die Ursache der verkalkenden Thrombose der Gefäße war. Die Thrombose könnte ihrerseits eine Geschwulstmetastasierung verhindert haben.

3. Fall. 56jähr. Mann. Klinische Daten fehlen. Operation unter der Annahme eines fraglichen Schilddrüsenepithelioms. Resektion eines faustgroßen Tumors; auf dem Durchschnitt dreischichtiger Tumoraufbau. Eine schmale, aus kolloidreichem Schilddrüsengewebe bestehende, sich an dem einen Pol etwas verbreiternde Schicht entspricht der Kapselzone. Nach innen hin schließt sich ein etwa walnußgroßer, aus braunen, markigen, weichen Gewebsmassen bestehender Bezirk an, der unscharf in das übrige harte, gelblichweiße Gewebe übergeht. In letzterem mehrere linsens- bis kirschkerngroße, markig-bräunliche Tumoren eingelagert.

Mikroskopisch. Struktur: Der große braune Tumorknoten besteht aus 2- bis 4-zelligen Epithelbalken, die zum Teil anastomosieren und nur durch sinusoidale Capillaren voneinander getrennt sind. Daneben rundliche, an Querschnitten dieser Stränge erinnernde, 1—2 Zelllagen dicke Epithelformationen, deren Stroma ebenfalls nur von sinusoiden Capillaren gebildet wird. Epithelien kubisch, rundlich-polygonal, Zellgrenzen schlecht oder oft nicht feststellbar. Protoplasma dicht, stark dunkel färbbar und fein granuliert. Kerne rundlich-ovoid, ziemlich groß, mit feinem Chromatinnetz und meist deutlichen Kernkörperchen. In den Strängen und besonders in den rundlichen Parenchymformationen hie und da eine von einem Kranz kubischer Zellen umgebene und mit blassem Kolloid gefüllte Follikelbildung. In den Randabschnitten des Knotens Bezirke mit einzelligen Epithelbändern von unsauberer Struktur. Zellen und Kerne zeigen hier starke Größen- und Formunterschiede. Protoplasma gröber gekörnelt. Zahlreich sind atypische Zellen mit grotesken, eckigen, chromatinreichen Kernen. Nach der Peripherie zu werden die Zellen immer kleiner und liegen schließlich als zeilenförmig hintereinander gereichte kleine Epithelien zwischen den inneren Bindegewebslamellen der fibrös verdickten Kapselzone. Hier auch stellenweise dichte Rundzellinfiltrate und kleine Blutungen. Rundzellen meist besonders dort, wo breite Züge unsauber strukturierten Tumorgewebes das verdickte Gewebe der Knotenperipherie in radiärer Richtung destruiierend durchbrechen. Dem Hauptknoten benachbarte kleinere Knoten zeigen im Prinzip die gleiche Parenchymstruktur, unterscheiden sich jedoch durch sehr weitgehende Follikulisation. Follikel mit blassem Kolloid gefüllt und von großen, kubischen, radiär gestellten Zellen umgeben, oder zeigen unregelmäßige lachenförmige Gestaltung. Im Tumorgewebe noch vorhandene kleinere parenchymatöse Knoten lassen zum Teil eine fast rein medulläre Lagerung der Epithelien erkennen, die hier rundlich-polygonale Form und recht wechselnde Größe besitzen. Stroma ist in diesen Abschnitten nicht nachweisbar. Nach dem Schilddrüseninnern zu spalten sich besonders von der Peripherie des Hauptknotens, wie schon oben für die Kapselzone beschrieben wurde, mehr und mehr sich verjüngende Zellsäulen ab, begleitet von reichlichen rundzelligen Infiltrationen, lösen sich in Einzelzellen auf und kommen zwischen die Maschen eines dichten, derbfaserigen, fibrösen Bindegewebes zu liegen. Diese Zone geht dann über in einen ähnlich aufgebauten, jedoch mehr zartfaserigen, etwa apfelgroßen Geschwulstknoten. Die hier vorhandenen Zellen zeigen eckige, zipfelige, stark polymorphe Formen und vielgestaltige, atypische, zum Teil groteske Kerne (Abb. 11). Eine Unterscheidung von Geschwulstzelle und Stromazelle ist schwierig, doch finden sich spärlich sichere schmale Fibrocytenkerne. Reichlich sind Riesenzellen mit chromatinreichen Riesenkernen eingestreut. Vielfach trifft man Mitosen. Die Zellen sind oft nicht scharf abgrenzbar, sondern hängen unter sich durch die zipfeligen, protoplasmatischen Fortsätze zusammen. Der ganze Aufbau erinnert hier an ein polymorphzelliges, etwas faserreiches Sarkom. Ein besonderer Reichtum an argentophilen Fasern ist in diesen

Abschnitten jedoch nicht nachweisbar, was zwar nicht gegen, aber auch nicht gerade für Sarkomgewebe spricht. Wichtiger ist, daß innerhalb dieser zell- und faserreichen Abschnitte reichlich kleine unregelmäßige Gruppen und alveoläre Nester syncytial zusammenhängender Zellen von eindeutig epithelialem Charakter eingestreut liegen, innerhalb deren eine Zwischensubstanz nicht vorhanden ist. Die in dem Geschwulstabschnitt vorhandenen Gefäße sind sämtlich mit polymorphzelligem Geschwulstgewebe ausgefüllt. Die Wandschichten der Gefäße sind vielfach so stark mit Geschwulstzellen durchsetzt, daß nur die Elasticafärbung die Erkennung der Gefäßwand gestattet. Das Stroma wird nach dem Knoteninnern gröber und bildet ein derbbalkiges Maschenwerk. Das Zentrum ist fibrös umgewandelt. — Das sonstige,

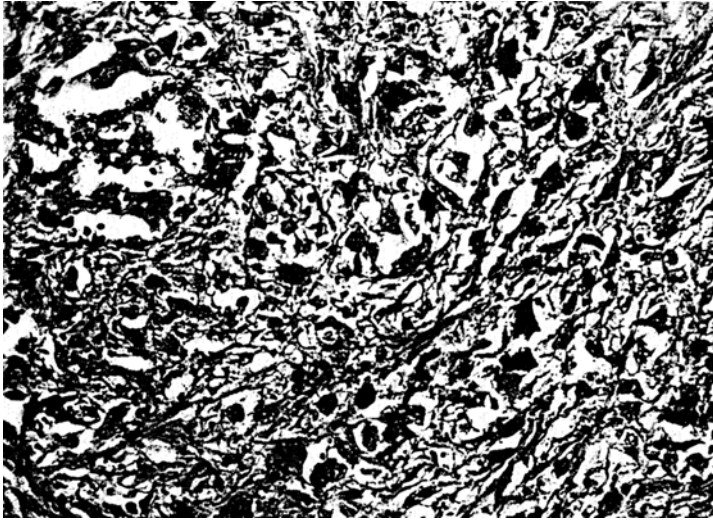


Abb. 11. Wuchernde Struma Fall 3. Geschwulstzentrum. Seirrhusartiger, pseudo-sarkomatöser Geschwulstabschnitt. Links oben rundliches syncytiales Geschwulstzellnest. Photo. Vergr. 165fach. v. Gieson.

zwischen den Knoten gelegene Schilddrüsengewebe ist nur stellenweise völlig normal. Vielfach ist es komprimiert und zeigt hier Gruppen kleiner atrophischer Follikel zwischen reichlich fibrösen Bindegewebszügen eingelagert. Andere ausgedehnte, zum Teil knotig gruppierte Abschnitte lassen eine Umwandlung im Sinne einer Kolloidstruma erkennen.

Die Grundlage des Geschwulstgewebes bildet im vorliegenden Fall also ein etwa kastaniengroßer Parenchymballen, der strukturell ein Mittelding zwischen trabeculärem Adenom und wuchernder Struma darstellt. An der Peripherie Zell- und Kernatypie, Einbruch in Gefäße und durch Rundzellinfiltration markiertes infiltratives Wachstum. Die Umgebung des Knotens stellt in etwa Apfelgröße ein an Bindegewebsfasern und an stark polymorphen atypischen Zellen reiches festes Geschwulstgewebe dar. Nur die genaue Analyse der Übergangszonen und die Tatsache, daß gleichzeitig unregelmäßige Nester syncytialer atypischer Epithelien vorhanden sind, gestatten, die lockeren atypischen, mitosen-

reichen, meist zipfelig deformierten Zellen als epitheliale Elemente zu differenzieren. Greift man das Wesentliche des Falles heraus, so handelt es sich also um eine krebsig entartete wuchernde Struma mit rein medullären und ausgedehnten scirrhösen Geschwulstpartien. Der Schwerpunkt der Beurteilung liegt in der Deutung dieser letzteren Abschnitte, die bei Betrachtung nur einzelner Blickfelder zunächst an ein polymorphzelliges Sarkom denken lassen und den Obduzenten (Dr. *Reinhardt* †) veranlaßten, das Ganze als Carcinomsarkom aufzufassen.

Die genaue Untersuchung der Übergangszonen läßt jedoch keinen Zweifel aufkommen, daß die Geschwulst mit einem Sarkom nichts zu tun hat.

Was die ursprüngliche Deutung des vorliegenden Falles als Carcinomsarkom anlangt, so drängt sich unmittelbar der Vergleich mit 2 Beobachtungen aus dem Schrifttum auf. *Schupisser* hat bei einer 78jährigen Frau eine typische wuchernde Struma mit Entwicklung eines großzelligen Sarkoms mit Riesenzellen und Stroma beschrieben. Eine besonders überraschende Ähnlichkeit mit angeführtem Fall besitzt jedoch der von *Zöllner* mitgeteilte: 57jährige Mann. Faustgroße Geschwulst. Tumorpheripherie besteht aus Parenchymstruktur, die der wuchernden Struma und dem trabeculären Adenom zugehören. An einer Stelle ist das Gewebe carcinomatös umgewandelt. „Gegen das Zentrum der Geschwulst zu folgt diesen Bezirken ein Gewebe, das durch einen zunehmenden Reichtum an hyaliner Stützsubstanz ausgezeichnet ist. Dieses schließt nebst Blutgefäßen schmale epitheliale Strangreste und Epithelinseln ein, entsprechend dem in hyalinisierten Kropfknoten gewohnten Bild. Daneben aber auch Züge von spindeligen Elementen mit pyknotischen Kernen und oft in allmählichem Übergang zu diesen größere Spindelzellen mit unregelmäßigen Kernen, auch mit Teilungsfiguren. Solche Befunde sind auswärts vom nekrotischen Zentrum gegen die epithelialen Randgebiete in der hyalinen Zone zu erheben.“ „Mannigfache Beziehung beider Gewebe findet sich in der breiten Übergangszone zwischen sarkomatösem zentralen und epithelialen peripheren Abschnitt.“

Wie man sieht, liegen fast haargenau die gleichen Befunde wie in unserem Fall vor. Auch die beigegebene Abbildung ließe sich mit Leichtigkeit aus unserem Tumor anfertigen. Dicht gelagerte, längliche zipfelige Zellhaufen, die scheinbar bindegewebige Elemente darstellen, und zellarme Abschnitte mit länglich-zipfelig deformierten, von hyaliner Substanz förmlich eingekapselten Zellen finden sich auch bei uns. Nur die Deutung ist eine andere. Nach *Zöllner* müssen die in dem bindegewebigen Zentrum vorhandenen Zelltypen sarkomatös gedeutet werden. Auf nähere Differenzierung der fraglichen Abschnitte ist *Zöllner* in seiner Arbeit jedoch nicht eingegangen. Wir deuten in unserem Fall die verwilderten Zellabschnitte als durch den zentralen Vernarbungsprozeß provozierte Atypien, die im ganzen einen scirrhösen Charakter tragen.

Wuchernde Strumen. Übersicht.

Kurz im Zusammenhang betrachtet handelt es sich bei den 3 Fällen um wuchernde Strumen, die bei einer Frau von 32 und bei 2 Männern von 50 und 56 Jahren beobachtet wurden. Zwei davon wurden zufällig entdeckt. Der erste im Verlauf von Röntgenkontrollaufnahmen der Lungen wegen früherer Tuberkulose durch Auftreten von Lungenmetastasen, der zweite zufällig bei der Sektion. Der 3. Fall ist als Carcinom operiert worden.

Der 1. Fall ist ausgezeichnet durch relativ jungendliches Alter, durch die hochgradige Metastasierung und durch das Einwuchern in die innere und äußere Kehlkopfmuskulatur.

Der 2. fällt durch destruierendes Wachstum und intratracheale Geschwulstentwicklung auf, wobei der Durchbruch unter Arrosion und Destruktion des obersten Trachealknorpels erfolgte. Der intratracheale Anteil zeigt weitgehende Follikulisation, so daß aus der Struktur des intralaryngealen Knotens der Ursprung aus einer wuchernden Struma nicht abzulesen ist.

Der 3. Fall ist strukturell uneinheitlich, Abschnitte großzellig-trabeculärer und follikulisierten, einer wuchernden Struma entsprechender Partien wechseln ab mit medullär-carcinomatösen Bezirken. Bunter wird das Bild durch besonders im Zentrum gelegene verwilderte, scirrhus-carcinomatöse Wucherungen, die einem polymorphzelligen Sarkom weitgehend ähneln. Infolge des multiplen Geschwulsteinbrüches auch in größere Gefäße sind Metastasen sehr wahrscheinlich, konnten jedoch autopsisch nicht kontrolliert werden.

Follikuläre metastasierende Adenome.

Außer den von *Wegelin* vermerkten metastasierenden Kolloidstrumen sind seither einige weitere veröffentlicht worden. So berichten *Butters* über 4, *Froboese* über 2 Fälle, *Thorek*, *Urban*, *Slanina*, *Borchert*, *Lino* und *Salsano*, *Breitner*, *Palecek*, *Cords* und *Eigel*, *Biancheri*, *Shimada* und *Seckbach* über je einen Fall. Es handelt sich bei den Fällen im großen und ganzen um Mitteilung der Befunde.

Wir hatten Gelegenheit, 3 dieser ziemlich seltenen Fälle zu untersuchen.

Fall 1. Eine 84jährige Frau hat im Bereich der rechten Clavicula einen Tumor, der als Metastase aufgefaßt wird. Primärtumor nicht nachweisbar. Röntgenologisch im Mediastinum keine Tumoren. Ohne sichere Anhaltspunkte wird die Möglichkeit eines primären Schilddrüsenkarzinoms erörtert. 14 Tage vor dem Tode mäßige Trachealstenose.

Obduktion. Schädelsektion nicht möglich. Rechter Schilddrüsenlappen klein-hühnereigroß, mittelfest, zeigt mittelgroße, braungelbliche und mäßig kolloidhaltige Läppchen. Linker Lappen hühnereigroß mit unterhalb der Mitte gelegenen, walnußgroßen rundlichen prominenten Knoten. Dieser zeigt an der Vorderfläche, im Zentrum und an der Peripherie Kalkablagerung. An der Knotenbasis kompaktes Gewebe, das ohne deutliche Grenze in das Schilddrüsenparenchym übergeht. In der Umgebung der Schilddrüse makroskopisch keine Tumorfunktion.

Über der rechten Clavicula ein rundlich-ovaler hühnereigroßer Tumorknoten, der etwa 2½ Querfinger hinter dem Sternoclaviculargelenk seinen Anfang nimmt, auf der Clavicula fest sitzt und den Knoten infiltrierend zerstört. Von der Haut ist der Knoten ziemlich schwer abschälbar. Die Schnittfläche zeigt ein festes, blutreiches, graubräunliches Gewebe, das in der Mitte noch Knochengewebsreste aufweist. Der Tumor ähnelt makroskopisch stark dem im linken Schilddrüsenlappen.

In der 9. Rippe rechts, 12 cm von der Wirbelsäule entfernt, pflaumengroße Geschwulstmetastase, deren makroskopischer Bau obigen Geschwulstknoten entspricht.

In beiden Lungen multiple, meist subpleural gelegene, stecknadelkopf- bis fast erbsgroße, runde, feste, graurötliche Tumorknoten. Pleura pulmonalis von multiplen erbsengroßen Knötchen besetzt. Pleura costalis o. B.

Lymphknoten, Wirbelsäule und Femur frei von Metastasen.

Mikroskopisch. Schlüsselbeintumor: Geschwulstgewebe aus meist kleinen und kleinsten, vereinzelt etwa normal großen Follikeln zusammengesetzt, deren Gestalt meist gleichmäßig rund, deren Epithelien kubisch sind. In fast allen größeren Follikeln eosinophiles Kolloid. Follikel durch meist schmale Stromastreifen und Capillaren getrennt. Ohne besondere Begrenzung sind zwischen diese klar follikulär differenzierten Abschnitte große Bezirke schlauchförmiger Bildungen und solide,

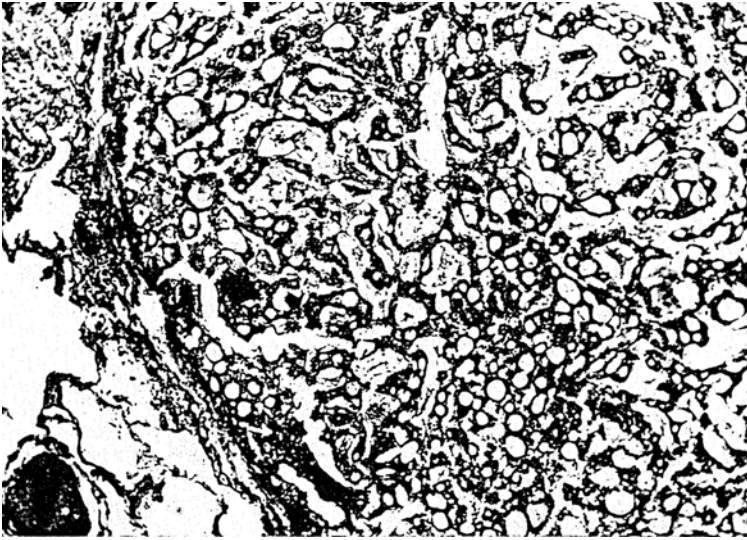


Abb. 12. Lungenmetastase vom Bau eines typischen kleinfollikulären Adenomes der Schilddrüse. Photo. Vergr. 60fach. H. E.

meist zweizellige Epithelstränge eingelagert, welche ab und zu Follikelbildungen aufweisen, und dadurch ein angedeutet perlschnurartiges Aussehen erhalten.

Ferner sind kleine Gruppen solider polygonaler Epithelfelder vorhanden, die zum Teil eine angedeutete Follikulisation erkennen lassen. Das Wachstum der Geschwulst ist expansiv und infiltrativ. Auch ist Einbruch von Geschwulstgewebe in kleine Venen nachweisbar.

Lunge: Die größeren, vorwiegend expansiv sich entwickelnden Knoten der Lunge zeigen einen Aufbau aus kleinen bis mittelgroßen Follikeln, die zum Teil durch schmale solide Zellstränge verbunden, perlschnurartige Bilder ergeben (Abb. 12). Vielfach liegen sie isoliert, von zartem Stroma umgeben oder durch prall gefüllte sinusoide Capillaren getrennt. Stellenweise auch schlauchförmige Bildungen. Follikelepithel platt bis kubisch. Kerne relativ groß, rund, regelmäßig, zum Teil etwas pyknotisch, eckig. Nur in einzelnen Follikeln gut gefärbtes eosinophiles Kolloid.

In kleineren Knoten Follikel vielfach kaum entwickelt. Parenchymstruktur hier trabeculär und tubulär. Stroma nur als Capillaren. Kerne in den trabeculären Abschnitten etwas polymorph, ab und zu auch besonders groß und chomatinreich, doch auch hier weder besondere Zell- und Kernatypien, noch Mitosen. Die Schläuche

und soliden Epithelstränge durchbrechen stellenweise in radiärer Richtung das kapselartig verdichtete komprimierte Lungengewebe. Wachstum in der Hauptsache jedoch expansiv.

Zusammenfassung. Bei einer 84jährigen Frau fand sich ein partiell verkalktes kleinfollikuläres Adenom im linken Schilddrüsenlappen, welches das umgebende Schilddrüsen Gewebe infiltrativ durchsetzt und zu multiplen Metastasen in beiden Lungen und in der Pleura pulmonalis, zu Metastasen in der rechten Clavicula und in der rechten 9. Rippe geführt hat. Sämtliche Metastasen sind hämatogen bedingt.

Mikroskopisch zeigten sich vorwiegend kleinfollikulär differenzierte Geschwulstabschnitte mit nur partieller und geringer Kolloidbildung. In den Lungen fanden sich auch vielfach tubuläre und trabeculäre Formationen. Die Metastasen entwickelten sich vorwiegend expansiv, die trabeculären und tubulären Abschnitte zeigten auch infiltratives Wachstum. Stärkere Zell- und Kernatypien sowie Mitosen fehlten. Klinisch waren funktionelle Störungen, die an eine Schilddrüsenerkrankung hätten denken lassen, nicht vorhanden.

Fall 2, bereits von *Reinhardt* 1917 auf der med. Gesellschaft zu Leipzig vorgestellt, soll nur kurz angeführt werden. Einzelheiten siehe Diss. *Tegeler* 1917.

Es handelt sich um einen 37jährigen Mann mit Struma adenomatosa metastatica, die einige Besonderheiten bot. Die Entwicklung des eigroßen Primärtumors im Mittellappen ließ sich etwa 9 Jahre zurückverfolgen. Nach etwa 7 Jahren traten die ersten Symptome von seiten der Lungen auf, die zunächst als tuberkulösbedingt aufgefaßt wurden, allem Anschein nach jedoch auf die Lungenmetastasen zurückzuführen waren. Erst 1 $\frac{1}{4}$ Jahr später kamen Symptome von seiten der Knochenmetastasen hinzu. Auffällig ist die hochgradige Metastasierung. Es fanden sich Metastasen in beiden Schilddrüsenlappen, in sämtlichen Lymphknoten des Brust- raumes, in beiden Lungen in der Dura, multiple Metastasen im Knochen system, und zwar in den Rippen, im rechten Sitz- und Schambein und im Schädeldach. Merkwürdig ist die weitgehende Ausreifung der Geschwulstmetastasen.

Primärtumor und Metastasen zeigen völlig das Bild einer gewöhnlichen Kolloidstruma. Dazu kommt die reichliche Bildung eines funktionstüchtigen Kolloids in sämtlichen Metastasen, das die Ursache eines basedowähnlichen klinischen Syndroms war. Andererseits geht die Malignität der Geschwulst eindeutig aus dem Einbruch in die Blutbahn, aus den zahlreichen Metastasen und aus dem infiltrativen Wachstum hervor, das sich besonders durch Tumoreinbruch in die Geschwulstknottenkapsel zeigt und sich vor allem an den Lungenmetastasen durch Infiltration der jenseits der Geschwulstkapsel gelegenen Alveolarsepten manifestiert. Dabei sind es besonders weniger differenzierte, schlauchförmige Epithelformationen, die zum infiltrierenden Wachstum neigen.

Fall 3. Einer 56jährigen Frau wurde 4 Jahre vor dem Tode rechts eine kleinfollikuläre Kolloidstruma entfernt. 2 Wochen vor dem Ableben Aufnahme in die Klinik wegen hochgradiger Dyspnoe. *Klinische Diagnose:* Mediastinaltumor. Lymphosarkom?

Sektion. Linker Schilddrüsenlappen o. B. Rechts 11 cm lange und 6 cm breite Geschwulst, aus mehreren pflaumen- bis hühnereigroßen, markigen, teils blassen bis rötlichen, zum Teil gelb gefleckten Knoten bestehend. Vom unteren medialen Geschwulstabschnitt zieht ein kleinhühnereigroßer Teil zur rechten vorderen Tracheaseite. Der Primärtumor setzt sich im Bereich der oberen Thoraxapertur nach rechts oben außen und hinten in einen faustgroßen Tumor fort, der den rechten

Oberlappen hochgradig komprimiert. Von der Vorderseite zieht ferner eine doppel-fingerdicke Geschwulstmasse abwärts in das vordere Mediastinum und geht hier in eine kopfgroße, der Herzbeutelbasis aufgelagerte Geschwulst über, die sich beider-seits weit in den Pleuraraum vorwölbt und vor der Wirbelsäule ausdehnt. Links senkt sich der Tumor bis vor den linken Hauptbronchus nach abwärts, dabei den linken Oberlappen stark verdrängend. Im hinteren Mediastinum reichen die Wucherungen rechts bis 9 cm unter die Bifurkation. Oberfläche der mediastinalen Geschwulstmasse grobknollig und glatt. Parenchymfarbe weißlich-blaß, rötlich, bräunlich und gelb. Vereinzelt in den Knoten stecknadelkopf- bis haselnußgroße, mit braunem Kolloid gefüllte Cysten. Isolierte paratracheale Lymphknoten nicht mehr nachweisbar. Die Tatsache, daß die Mehrzahl der Lymphknoten durch Geschwulstgewebe substituiert ist, geht besonders daraus hervor, daß sich an Stelle der Bifurkationslymphknoten ein von anthrakotischen Schwielenngewebsstraßen durchzogenes, knotiges Geschwulstgewebe vorfindet. An einer Stelle liegt zudem mitten im Geschwulstgewebe ein peripher verkalkter, zentral verkreideter, gut erbsgroßer, etwas unregelmäßig runder Herd, der seine Entstehung wohl einem alten tuberkulösen Prozeß verdankt.

Herzbeutelbasis mit der mediastinalen Geschwulst verwachsen. Der vorderen Perikardwand sitzt in der Mitte ein erbsgroßes Tumorknötchen auf. Herz unter Kompression beider Vorhöfe nach unten verdrängt. Sonstige innere Organe und Knochensystem frei von Metastasen.

Mikroskopisch. Große Geschwulstbezirke sind aus meist kleinen, mäßig polymorphen Bläschen mit regelmäßigem kubischen Epithel zusammengesetzt. Kolloid meist blaß. In kleineren Geschwulstbezirken große Follikel, die regelmäßiges, oft jedoch niedrigzylindrisches Epithel besitzen und reichlich, zum Teil kräftig gefärbtes Kolloid enthalten. In anderen Abschnitten mit stärker polymorphen, mittelgroßen Follikeln und niedrigzylindrischem, stellenweise auch mehrschichtigen Epithel beobachtet man ins Lumen sich einstülpende Epithelknospen und papilläre Wucherungen, die ihrerseits wieder Follikelbildung ohne Stromabeteiligung zeigen. Den makroskopisch markigen Abschnitten der Geschwulst entsprechen solide, rein zellige, unregelmäßig sich verlaufende Abschnitte, deren Randpartien unscharf in polygonale Epithelfelder aufgeteilt sind, die nach Art einer wuchernden Struma stark follikulisiert sind.

Die Geschwulstwucherungen, die vom Haupttumor nach den Wucherungen im Mediastinum hinleiten, sind klein- bis winzigfollikulär differenziert und kolloidarm. In anderen Abschnitten mit etwas unsauber winzigfollikulärer Struktur liegen auch an umschriebenen Stellen schlauchförmige Epithelformationen vor. Andere Abschnitte wieder sind von enorm reichlich Kolloid durchtränkt. Glockenförmig eröffnete Follikel und schmale Epithelleisten schwimmen hier in großen Kolloidlachen. Die intrathorakalen Tumoren zeigen neben regelmäßigen kleinfollikulären und stellenweise ebenfalls stark polymorphen, leeren oder kolloidgefüllten Follikel auch Wucherungen, die an solide, teils siebartig gelochte Parenchymstrukturen der wuchernden Struma anklingen. Außerdem liegen hier noch winzige solide, gleichmäßig zellig medulläre, unscharf sich verlierende Abschnitte vor. Ganz winzige Follikel sind auch hier stellenweise angedeutet, doch wird die Gleichförmigkeit des Aufbaues einer wuchernden Struma vermißt. Das Ganze macht einen ungeordneten Eindruck und erinnert an umschriebenen Stellen bei flüchtiger Betrachtung etwas an das medulläre Carcinom. Mitosen sind jedoch nirgends nachweisbar. Auch die Kernform ist überall regelmäßig. Nur trifft man in den soliden Gebieten einzelne etwas größere Kerne und ganz vereinzelt auch chromatinreiche Riesenerne. Geschwulstwachstum vorwiegend expansiv, weniger infiltrativ. Kapsel der Tumorknoten fleckweise von Geschwulstgewebe in soliden und kleinfollikulär differenzierten Zapfen und Strängen durchsetzt. Kein Einbruch in Gefäße.

Der Tumorknoten auf dem Perikard stellt sich mikroskopisch als großfollikulär differenzierte, kolloidarme Metastase dar. Da Lymphknoten im Mediastinum nicht mehr nachweisbar sind, dürfte es sich bei den Geschwulstknoten wohl zum Teil um lymphogene Metastasen handeln. Dafür sprechen auch die an den Bifurkationslymphknoten zu erhebenden Befunde. Hier liegt mikroskopisch nur noch ein fibröses, von Kohlepigment durchsetztes, fast kernloses Gewebe vor, dem an einer Seite ein dürrtiger Rest lymphatischen Gewebes kappenförmig aufsitzt, welcher von follikulisierten Epithelsträngen infiltriert wird.

Zusammenfassung. Bei einer 53jährigen Frau war 3 Jahre vor dem Tode eine rechtsseitige kleinfollikuläre Kolloidstruma operativ entfernt worden. Ein Jahr vor dem Tode trat zunehmende Atemnot auf. Der Tod erfolgte unter den Zeichen eines Mediastinaltumors. Klinische Diagnose: Lymphosarkom.

Die Sektion zeigte einen Rezidivtumor der rechten Schilddrüse mit hochgradiger Tumorf infiltration des Mediastinum, Substitution der Bifurkationslymphknoten durch Geschwulstgewebe und kleiner Metastase auf dem Perikard.

Mikroskopisch fanden sich vorwiegend kleinfollikuläre Geschwulstwachstumsarten mit Partien, die an die wuchernde Struma erinnerten, sowie winzige, rein medulläre Abschnitte. Geschwulsteinbruch in Gefäße konnte nicht nachgewiesen werden. Auch sind die Tumoren im allgemeinen gut abgekapselt. Die Kapsel wird allerdings stellenweise vom Geschwulstgewebe infiltriert. In der Hauptsache erfolgt die Geschwulstentwicklung per continuitatem und, wie aus dem Befund an den Bifurkationslymphknoten hervorgeht, lymphogen. Dafür spricht auch die Metastase auf dem Herzbeutel. Besondere Zell- und Kernatypien sowie Mitosen werden vermißt, auch in den medullären Geschwulstabschnitten. Die ziemlich reichliche Kolloidbildung im Tumorgewebe ist möglicherweise ein Grund mit, daß klinische Erscheinungen, die an eine funktionelle Störung der Schilddrüse hätten denken lassen, nicht aufgetreten waren. Allerdings fand sich auch der linke Schilddrüsenlappen makroskopisch und histologisch nicht krankhaft verändert.

Metastasierende Adenome. Übersicht.

Überblickt man das Wesentliche der drei metastasierenden Kolloidstrumen, so zeigt sich, daß die Geschwulstträger im allgemeinen im vorgerückten Alter stehen. Dies trifft besonders für die beiden Frauen im Alter von 53 und 84 Jahren zu. Beim 3. Fall handelt es sich um einen 37jährigen Mann.

Die Geschwulstentwicklung erstreckt sich in allen Fällen über viele Jahre. In 2 Fällen war Jahre vorher eine Strumektomie ausgeführt worden, die verdächtige Symptome nicht ergeben hatte. Im 3. Fall führte die Probeexzision aus einem zunächst, als kalter Absceß gedeuteten Rippentumor zur Diagnose „metastasierende Kolloidstruma“, woraufhin der seit 8 Jahren bestehende Mittellappen operativ entfernt wurde. Dabei fand sich eine mit Tumorgewebe gefüllte Vene.

Sitz des Primärtumors war einmal der rechte, einmal der linke und einmal der Mittellappen.

Die Ausbreitung der Geschwulst erfolgte in einem Fall ausschließlich hämatogen, in einem Fall vorwiegend per continuitatem und lymphogen, im 2. Falle lympho- und hämatogen. Beide Fälle mit hämatogener Metastasierung zeigen Metastasen in den Lungen und im Skeletsystem. In 2 Fällen war eine Schädelsektion leider nicht durchführbar gewesen. Für Metastasen lagen hierbei keine Anhaltspunkte vor.

Die morphologisch weitgehendste Ausreifung einerseits und ausgedehnteste Metastasierung andererseits, gepaart mit basedowoidem klinischen Syndrom fand sich bei dem jüngsten Geschwulstträger. Hervorzuheben ist hierbei die in der Mehrzahl bedeutende Größe und der starke Kolloidreichtum der Follikel.

In einem Fall handelt es sich um vorwiegend kleinfollikuläre adenomatösen (Abb. 12), zum Teil angedeutet trabeculären Geschwulstaufbau.

Das bunteste Bild bietet die vorwiegend expansiv und lymphogen entwickelte Struma mit kleinfollikulären, großfollikulären sowie der wuchernden Struma zugehörigen Gewebsstrukturen. Mikroskopisch kleine umschriebene solide Zellager zeigen sogar Anklänge an das medulläre Carcinom.

Das Vorliegen von Parenchymformationen der wuchernden Struma deutet zweifellos auf eine besondere Wucherungstendenz des Gewebes hin, ohne daß man, wie die genaue Analyse der Zellstruktur zeigt, berechtigt wäre, von Krebs zu sprechen.

Beachtlich ist, daß in den Lungenmetastasen der betreffenden Fälle auch trabeculäre und tubuläre Formationen vorliegen, die zu infiltrativem Wachstum neigen. Auffällig bleibt, wie schon von anderen hervorgehoben wurde, daß die Lungenmetastasen, von welchen in manchen Fällen wahrscheinlich ist, daß sie älter sind als die Mehrzahl der Metastasen im Skeletsystem, viel bescheidenere Größe zeigen als letztere. Sicherlich besteht eine besondere Affinität des Schilddrüsengewebes zum Knochenmark. Schon *Eiselsberg*, *Kocher* und *Payr* haben dies bei Transplantationen von Schilddrüsensubstanz ins Knochenmark zur therapeutischen Beeinflussung thyreogener Idiotie in Rechnung gesetzt. Auch die Transplantationsversuche von *Bredt* sind wieder ein Beweis für die besonders hohe reaktive Vitalität normalen Schilddrüsengewebes, die man wohl bei geschwulstmäßig verändertem Schilddrüsenparenchym noch als gesteigert zu betrachten hat.

Papillom.

Vorgeschichte. 39jährige Frau kam sterbend ins Krankenhaus. Klinische Diagnose: Apoplexie bei Lues. Die Schilddrüse betreffende Symptome nicht erwähnt.

Sektion. Schilddrüse vergrößert. Jeder Lappen über hühnereigroß, von mehreren erbs- bis walnußgroßen kugeligen und ovoiden Knoten durchsetzt, die über die Oberfläche stark vorspringen und die Kapsel hauchdünn ausziehen. Geschwulstgewebe graurot, zentral weich und sehr feucht. Übrige Schilddrüsenabschnitte bräunlichrot und blutreich.

Mikroskopisch zeigen die einzelnen Knoten etwas verschiedene Struktur. Es finden sich knotige parenchymatöse Wucherungen, die aus dicht aneinandergelagerten, meist winzigen Follikeln aufgebaut sind. Die radiär gruppierten, übernormal großen, teils kubischen, meist aber niedrig-zylindrischen Epithelien sind so eng gelagert, daß ein Lumen nicht vorhanden ist. Kolloid fehlt. Die Follikel werden nur durch zartestes Stroma oder Capillaren getrennt. Die hie und da eingestreuten

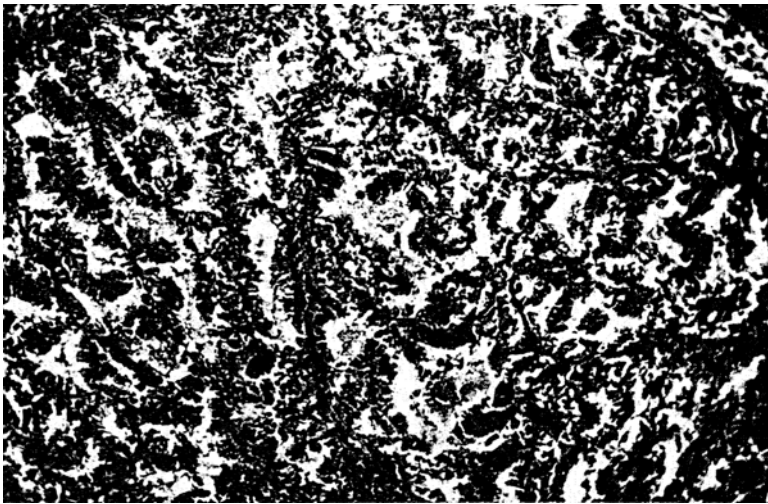


Abb. 13. Papillom der Schilddrüse. Zierliche Papillen, die cystische Räume füllen. Epithelien hochzylindrisch. Nur ganz spärlich blasses Kolloid. Photo. Vergr. 95fach. H. E.

etwas größeren Follikel zeigen zylindrische, eosinophil gekörnelt Epithelien und angedeutet flach-papillär ins Lumen vorspringende hochzylindrische Epithelleisten. In einigen dieser Follikel ist eosinophiles Kolloid vorhanden.

Andere Knoten von etwa 2 cm Durchmesser sind ausschließlich aus adenopapillären Wucherungen zusammengesetzt. Weite, durch Papillenbildung unregelmäßig deformierte, epitheliale Schlauchbildungen sind von schmalem, hochzylindrischen, eosinophil gekörnelt Epithel ausgekleidet. Kolloid nur in einigen wenigen dieser Schläuche. Die Hauptmasse dieser Knoten baut sich jedoch aus etwas zierlicheren adenopapillären Formationen auf. Größere deformierte, etwas schwierig abgrenzbare Bläschen werden hier mehr oder weniger ausgefüllt durch echte, teils einfache, teils verzweigte, teils breitbasig, meist aber schmal gestielte Papillen (Abb. 13). Das Epithel der papillenträgenden Bläschen ist selten kubisch, meist niedrigzylindrisch, das der Papillen hochzylindrisch und schmal, ihr Protoplasma eosinophil gekörnelt. Kerne länglich, schmal-oval, infolge starken Chromatingehaltes meist sehr dunkel und zu dichten Kernbändern aneinandergelagert. Kernlagerung meist basal, vielfach jedoch auch nach dem freien Pol zu. Das Papillenstroma besteht meist nur aus einer dünnen Capillare, selten jedoch aus zarten Bindegewebsfasern. In stark verästelten Papillen ist es stellenweise breiter und zeigt Follikel

eingelagert, die mit niedrigem Epithel ausgekleidet sind. Kolloid fehlt in diesen papillär differenzierten Abschnitten fast völlig. Nur ab und zu liegt etwas wabiges, farbloses Sekret vor, in dem einige Zellen schwimmen. Das Wachstum der eben beschriebenen Knoten ist ein vorwiegend expansives. Die Schilddrüsenkapsel ist jedoch in dem Bereich, wo sie die Knoten überzieht und von diesen stark nach außen gespannt wird, hochgradig verdünnt, so daß sich hier mikroskopisch stellenweise nur noch einige zarte Bindegewebsfasern finden. Nach dem Schilddrüseninnern hin mehrere Stellen, an welchen das Geschwulstparenchym in schmalen Strängen in das komprimierte Schilddrüsengewebe einwächst. Weiterhin finden sich noch weniger scharf begrenzte, fast rein zellig aufgebaute Herde, die nur durch Capillaren und zarteste Bindegewebsfasern undeutlich in winzige, solide Alveolen aufgeteilt werden. Die Zellen sind hier etwa kubisch und unscharf gegeneinander abgegrenzt. Ihr Protoplasma ist ziemlich hell und leicht eosinophil färbbar. Die Kerngrößen schwanken. Die besonders kleinen Kerne sind infolge starken Chromatinreichtums sehr dunkel gefärbt. Es scheint sich hier um pyknotische Veränderungen zu handeln, da gleichzeitig eine gewisse Deformierung vorliegt und das Chromatin scheinbar zu einer kompakten Masse verklumpt ist. In diese hellen Zellager eingebettet liegen dunklere, solide, zellige Herde, die durch Capillaren oder zarte Bindegewebsfasern in etwas gröbere polygonale Stränge aufgeteilt werden. Die dunklere Färbung dieser Abschnitte wird verursacht durch größere Kerne, die gleichmäßig runde Form und gleiche Größe besitzen und außerdem dichter gelagert sind als die Kerne der Umgebung. Eine Follikelbildung ist in diesen Formationen nicht vorhanden.

Die soliden Abschnitte gehen in unscharfer Begrenzung in das die einzelnen Knoten umgebende Schilddrüsengewebe über. Letzteres zeigt gleichfalls erhebliche Strukturabweichungen von der Norm. Das Ganze macht einen ungeordneten Eindruck. Die follikuläre Differenzierung ist undeutlich ausgeprägt. Völlig intakte Follikel sind nur wenige vorhanden. Neben sehr kleinen finden sich besonders große, welche auch hier Bildung flachpapillärer hochzylindrischer Epithelleisten erkennen lassen, im Gegensatz zu den oben beschriebenen Abschnitten jedoch reichlich gut gefärbtes Kolloid enthalten. Im Papillenstroma sind auch hier oft mehrere kolloidhaltige kleine Follikel mit niedrigem Epithel entwickelt. In anderen Follikeln sehr starke Epitheldesquamation, oder der Follikelraum ist durch eine syncytiale Epithelmasse ausgefüllt. Vielfach liegen besonders im Bereich der Peripherie der oben beschriebenen parenchymatösen Knoten solide epitheliale Gebiete vor, die sich durch sehr ungleich große Zellen und polymorphe Kerne auszeichnen. Besonders oft auffällig große Kerne und reichlich Riesenerne. Mitosen nicht nachweisbar. Diese Abschnitte werden regellos durch einige breite Stromabalken durchquert, die mehr oder weniger parallelen Verlauf zur Oberfläche der größeren adenopapillären Knoten aufweisen. Im Stroma auch einige kleine Rundzellhäufchen. Inmitten dieses eigentlichen Schilddrüsengewebes sind nun wiederum scharf begrenzte kleine rundliche parenchymatöse Knötchen eingelagert, die im Vergleich zum umgebenden Gewebe viel klarer aufgebaut sind, und kleinfollikuläre, trabeculäre oder angedeutet papilläre Struktur erkennen lassen. Es handelt sich hier wohl um Ableger der größeren Knoten, die strukturell nur ein früheres Entwicklungsstadium darstellen.

Die makroskopisch unverdächtigen regionären Lymphknoten sind histologisch leider nicht untersucht worden. Es könnte ja trotz Kleinheit der Lymphknoten eine Metastasierung vorgelegen haben, wie dies in gleicher Form bei einem der unten aufgeführten papillären Zylinderzellkrebsen der Fall war.

Diagnose. Solides papilläres Adenom und kleinfollikuläre parenchymatöse Adenome der Schilddrüse.

Da Wesentliche des Falles besteht im Auftreten von dreierlei verschieden strukturierten Geschwulstknoten. Neben solidpapillär aufgebauten finden sich gleichmäßig kleinfollikuläre parenchymatöse Knoten und drittens solide, nur teilweise und undeutlich winzigfollikulär differenzierte Geschwulstbezirke.

Der Fall besitzt eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Fall *Spaar* von *Langhans*. Auch dort lagen papillomatöse Abschnitte und solide epitheliale Wucherungen vor, die jedoch klarer im Sinne einer wuchernden Struma ausgeprägt waren. In unserem Fall ist das Bild infolge fehlender Follikulisation der in der dritten Knotengattung vorhandenen Epithelfelder nicht so typisch. Mit wuchernder Struma kombinierte Papillome haben bereits *Zehbe*, *Wißner-Kowarsky*, *Hueck*, *Wegelin* und *Wölfler-Smolér* beobachtet.

Viel Gemeinsames hat unser Fall mit dem 4. Fall *Wegelins* insofern, als dort auch papilläre Wucherungen mit kleinfollikulären Abschnitten vorlagen.

Verschiedene Merkmale sprechen dafür, den Tumor mehr den malignen als den gutartigen Papillomen zuzurechnen, wenn auch das relativ jugendliche Alter der Geschwulstträgerin die Entwicklung sinnfälliger Metastasen noch verhindert zu haben scheint. Zunächst fehlt eine Kolloidbildung in den Geschwulstknoten so gut wie völlig. Dazu kommt die Neigung der Geschwulst zur Perforation der Schilddrüsenkapsel, die Andeutung infiltrativen Wachstums im Schilddrüsenparenchym, und die Bildung kleiner Metastasen im eigentlichen Schilddrüsenparenchym, die auf Grund analoger Beobachtungen von *Wegelin* als hämatogen bedingt aufzufassen sind. Auch die unregelmäßig und nur stellenweise etwas scharfer begrenzten soliden parenchymatösen Wucherungen, die doch weitgehend an solide Stränge der wuchernden Struma erinnern, gehören hierher.

Solide Abschnitte, Zell- und Kernpolymorphie innerhalb des die Geschwulstknoten umgebenden Schilddrüsenparenchym sind wohl als sekundäre Veränderung zu deuten, die bedingt ist, durch die starke Expansion der Geschwulstknoten und die damit verbundene Kompression des umgebenden Gewebes. Beachtlich ist jedoch die auch in dem Schilddrüsenparenchym vorhandene Neigung zu flachpapillären Wucherungen.

Die letzte zusammenfassende Darstellung papillärer Schilddrüseneschwülste stammt von *Moritz* und *Bayleß*. Unter 102 sind 28 eigene und 74 aus der Literatur gesammelte. Sie stellen folgende Untergruppen auf:

- a) Nicht maligne papilläre Cystadenome 27,
- b) nicht maligne solide papilläre Adenome 17,
- c) papilläre Cystadenocarcinome mit Lymphknotenmetastasen 35,
- d) maligne papilläre Adenome mit Einbruch in Kapsel und Blutbahn und reg. Lymphknotenmetastasen 19,
- e) papilläre Carcinome ohne Metastasen 4.

Seither ist noch von *Kriegelstein*, *Fossel*, *Soekarjo*, *Dunhill* und *Mulvihill* über papilläre Schilddrüseneschwülste berichtet worden. Mit Ausnahme der Fälle von

Fossel (papilläre seitliche Halszyste) und *Soekarjo* (Cystadenoma papilliferum Thyreoidae) handelte es sich um papilläre Krebse, von welchen auch wir zwei zu verzeichnen haben. Auffallend ist, daß die bei uns als selten zu bezeichnenden papillären Geschwülste der Schilddrüse in Amerika ziemlich häufig beobachtet wurden. Kürzlich wieder haben *Hugh* und *Neil* vom operativ-klinischen Standpunkt aus über 314 maligne Tumoren der Schilddrüse berichtet, worunter sich 74 papilläre Adenocystome fanden.

Teratom im Bereich der Schilddrüsenanlage.

Es handelt sich um einen 22 Wochen alten männlichen Feten von 30 cm Scheitel-fersen- und 19 cm Scheitelsteißlänge. Die Haut ist gerötet und mäßig stark maceriert. Hals in ganzer Ausdehnung stark verdickt. Haut nach vorn stark kropfartig vorgewölbt, über der Geschwulst aber gut verschieblich.

Sektion. Am Hals eine querovale $2\frac{1}{2}$ cm lange und 3 cm breite und tiefe Geschwulst, nach oben bis zum Mundboden, nach unten bis zur Thoraxapertur reichend. Schilddrüse makroskopisch nicht erkennbar. Kehlkopf etwas nach links oben, Trachea und Oesophagus stark nach hinten abgedrängt und komprimiert. Tumor zum Teil kapselartig begrenzt. Er besteht aus einem grauen bis graugelblichen, mäßig festen Gewebe, welches kleine Spalträume und in den vorderen Abschnitten vereinzelte, zum Teil mit einer kolloidähnlichen Masse gefüllte Cysten enthält.

Mikroskopisch ist die Geschwulst von einer etwas ungleich breiten, zell- und faserreichen bindegewebigen Kapsel umschlossen, die an ihrer Außenseite reich an Capillaren ist. Von dieser Kapsel aus zieht ein ebenfalls derbes, etwa 1 mm breites, zellreiches, bindegewebiges Septum quer durch die Geschwulst, diese in zwei etwas ungleiche Hälften teilend. Im Bereich der hinteren oberen, dem Kehlkopf benachbarten Geschwulstabschnitte liegt der Kapsel außen kappenförmig komprimiertes Schilddrüsengewebe auf, welches, wie vergleichsweise Untersuchungen an gleichaltrigen Feten zeigen, eine etwa dem Alter entsprechende Differenzierung des Parenchyms in kolloidlleere winzige Bläschen aufweist. Nach hinten unten zu verliert sich das Schilddrüsengewebe in Form strangförmiger Bläschengruppen zwischen die aufgespaltete Geschwulstkapsel und ist auch innerhalb der hinteren Abschnitte des eigentlichen Geschwulstgewebes in Form kleiner zersprengter Reste nachweisbar. Am unteren Pol der Schilddrüsenanlage liegen außerhalb der Geschwulstkapsel 2 Epithelkörperchen.

Das eigentliche Geschwulstgewebe baut sich aus mesodermalen, ekto- und entodermalen Elementen auf. Von ersteren findet sich vorwiegend ein spindelzelliges, kern- und faserreiches, stellenweise ein mehr retikuläres, lockeres und faserarmes Bindegewebe. In dieses eingebettet liegen reichlich größere und kleinere rundliche Knorpelinseln, welche in ihrer Struktur hyalinem, embryonalen Knorpel entsprechen (Abb. 14). Faserknorpel, Knochen, Schleimgewebe, Muskulatur und Fettgewebe sind in der Geschwulst nicht nachweisbar.

An Elementen ektodermaler Herkunft, welche mengenmäßig den Hauptteil der Geschwulst ausmachen, liegen verschiedene morphologische Strukturen vor. Am meisten in die Augen fallend sind rundliche, dicht beisammen liegende, sehr kernreiche Epithelrosetten (Abb. 14). Zellgrenzen sind an diesen nur stellenweise deutlich, und zwar ist abschnittsweise das Lumen durch hochzylindrische Zellen begrenzt. In der Hauptsache sind Zellgrenzen jedoch nicht bestimmbar. Die Epithelrosetten zeigen etwa folgenden Aufbau. Das spaltförmige, rundliche oder ovale, leere Lumen wird meist von einem homogenen, kernfreien Protoplasmasaum begrenzt. Nach außen folgt ein dichter Kernwall, der an der Peripherie unscharf in ein blasses, lockeres, kernärmeres Gewebe übergeht, das ebenfalls Zellgrenzen nicht abzutrennen gestattet, sondern aus einer zartfaserig strukturierten, protoplasmatischen Grundsubstanz besteht, die von spärlichen Capillaren durchzogen ist.

Je nach Dichte der Lagerung dieser Epithelrosetten entstehen etwas wechselnde Bilder.

Der Struktur nach finden sich verschiedene Kerntypen. Im Bereich des Kernwalles liegen in der Hauptsache rundlich-ovoide bläschenförmige Kerne vor, die



Abb. 14. Teratom. Links Cyste mit zweireihigem Epithel. Dicht daneben Knorpelinseln. Rechts Rosetten primitiven Hirngewebes. Unten links atypische Plexusanlage. Photo Vergr. 42fach. H. E.



Abb. 15. Atypische Plexusanlagen. Photo. Vergr. 50fach. v. Hieson.

nur ein sehr zartes Chromatingerüst und ab und zu ein Kernkörperchen aufweisen. An der Peripherie des Kernmantels und im Zwischengewebe liegen noch andere Kernformen. Erstens Lymphocytenkernen ähnelnde, kleine runde, dichte, dunkel

färbbare, zweitens länglich-wurstförmige, chromatinreiche, zum Teil leicht gekrümmt und an den Enden abgerundet oder von angedeutet spindelförmiger Form, drittens spärlich dreieckige, birnförmige, chromatinreiche Typen mit einem stummelförmig ausgezogenen Protoplasmafortsatz.

Vergleichsweise erinnern die rundkernigen Formen an Medulloplasten, „indifferente Zellen“ *Schapers* und Gliazellen primitiven Hirngewebes, die zweite Art läßt an Spongioblasten und Ependymzellen denken, die dritte Gruppe an Neuroblasten. — Gliafasern sind mit Spezialfärbemethoden (*Holzer*) nicht nachweisbar, wohl deshalb, weil solche bei dem vorliegenden Entwicklungsstadium noch nicht differenziert sind. Andererseits sind, wie *van Gieson*- und Azan-Färbung beweisen, die zarten Fasern nicht bindegewebiger Natur. Es handelt sich deshalb dem Aufbau und dem färberischen Verhalten nach bei diesen Strukturen um primitives Hirngewebe. Darin bestärkt uns auch die Analyse anderer Abschnitte, welche zur Annahme primitiver Plexusanlagen führt. Im Zusammenhang mit obigem Hirngewebe gewahrt man zierlich verflochtene, polypös verzweigte, zarte Epithelguirlanden, die vielfach in weite, teils von primitivem Hirngewebe umsäumte cystische Räume ragen und diese stellenweise fast völlig ausfüllen (Abb. 15). Das Stroma dieser Gebilde besteht lediglich aus einer zarten blutgefüllten Capillare und einigen zarten Bindegewebsfasern, die besonders bei Azanfärbung schön darstellbar sind. Die Epitheldecke wird aus einer einreihigen Schicht regelmäßiger kubischer Zellen gebildet, deren Kerne oft am freien Pol der Zellen liegen. Innerhalb dieser Formationen gewahrt man ferner cystische Räume, die sich durch besondere Dicke der sie begrenzenden Epithelschicht auszeichnen und dadurch auffallen, daß die vielschichtigen Epithelbänder pilzförmig gefaltet ins Lumen eingestülpt sind. Das Stroma dieser Papillen ist sehr zart. Es handelt sich hier wohl zum Teil auch um atypische Plexusanlagen, jedoch mit Übergängen zu atypisch gefalteten Epithelleisten primitiven Hirngewebes.

In einigen Cysten ist die Epithelwand stellenweise dicht mit einem körnigen, dunkelbraunen Farbstoff beladen, der sich bei Differenzierung als Melaninpigment erweist. Einzelne pigmentbeladene Zellen liegen in diesem Bereich auch im lockeren subepithelialen Gewebe. Es ist möglich, daß hier Bauelemente mißgebildeter Augenanlagen vorliegen (Abb. 16).

An entodermalen Abkömmlingen liegen in der Geschwulst ziemlich gleichmäßig runde Cysten vor, die mit regelmäßigem, ein- und zweischichtigen, annähernd



Abb. 16. Primitives Hirngewebe. Untere Hälfte der Cystenwand zeigt tiefschwarz melaninpigmentiertes Epithel. Bauelemente primitiver Augenanlagen? Photo. Vergr. 42fach. Silbernitrat-Karmin.

kubischen Epithel ausgekleidet sind. An einschichtig ausgekleideten Cysten ist stellenweise eine starke Abplattung der Epithelien wahrzunehmen. Stellenweise ist das Epithelband der Cysten leicht gewellt oder gering flachpapillär gefaltet. Die Lumina der Cysten sind leer. Ebenfalls als entodermale Differenzierungsprodukte zu deuten sind Schläuche, die mit einschichtigem, einreihigen Zylinderepithel ausgekleidet sind und eine deutliche Basalmembran erkennen lassen. Hier liegen wohl primitive Darm- bzw. Bronchialanlagen vor. In der Nachbarschaft der Knorpelinseln sind ferner typisch aufgebaute Schleimdrüsen nachzuweisen und ferner eine kleine Gruppe einer engtubulösen Drüsenanlage mit kubischem bis niedrigzylindrischen Epithel. Auch finden sich einige runde, zum Teil rhombisch deformierte, von regelmäßigem kubischen eosinophilen Epithel umrandete, follikelartige Gebilde, die mit einer eosinophilen homogenen, kolloidartigen Masse gefüllt sind.

Zusammenfassung. Bei einer 22 Wochen alten männlichen Frühgeburt findet sich im Bereich der Schilddrüsenanlage ein bindegewebig abgekapseltes Teratom von gut Walnußgröße. Schilddrüsen Gewebe liegt der Tumorrückwand, durch die Faserkapsel unvollkommen getrennt, schalenförmig komprimiert an und ist in zersprengten Resten auch innerhalb der hinteren Randabschnitte des Geschwulstgewebes nachweisbar. Epithelkörperchen sind zwei außerhalb der Geschwulstkapsel vorhanden.

Die Geschwulst selbst ist im ganzen solide gebaut und zeigt makroskopisch nur vereinzelt kleine Cysten. Histologisch sind Differenzierungsprodukte aller 3 Keimblätter nachweisbar.

Ektodermaler Genese ist reichlich entwickeltes primitives Hirngewebe in Form primitiver Epithelrosetten, primitiver Plexusanlagen und melaninpigmentierter Epithelleisten mit Andeutung von Augenanlagen. Als Abkömmlinge des Entoderms sind Cysten, Schleimdrüsen, tubulöse Drüsen und primitive Darm- bzw. Bronchialanlagen nachweisbar. Mesodermalen Ursprungs sind hyaliner Knorpel und faserreiches Bindegewebe.

Pusch hat unter genauer Sichtung des Schrifttums bis 1935 43 Fälle von kongenitalen Teratomen der Schilddrüse sammeln können. Davon sind 15 Fälle zweifelhaft, da sie vor der mikroskopischen Ära berichtet wurden. Es bleiben nur noch 27 sichere Fälle. Meist handelt es sich um Neugeborene. Die jüngsten Mitteilungen beziehen sich auf etwa 7 Monate alte Frühgeburten. Unser Fall ist mit einem Alter von $5\frac{1}{2}$ Monaten demnach der jüngste des Schrifttums.

Der feingewebliche Aufbau dieser Tumoren ist mit geringen Varianten im ganzen gesehen überall der gleiche. In genetischer Beziehung zwingt die Buntheit der histologischen Strukturen der Geschwülste zur Annahme einer fast eiwertigen Keimanlage, die vornehmlich mit Potenzen zur Bildung organoider Strukturen, die der oberen Körperhälfte zugehören, ausgestattet ist. Im einzelnen soll jedoch in diesem Rahmen nicht auf das Für und Wider der verschiedenen Teratomtheorien eingegangen werden. Die verschiedenen Anschauungen sind bei *Staufenberg* aufgeführt, der kürzlich über ein einseitig entwickeltes Teratom, ein „Cerebroma colli cysticum“ berichtet hat.

Sarkocarcinom.

Bei der ersten Sichtung der gesammelten Fälle fanden sich drei als Carcinosarkom bezeichnete Geschwülste. Während der Bearbeitung zeigte sich, daß der eine Fall nur als Sarkom aufzufassen ist, das unter anderem auch zwischen die Stränge eines gleichzeitig vorliegenden trabeculären Adenomes eingewuchert war, wodurch besonders in den Übergangszonen Bezirke mit epithelialen Zapfen entwickelt waren, die von Sarkomgewebe umwuchert wurden. Diese Trabekelfragmente gehörten jedoch dem Adenomkomplex zu und zeigten wie dieses selbst einen völligen ruhigen Aufbau ohne Zeichen von Malignität.

Im zweiten Fall handelt es sich um eine wuchernde Struma, die im Zentrum ausgedehnter hyalin-fibröser Abschnitte zellreiche, ursprünglich sarkomatös gedutete Bezirke aufweist. Diese sind bei genauer histologischer Differenzierung jedoch als scirrhusähnlich carcinomatös entartet aufzufassen.

Nur der folgende Fall hielt der histologischen Analyse und Kritik stand.

63jähriger Mann, bemerkt seit 6 Jahren langsam sich vergrößernden Kropf. Im letzten Vierteljahr rapidcs Geschwulstwachstum, dazu Kopfschmerzen, Abmagerung und hochgradiger Luftmangel. Dem Sitz der Schilddrüse entsprechend, vorwiegend jedoch links eine von normaler Haut bedeckte, gut doppeltfaustgroße, feste Geschwulst, welche beim Schluckakt mitgeht. Bewegungen des Kopfes im Nacken schmerzhaft. Sitzende Haltung infolge starker Dyspnoe. Basedowzeichen nicht vorhanden. Halslymphknoten nicht nachweisbar vergrößert. Röntgenologisch starke Verdrängung der Luftröhre nach rechts.

Operation. Geschwulst gut von oben und seitlich herauschälbar, setzt sich nach unten substernal fort, reißt beim Herausluxieren ein. Dabei Austreten einer breigbröckligen, bräunlichen Masse. Geschwulst geht der Hauptsache nach vom linken Seitenlappen aus. Trachea fast 2 Querfinger nach rechts verschoben.

Operationspräparat. Birnförmige Geschwulst von 10:9:6 cm, von fibröser Kapsel umgeben. Am Geschwulststiel in fünfmarkstückgroßem Bezirk weiches, graugelbes Tumorgewebe. Gewebeskonsistenz mäßig fest und elastisch. Durchschnitt von graugelblicher Färbung und knolliger Beschaffenheit. Zwischen den homogenen, durch dünne Septen abgegrenzten Knoten bis haselnußgroße, hell graugelbe, blasige, feuchte Partien sowie mehrere bis kirschgroße durchblutete Herde. Am Stiel pflaumengroße Zerfallshöhle, in deren Umgebung Gewebe stellenweise stark erweicht und gelb verfärbt. Höhlenwandung von höckerigen und zottigen, mäßig festen, zum Teil bröckligen Massen gebildet.

Mikroskopisch. Geschwulstparenchym in mehrzelligen, vielfach parallelen, stellenweise anastomosierenden Strängen sowie in alveolären Nestern geordnet, die nur durch sinusoide oder an Adventitialgewebe armen Capillaren getrennt sind (Abb. 17). Das Capillarendothel zeigt vielfach recht protoplasmareiche Kerne. Parenchymzellen meist unscharf, vielfach gar nicht abgrenzbar. Ihr Protoplasma hell und durchsichtig, zum Teil ungleichmäßig fein eosinophil gekörnelt. Kerne relativ groß, rundlich bis leicht ovoid, vielfach an einer Seite stark eingedellt, blaß färbbar. Chromatinnetz zart und dürrtig. Kernkörperchen meist sehr klein, nur vereinzelt. Reichlich dunkle pyknotische Kernformen mit zahlreichen atypischen Mitosen. Kolloid nur hie und da als winzige Tropfen zwischen den Zellen. In anderen Geschwulstabschnitten wird jegliche besondere Struktur vermißt. Epitheliale Geschwulstzellen in ungeordneter medullärer Lagerung, nur hie und da von einer Capillare oder einem zarten Stromastreifen durchquert. Zellen hier polymorph, Kerne groß, oft länglich mit wechselndem Chromatingehalt, Pyknose und reichlich

atypischen Mitosen. In diesem Abschnitten auch reichlich Nekrosen. In Nachbarschaft der Gefäße mit Blutpigment beladene Zellgruppen.

Im Gegensatz zu den eben geschilderten zeigen nun große Geschwulstabschnitte einen völlig anderen Aufbau. Die epithelialen Geschwulstanteile treten mehr und mehr zurück, und das Stroma ist in Form breiter, kern- und zellreicher Straßen gewuchert. Zellen spindelig, Kerne ovoid, polymorph. Reichlich ist körnige, zum Teil fibrilläre Zwischensubstanz differenziert. Diese Befunde leiten über zu Abschnitten, in welchen ein stark verwildertes, jedoch ebenfalls an körniger, fibrillärer Zwischensubstanz reichliches Gewebe den Hauptanteil der Geschwulst ausmachen.

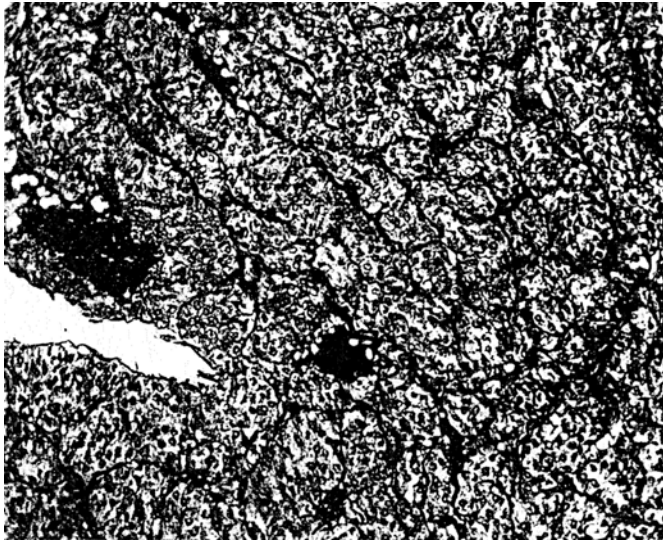


Abb. 17. Solide epitheliale, trabeculär strukturierte Geschwulstpartie. Photo. Vergr. 130fach. H. E.

Zell- und Kernpolymorphie noch stärker ausgeprägt. Reichlich atypische Mitosen. Epitheliales Geschwulstgewebe nur noch in Form rundlicher alveolärer Nester vorhanden, die vom sarkomatösen Zwischengewebe umschnürt werden (Abb. 18). In größeren Abschnitten fehlen epitheliale Elemente vollständig. Innerhalb der sarkomatösen Abschnitte, besonders perivascular, ziemlich dichte Rundzellinfiltrate.

In der dem Tumor umgebenden fibrösen Kapsel noch spärliche Reste von erhaltenem Schilddrüsengewebe. Herdförmige rundzellige Infiltrate meist dort, wo das Geschwulstgewebe in Form unregelmäßiger Nester und Straßen in das Kapselgewebe eindringt. Kolloid im Tumorgewebe verstreut als größere und kleinere Lachen, welche meist eine geordnete epitheliale Begrenzung vermissen lassen.

Die Struktur des epithelialen Grundgewebes entspricht demnach der eines ziemlich großzelligen trabeculären Adenomes, dessen Stränge lediglich von Capillaren getrennt werden. Peripher lösen sich die Stränge in rundliche Epithelballen und ungeordnete medulläre Epithelhaufen

auf. Letztere zeigen polygonale Zellform, starke Kernatypie und reichlich Mitosen. Große Abschnitte sind hier nekrotisch.

Das Stroma weist bereits innerhalb der adenomatösen Abschnitte beginnende Entartung in Form büschelförmiger und straßenförmiger Wucherungen auf. In der Peripherie der Geschwulst bildet es ein vorwiegend spindelzelliges Sarkomgewebe, das den Hauptanteil der Geschwulst in ganz ungleich große Epithelballen zerschnürt. In dem

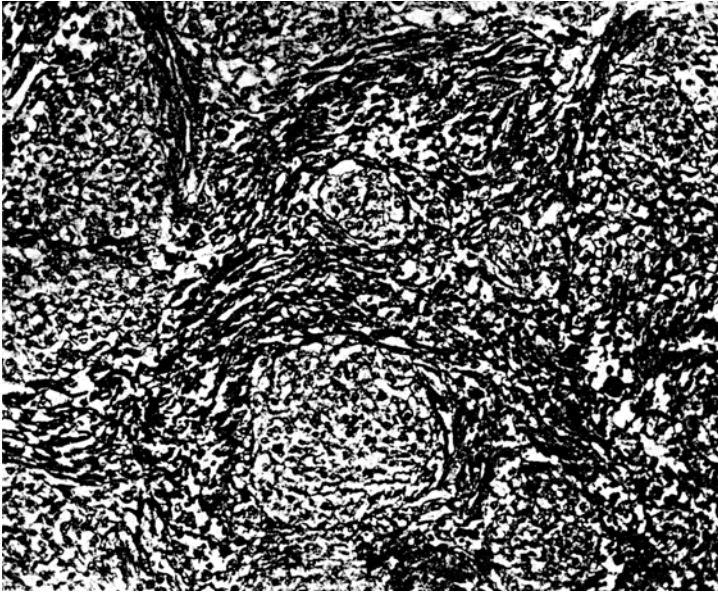


Abb. 18. Übergangszone von Carcinom zu Sarkom. Solide epitheliale Geschwulstballen, umwuchert und durchsetzt von atypischem Zell-, Kern- und mitosenreichen Zwischengewebe. Photo. Vergr. 130fach. v. Gieson.

sarkomatösen Stroma liegen ziemlich reichlich, zum Teil knötchenförmige Rundzellinfiltrate.

Zusammenfassung. Es liegt in diesem Fall ein medulläres Carcinom vor, das sich allem Anschein nach aus einem trabeculären Adenom entwickelt hat, dessen Stroma sarkomatös entartet ist. Die Geschwulst ist somit als Sarkocarcinom zu bezeichnen und als Kompositionstumor im Sinne *Robert Meyers* aufzufassen. Für die sekundäre Sarkomentwicklung sprechen Übergangsbefunde. Einmal finden sich zwischen den organoiden trabeculären Abschnitten spindelförmige, zellreiche Stromaverdickungen, denen morphologische Zeichen von Malignität fehlen, und es finden sich gleichdichte Herde mit beginnender Verwilderung, die durch besondere Zelldichte, durch Kernatypien und Mitosen markiert ist. Zweitens über-

wiegen im ganzen die epithelialen Geschwulstansteile, die auch allein nekrotischen Zerfall zeigen. Die Ausreifung des Sarkomgewebes geht ferner relativ weit insofern als stellenweise körnige und fibrilläre Zwischensubstanz differenziert ist.

Es sind im Schrifttum seit *Wegelin's* Zusammenfassung Carcinosarkome der Schilddrüse von *Dal Pozzo*, *Rolando*, *Oestertlin*, *Kuntschik*, *Kamnicker*, *Zöllner*, *Kassel* und *Hauser* in Einzelfällen mitgeteilt worden. Auf den Fall *Zöllners* mußte bei den wuchernden Strumen kurz eingegangen werden.

Sarkome.

Im vorliegenden Sektionsgut finden sich 6 Sarkome. Bezüglich der Verteilung auf das Geschlecht der Geschwulstträger ist in unserem Material auffällig, daß die Frauen mit 5:1 erheblich überwiegen. *Ottmeyer* hat ähnliches beobachtet. Unter 4 Schilddrüsen Sarkomen waren 3mal das weibliche und nur einmal das männliche Geschlecht vertreten. *Nußbaum* berichtet von 3 Sarkomen, die Frauen betrafen. *Erhardt* gibt in seiner Statistik nur ein Verhältnis von 59 Frauen zu 40 Männern an. *Wegelin* findet bei 58 Sarkomen nur 27 Frauen, also sogar ein geringes Überwiegen des männlichen Geschlechtes. *Kassel* hat aus dem Schrifttum bis 1932 für Frauen und Männer ein Verhältnis der Sarkome von 84/59 zusammengestellt, woraus hervorgeht, daß Frauen mehr zu Sarkomen neigen als Männer.

Das Alter der Geschwulstträger liegt zwischen 58 und 69 Jahren. Wie auch aus zahlenmäßig größerem Material anderer Untersucher hervorgeht, bevorzugt das Sarkom der Schilddrüse das höhere Alter.

In Wachstum und klinischem Bild verhalten sich die Sarkome durchaus ähnlich dem Krebs der Schilddrüse. In 4 Fällen fand sich eine Geschwulstentwicklung am Hals innerhalb von 2—4 Monaten. Nur bei 2 Kranken war der Hals schon seit Jahren dick, nahm aber auch hier innerhalb weniger Monate vor dem Tode plötzlich an Dicke zu. Es handelt sich hier wohl um primäre parenchymatöse Veränderungen, bei welchen es sekundär zu sarkomatöser Entartung des Stroma gekommen ist.

Bei 4 Patienten wurde eine Tracheotomie wegen starker Trachealstenose notwendig.

Eine Differentialdiagnose zwischen Krebs und Sarkom, wenn man von der Probeexcision absieht, gibt es klinisch nicht. Die Probeexcision führte in einem Fall zur Diagnose Sarkom. In einem zweiten Fall wurde histologisch zunächst die Diagnose: Lymphosarcoma colli gestellt. Erst die Sektion konnte die Diagnose ergänzend berichtigen.

Eine der Patientinnen wurde außerhalb operiert. Dabei stellte man die histologisch nicht kontrollierte Diagnose: Struma cystica. Bei der Autopsie fand sich ein polymorphzelliges Riesenzellsarkom.

Die Zerstörung der Schilddrüse geht beim Sarkom anscheinend weiter als beim Krebs. 4mal sind beide Lappen befallen, einmal der rechte, einmal der linke, jedoch immer mit Geschwulsteinbruch in den anderen Lappen. Auch besteht bei dem Sarkom eine größere Neigung zu ulcerösem Zerfall, so in 3 Fällen nach Tracheotomie bzw. Probeexcision und 2mal primär zentral, einmal davon mit Durchbruch in die Trachea.

Was die *histologische Struktur der Sarkome* anlangt, so handelt es sich 3mal um Spindelzellsarkome, 2mal um polymorphzellige und einmal um ein polymorphzelliges Riesenzellsarkom.

Metastasen liegen in allen 6 Fällen vor. In der Hauptsache auf die regionären Lymphknotengruppen beschränkte Metastasen sind in allen 6 Fällen vorhanden.

Lungenmetastasen wurden bei 4 Fällen beobachtet. Einmal zeigte sich eine große Tochtergeschwulst der linken Nebenniere. Bei 2 Fällen traten Metastasen in den Nieren auf. Bei einem Fall, mit massivem Geschwulsteinbruch in die Vena anonyma, fanden sich 4 große Tochterknoten im Myokard. Ein walnußgroßer Knoten saß im Septum, ein haselnußgroßer in der Rückwand des rechten Ventrikels. Beide waren ins Lumen des rechten Ventrikels durchgebrochen. Von den beiden anderen je erbsgroßen Metastasen lag eine in der Vorder- die andere in der Hinterwand des linken Ventrikels. Metastasen im linken Ventrikel sind nach den Angaben des Schrifttums sehr selten.

Geschwulsteinbruch in die Trachea war in 3 Fällen vorhanden. Makroskopisch feststellbarer Einbruch der Geschwulst in die großen Venen des Halses zeigte sich bei 2 Fällen. Mikroskopisch war ein Tumoreinbruch in Gefäße in weiteren 3 Fällen nachzuweisen, meist vergesellschaftet mit Intimasarkomatose und gefolgt von Thrombose des Gefäßes und Nekrose des zugehörigen Geschwulstabschnittes.

In keinem der Fälle konnten Knochenmetastasen aufgefunden werden. Dies scheint kein Zufall zu sein. *Hedinger* hat bei 7, *Wegelin* unter 28, *Wülfig* bei 11 und *Kamniker* unter 12 Sarkomen keine Knochenmetastasen beobachtet. Ältere Statistiken von *Müller*, *Limacher*, *Morf* und *Erhardt* zitieren ein Verhältnis der Knochenmetastasen beim Carcinom und Sarkom von ungefähr 2:1. *Wegelin* folgert daraus, „daß sich unter den Sarkommetastasen früherer Jahrzehnte viele Metastasen epithelialer Strumen befanden“. Wir können auf Grund unserer, wenn auch nur wenigen Fälle *Wegelin* durchaus beipflichten, „daß die Sarkomzellen keine besondere Neigung zur Ansiedelung im Knochenmark besitzen“.

Die Befunde von *Kassel* stehen im Schrifttum vereinzelt da. Bei 7 polymorphzelligen Sarkomen hatten alle Metastasen in Knochen gesetzt. Allerdings ist über die histologische Struktur der Sarkome außer der Diagnose im einzelnen nichts angeführt.

Bei *Hauser*, der im Heidelberger Sektionsgut u. a. 37 Sarkome zählt, davon 18 mit Metastasen, ist über Knochenmetastasen nichts angegeben.

Sonst finden sich im Schrifttum der letzten 15 Jahre im allgemeinen nur Mitteilungen von Einzelfällen. *Onufrio* berichtet über ein Sarkom in einer lateralen Struma aberrans. *Umeda* beschreibt ein Fibroosteocondrosarkom, *Nimpher* eine wuchernde Strima mit chondroblastischem Spindelzellsarkom, *Johnson* ein Fibrosarkom, *Rotter* ein Sarkom mit Cancroid, *Ambo* ein Retothelsarkom, *Gottstein* ein Rundzell- und *Rice* 5 Lymphosarkome, *Shirai* und *Becker* ein Riesenzellsarkom. Letzterer zählt im Schrifttum bis 1926 insgesamt 17 Riesenzellsarkome, die sich im allgemeinen als polymorphzellige oder spindelzellige Sarkome mit Riesenzellen darstellen. Einzelne Fälle sind ferner von *Figueiredo*, *Christianson* und *Arons* mitgeteilt worden. Die Befunde *Kamnikers* wurden oben bereits aufgeführt, und *Stiner* weist darauf hin, daß das Sarkom in der Schilddrüse relativ häufiger beobachtet wird als in anderen Organen. In der Schilddrüse ist das Verhältnis von Carcinom zu Sarkom wie 10:1, in anderen Organen wie 20:1. Wir finden in unserem Material, wie nebenbei vermerkt sei, sogar ein Verhältnis von Carcinom:Sarkom wie etwa 3:1! *Smith* berichtet über 18 Fälle von sog. „Schilddrüsensarkom“, die histologisch wie ganz unausgereifte Spindelzellwucherungen aussahen oder zum Teil Riesenzellgeschwülste darstellten. Überall fand er Übergänge der Sarkomzellen zu niedrig-kubischem Epithel. Er schließt sich deshalb der Ansicht *Ewings* an, daß die sog. Schilddrüsensarkome epitheliale Tumoren seien und bezweifelt das Vorkommen echter Thyreoideasarkome.

Was diese Schlußfolgerung anlangt, so ist gewiß zuzugeben, daß die Sarkomdiagnose unter Umständen nicht auf den ersten Blick zu stellen ist und ganz besondere Kritik erheischt. Gerade bei den viel umstrittenen Carcinosarkomen ist dies

ja zur Genüge bekannt. Andererseits muß jedoch gesagt werden, daß bei Anwendung sämtlicher üblicher Differenzierungsverfahren es meist doch gelingt, eine Zuordnung der Geschwülste zur epithelialen oder mesenchymalen Gruppe zu treffen. Auch deutet die Tatsache, daß ganz im Gegensatz zu den epithelialen Schilddrüesgeschwülsten die Sarkome keine Knochenmetastasen zu setzen pflegen, auf ein recht einheitliches, geradezu charakteristisches Verhalten dieser Geschwulstgruppe hin.

Carcinome.

Von den 17 beobachteten Carcinomen kamen 14 zur Sektion. Bei den restlichen 3 lagen nur operativ gewonnene Resektionspräparate vor. Der Ausgangspunkt des Primärtumors war bei 15 Fällen mit Wahrscheinlichkeit bestimmbar und zwar fand sich die Hauptgeschwulst 9mal im linken Lappen und 6mal im rechten. Größere Geschwulstknotenbildung im Mediastinum wurde in 5 von 14 Sektionen beobachtet. Einbruch in die Trachealwand war 3mal, Einbruch in den Oesophagus einmal feststellbar. 4mal wurde wegen Erstickungsgefahr eine Tracheotomie ausgeführt.

Bei den 14 Fällen, die zur Obduktion kamen, waren nur 3 frei von Metastasen. Geschwulstbleger in Lymphknoten waren bei 10 Fällen nachweisbar. Die jugularen und cervicalen zeigten sich 6mal befallen, die Lymphknoten des Mediastinums 7mal, die prävertebralen 4mal und ebenfalls 4mal die Lymphknoten des Oberbauches. Lungen und Pleurametastasen fanden sich in 9 Fällen. Lebermetastasen 4mal. Im Knochensystem wurden Metastasen 6mal nachgewiesen, davon 6mal in der Wirbelsäule und zusätzlich einmal in den Rippen und 2mal im Becken. 2mal lag auch eine per continuitatem erfolgte Zerstörung des Sternums vor. In den übrigen Organen sind Geschwulstbleger 1mal in der Niere, 1mal in der Nebenniere und 1mal im Herzen nachweisbar gewesen. Es ergibt sich demzufolge für die Metastasen etwa folgende Reihe:

1. Lymphknoten	10	} von 14 =	71%
2. Lungen und Pleura	9		64%
3. Knochen	6		43%
4. Leber	4		27%
5. Niere, Nebenniere, Herz	je 1		je 7%

Mikroskopisch fanden sich das medulläre Carcinom 10mal, 3mal von ausgesprochen polymorphzelligem Charakter, das Carcinoma simplex 2mal, 2 adenopapilläre Zylinderkrebse, ein kleinfollikulär-medulläres Carcinom und ein Scirrhus. Von dem kleinfollikulär-medullären Krebs abgesehen sind noch 2 der Fälle Mischformen und zwar teils medulläres, teils Adenocarcinom. Ferner lag ein teils medulläres, teils adenopapilläres Carcinom vor, dessen Lymphknotenmetastasen rein großzellig medullären, dessen Lungenmetastasen adenopapillären Aufbau zeigten, letztere mit Bildung kolloidhaltiger intrapapillärer Follikel.

In 13 der Fälle waren reichlich fibröse und hyaline Abschnitte nachzuweisen, in 9 Fällen ausgedehnte Nekrosen des Geschwulstgewebes. Bei 9 Fällen konnten am geschwulstfreien Schilddrüesengewebe, von Sekundärveränderungen abgesehen, auch Befunde am Parenchym erhoben werden im Sinne adenomatöser (5) oder kolloidstrumöser (5) Umwandlung. Dazu kommt, daß sich innerhalb der medullären Krebse oft organoide, parenchymatöse, adenomatöse Strukturen finden, die kontinuierlich in das verwilderte Carcinomgewebe übergehen. Solche an das trabeculäre Adenom erinnernden Bildungen scheinen besonders für die häufigen medullären Krebse vielfach die Geschwulstmatrix darzustellen. Daß diese Strukturen etwa besonders weit ausgereifte Produkte des im großen ganzen enorm verwilderten Carcinomes sein sollen, wie dies von einigen Autoren ernstlich diskutiert wurde, erscheint bei Durchsicht der Präparate ganz unwahrscheinlich. Es dünkt

uns umgekehrt glaubwürdiger, daß nämlich dem trabeculären Adenom besondere präcanceröse Bedeutung beikommt.

Bezüglich der Carcinomgenese können wir auf Grund der genannten Beobachtungen *Wegelin* durchaus beipflichten, daß bei fast allen Krebsen eine irgendwie krankhafte Bildung im Schilddrüsengewebe mit vorliegt oder vorgelegen hat, die für die Geschwulstentstehung mitverantwortlich zu machen ist.

Daß dies nicht rein zufällige Beobachtungen sind, beweisen auch die neueren Untersuchungen der letzten Jahre, soweit es sich um umfangreicheres Untersuchungsgut handelt (*Poll, Chmelevskij, Clute and Smith, Dunkhill, Smith-Poll-Olcott, Schreiner-Murphy, Mulvihill, Hugh and Neil*). In 85—100% konnten von diesen Autoren gleichzeitig adenomatöse Veränderungen der Schilddrüse nachgewiesen werden. Diese sind für die Entstehung der malignen Schilddrüsengeschwülste verantwortlich gemacht worden. Nur der scirröse Krebs kann sich allem Anschein nach ohne adenomatöses Vorstadium entwickeln (*Wegelin, Dunkhill, Mulvihill*).

Eine andere, eng hiermit verbundene Frage ist die nach der Feststellbarkeit des Zeitpunktes der Geschwulstentstehung. Das histologische Bild läßt völlig im Stich. Lediglich Anamnese und klinische Symptomatologie gestatten, und zwar auch nur in wenigen Fällen, gewisse Rückschlüsse zu ziehen. Aber auch hierbei ist zu bedenken, daß die Daten der Vorgeschichte und die klinische Symptomatik wohl nie mit dem Beginn der Geschwulstentstehung zusammenfallen, sondern erst dort beginnen, wo die Folgen der Raumbeengung durch den Tumor oder seine Metastasen sich bemerkbar machen. Vom Auftreten der Atemnot, des Stridors, der Dysphagie oder Recurrensparese bis zum Exitus findet sich dann allerdings nur noch eine kurze Zeitspanne, die bei 8 unserer Fälle 1—3 Monate, selten mehr als ein Jahr umfaßt. Es ist dies fast allein vom Tempo und Ort des Tumorwachstums abhängig. Ein Teil dieser Fälle wird intra vitam diagnostiziert, da die Trachealstenose eine Tracheotomie erfordert und die gegebene Operationssituation wie Verwachsungen, Ummauerung der Gefäße, schwierige Tracheotomie usw. die Diagnose gestatten oder aber die Probeexcision die exakte Diagnose erlaubt. Dies trifft auf 8 unserer Fälle zu.

Besser ist der Zeitpunkt der Geschwulstentwicklung zu bestimmen bei Fällen mit offensichtlich rapidem nach außen im Bereich der Schilddrüse sich entwickelnden Geschwulstwachstum. So zeigten von den 17 Krebsen 9 ein dem Patienten bewußt gewordenes Wachstum durch Dickerwerden des Halses. Dagegen sind das Geschwulstalter und meist auch die Diagnose intra vitam nicht annähernd festzulegen bei Fällen ohne Vergrößerung der Schilddrüse, bei Fällen ohne Syndrom der Raumbeengung, bei lange Jahre bestehenden Strumen, welche krebsig entarten und schließlich bei Fällen mit lange Jahre bestehendem Basedowsyndrom. Es sind dies im allgemeinen auch Fälle mit längerer Vorgeschichte und mit reichlichen und verstreuten Metastasen. Dies trifft etwa für 6 unserer Fälle zu.

Wenn also, wie aus zahlreichen Fällen mit Wahrscheinlichkeit hervorgeht, die krebsige Struma sich im allgemeinen durch ein rapides Wachstum verrät, so ist doch aus den klinischen Daten über den Zeitpunkt der Krebsentstehung nichts auszusagen. Die gleichen Überlegungen gelten *cum grano salis* auch für die Sarkome, Carcinosarkome und sonstigen malignen Tumoren der Schilddrüse.

Es muß an dieser Stelle nochmals kurz auf die Untersuchungsergebnisse *Birchers* und *Doepfners* hingewiesen werden sowie auf die eingangs erwähnte Tatsache, daß amerikanische Autoren maligne Schilddrüsengeschwülste bei Leuten jüngerer Altersklassen öfter finden als wir. *Bircher* berichtet über die an 35 operierten wachsenden Strumen gesammelten Beobachtungen, die vorwiegend Leute jüngerer Alters betrafen. 14 Patienten waren unter 20, nur 4 über 40 Jahre alt. 30 Fälle rezidierten innerhalb von 3 Jahren. Trotz dieser starken Rezidivneigung hält

er die wuchernde Struma für klinisch gutartig. In Anbetracht der kurzen Beobachtungszeit und bei Berücksichtigung der Tatsache, daß relativ jugendliche Geschwulstträger untersucht wurden und im übrigen Operationsmaterial vorlag, scheint die klinische Schlußfolgerung etwas gewagt. Für unsere Betrachtung folgt aus den Befunden, daß jedenfalls der Keim dieser Geschwulstgattung, die wir bei älteren Leuten als maligne zu sehen gewohnt sind, schon in jungen Jahren vorhanden ist und daß diesen Geschwülsten eine besondere Wucherungstendenz innewohnt, die, durch jugendliche Vitalität zwar gehemmt, in Form starker Rezidivneigung aber eben doch in Erscheinung tritt.

Doepfner hat 4 metastasierende Adenome, 17 gewöhnliche Adenome und 4 wuchernde Strumen auf ihr Verhalten zur Umgebung hin untersucht. Fast überall konnte er Einwuchern des Parenchyms in die Kapsel der Kropfknoten nachweisen. Bei den metastasierenden Adenomen, bei 3 wuchernden Strumen und auch bei 3 gewöhnlichen Adenomen war ferner Einbruch in Venen feststellbar. Wie sich bei einem 10jähr. Jungen zeigte, kann der Einbruch in Blutgefäße schon sehr frühzeitig erfolgen, ohne daß es zu Metastasenbildung kommt. Es zeigt dieses Verhalten also zweifellos eine besondere Wucherungstendenz an, ist aber eben nicht gleichbedeutend mit Metastasenbildung. Hierfür spielen die Verhältnisse des übrigen Organismus die ausschlaggebende Rolle. Eine bestimmte Disposition, bedingt durch „konstitutionelle Momente, humorale Faktoren, Abwehrfähigkeit der Gewebe, Ernährungsfaktoren, insbesondere Vitaminverteilung“, scheint hierfür nach *Doepfner* die Voraussetzung zu sein. Es sind also Momente die im allgemeinen, besonders im höheren Alter, ungünstigere Bilanzen ergeben werden als in jungen Jahren. Es ist demnach der Nachweis einzelner histologischer Zeichen von Malignität nicht unbedingt gleichbedeutend mit klinischer Malignität. Andererseits folgt aus den Beobachtungen, daß histologische Zeichen von Malignität in einem Schilddrüsenadenom schon jahrelang vor deren klinischer Manifestation vorhanden sein können, und daß ferner die für die Expansion und Metastasierung nötige ungünstige Allgemeindisposition erst Jahre später, im allgemeinen eben erst im vorgeschrittenen Alter gegeben sein wird. Weiteres bezüglich des Metastasenproblems siehe auch bei *Schopper* im Handbuch für spezielle pathologische Anatomie und Histologie, Bd. 9, 1938.

Daß ein Teil der angeführten Krebse klinisch nicht diagnostizierbar ist, liegt zum Teil auch daran, daß vielfach die Schilddrüse verdächtigende Symptome vermißt werden und demzufolge der Schilddrüse keine besondere Beachtung geschenkt wird, umso mehr, als oft Begleiterkrankungen anderer oder sekundärer Genese das Bild beherrschen. Es scheint überraschend, warum nicht hormonale Ausfallserscheinungen bei lokal unverdächtigen Befunden auf die Schilddrüse hinlenken. Es fragt sich ferner, warum selbst bei intra vitam einwandfrei festgestellten Krebsen und Sarkomen und genau daraufhin untersuchten Fällen solche Dysfunktionen nicht beobachtet werden. Was unser Material anlangt, so ist die Ursache wohl darin zu sehen, daß bei sämtlichen Carcinomen mehr oder minder große Reste normalen Schilddrüsenorgans aufzufinden waren, die wohl den funktionellen Anforderungen des Organismus eben noch leidlich genügten. Dies ist um so wahrscheinlicher, wenn man bedenkt, daß es sich in der Mehrzahl um alte Leute handelt, bei welchen selbst ein partieller Ausfall nicht mehr so deutlich in Erscheinung tritt, wie vielleicht im jugendlichen Alter. Zudem ist zu berücksichtigen, daß in einigen Krebsen auch Kolloidbildung histologisch nachweisbar war. Zur wesentlichen Kolloidentwicklung dürfte es allerdings im stark entdifferenzierten Carcinom kaum kommen. Sollte dies hier und da der Fall sein, so handelt es sich wohl um ein physiologisch nicht ganz vollwertiges Substrat. Solche Kolloidbildung ist in 7 Krebsen vorhanden und zwar im allgemeinen dort, wo gleichzeitig Follikel differenziert worden sind. Dies traf auf 6 Fälle zu. So fand sich in den verwilderten

kleinfollikulären Tumorabschnitten des Falles 584/30 sehr reichlich Kolloidentwicklung, nicht dagegen in den medullären Abschnitten. Bei dem gemischten Carcinom 138/25 ist Kolloidbildung im adenopapillären Teil des Primärtumors und ebenfalls in den ausschließlich adenopapillären Metastasen der Lunge nachweisbar, dagegen nicht in den medullären Abschnitten des Schilddrüsentumors und in den ausschließlich medullären Lymphknotenmetastasen. Auch der zum Teil cystische, adenopapilläre Zylinderzellkrebs 518/35 bildet Kolloid, reichlich im Bereich papillomatöser Abschnitte des Primärtumors, spärlicher in den papillomatösen Bezirken der Lymphknotenmetastasen. Follikelbildung und Kolloidproduktion sind bei Fall 46/29 und 186/34 nur ganz gering ausgeprägt. Reichlich ist dagegen Kolloid nachweisbar in dem leidlich noch in Strängen geordneten medullären Carcinom 487/30. Das Kolloid liegt hier in Tropfen innerhalb der großen bläschenförmigen Krebszellen. Man trifft Zellen, welche mehrere kolloidähnliche Tropfen enthalten und gleichzeitig eine atypische Kernmitose zeigen.

Es sei zum Schluß darauf hingewiesen, daß als Krebs hier nur eingeordnet worden ist, was morphologisch dem entspricht, was man in anderen Organen als Carcinom zu bezeichnen gewohnt ist. Dagegen halten wir die Abgrenzung der besonderen organoiden Untertypen, wie sie von uns in einzelnen Fällen aufgeführt und seinerzeit von *Langhans* aufgestellt und in ihrer Eigenart charakterisiert und begründet worden sind, vom pathologisch-anatomischen Standpunkt durchaus für gerechtfertigt. Wenn es sich auch um Tumoren mit Wachstumsautonomie, ja selbst mit gewebserstörendem Wachstum und Metastasenbildung handelt, — Vorgänge, die interessanterweise innerhalb der einzelnen Geschwulsttypen an Intensität wieder verschieden stark ausgeprägt sind: Großzelliges, metastasierendes Adenom < Papillom < kleinfollikuläres metastasierendes Adenom < wuchernde Struma, wobei letztere gelegentlich Übergänge zum Krebs zeigen kann — so wachsen die Geschwülste im allgemeinen doch langsamer und es wohnt ihnen eine starke Tendenz zur organoiden Ausreifung inne, was gleichfalls in einer geordneten Zell- und Kernstruktur und weitgehend konstanter organoider Korrelation des Stromas zum Parenchym zum Ausdruck kommt. Der Pathologe oder Kliniker, dem die Tatsache der Metastasierung einer epithelialen Geschwulst allein zur Diagnose „Krebs“ genügt, wird sich dem Gesagten nur schwer anschließen können. Die Vielheit der wohl charakterisierten Strukturen organoider epithelialer Schilddrüsengeschwülste läßt es aber wohl nicht zu, alle mit unter dem Begriff „Krebs“, zusammenzufassen.

Vom klinischen Standpunkt aus ist dagegen, da eine Differentialdiagnose am Lebenden, von der Probeexcision abgesehen, kaum möglich ist, gegen den übergeordneten Begriff der „Struma maligna“ nichts einzuwenden.

Zusammenfassung.

Die Beobachtung einiger besonders seltener Schilddrüsengeschwülste gab Anlaß zur Bearbeitung der in 27 Jahren gesammelten Schilddrüsentumoren. Unter 15180 Sektionen waren 32 maligne Geschwülste (0,21 %)

in fast sämtlichen morphologischen Untergruppen vertreten: ein groß-zelliges metastasierendes Adenom, 3 wuchernde Strumen, 3 follikuläre metastasierende Adenome, 1 Papillom, 1 Sarkocarcinom, 6 Sarkome und 17 Carcinome. Dazu kommt ein Teratom. Auf die selteneren Fälle wurde, zum Teil unter Beibringung charakteristischer Photogramme, etwas näher eingegangen.

Das großzellige metastasierende Adenom zeigt neben Lymphknotenmetastasen auch Einbruch in Blutgefäße und eine Lungenmetastase.

Von 3 wuchernden Strumen ist der erste Fall zufällig röntgenologisch durch beginnende Lungenmetastasierung aufgedeckt worden und morphologisch durch die ungewöhnliche Größe und Dichte der Lungenmetastasen sowie durch die Infiltration der Kehlkopfmuskulatur ausgezeichnet. Der 2. Fall ist charakterisiert durch Infiltration der Trachealwand unter Destruktion des Trachealknorpels und Entwicklung einer intratrachealen Struma. Im 3. Fall liegt eine teils medullär, im Zentrum teils scirrhusähnlich entartete wuchernde Struma vor.

3 metastasierende follikuläre Adenome weisen hämatogene und lymphogene Metastasen auf. Die Struktur der Tochtergeschwülste ist im 2. Fall relativ großfollikulär mit starker Kolloidbildung und klinisch basedowoidem Syndrom. Im 1. Fall finden sich Lungenmetastasen vom typischen Bau kleinfollikulärer Adenome. Der 3. Fall zeigt großfollikulär, kleinfollikulär und nach Art einer wuchernden Struma differenziertes Geschwulstparenchym bei enormer Geschwulstentwicklung im Mediastinum.

Das Papillom ist gekennzeichnet durch das Auftreten von soliden trabeculären bis medullären Abschnitten, parenchymatös kleinfollikulären Knoten und knotigen papillomatösen Wucherungen.

Bei einem Sarkocarcinom handelt es sich um ein medullär carcinomatös entartetes trabeculäres Adenom mit wahrscheinlich sekundärer sarkomatöser Entartung des Stromas.

Das walnußgroße Teratom fand sich bei einem 22 Wochen alten Feten. Es zeigt Differenzierungsprodukte aller 3 Keimblätter, insbesondere primitives Hirngewebe, Plexusanlagen, pigmentierte Elemente der Augenanlagen, Darmanlagen, tubulöse und Schleimdrüsen, ferner Knorpel und Fasergewebe.

Sarkome und Krebse konnten nur unter besonderen Gesichtspunkten eine kurze zusammenfassende Besprechung erfahren.

6 Sarkome zeichnen sich durch auffällige Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes aus (5:1). Charakteristisch ist das Freibleiben des Skeletsystems von Sarkometastasen.

Die 17 Carcinome zeigten fast alle noch Reste intakten Schilddrüsengewebes und dieses in der Mehrzahl Veränderungen im Sinne strumöser oder adenomatöser Umwandlungen. Dem trabeculären Adenom scheint

besondere präcanceröse Bedeutung zuzukommen. Auch beim Krebs überwiegt das weibliche Geschlecht.

Das Alter der Geschwulstträger liegt bei 28 von 32 Fällen zwischen 50 und 84 Jahren.

Schrifttum (ab 1926).

- Ambo: Zbl. Path. **67**, 225 (1927). — Babes: Virchows Arch. **266**, 321 (1927). — Barthels: Erg. Chir. **24**, 162 (1931). — Becker: Bruns' Beitr. **138**, 76 (1926). — Bettinger: Med. Klin. **1928 II**, 1814. — Biancheri: Zbl. Chir. **1928**, 2476. — Bircher: Bruns' Beitr. **139**, 383 (1927). — Borchert: Diss. Würzburg 1934. — Bredt: Roux' Arch. **125**, 1 (1931). — Breitner: Wien. klin. Wschr. **1931 II**, 1169. — Zbl. Chir. **1927**, 2526. — Schweiz. med. Wschr. **1935 I**, 59. — Butters: Bruns' Beitr. **168**, 80 (1938). — Capps: Amer. J. med. Sci. **188**, 800 (1934). — Cattell: Surg. Clin. N. Amer. **12**, 813 (1932). — Chmelevskij: Ref. Z. Krebsforsch. **28**, 117 (1929). — Christianson: Brit. med. J. **1937**, 1022, 4011. — Clairmont: Münch. med. Wschr. **1933 I**, 643. — Mc Clellan: Amer. J. Surg. **27**, 546 (1935). — Clute and Smith: Ref. Z. Krebsforsch. **25**, 9 (1927). — Clute and Warren: Amer. J. Canc. **15**, 2563 (1931). — Surg. etc. **60**, 861 (1935). — Collier: J. amer. med. Assoc. **92**, 457 (1929). — Cordts-Eigel: Zbl. Chir. **1928**, 881. — Custer: Frankf. Z. Path. **33**, 125 (1926). — Doeplner: Schweiz. med. Wschr. **1934 I**, 4. — Dunkhill: Ref. Z. Krebsforsch. **36**, 66 (1932). — Eberts and Fitzgerald: Ann. Surg. **86**, 515 (1927). — Englisch u. Slany: Zbl. Chir. **1936**, 2830. — Erdmann: Beitr. path. Anat. **102**, 69 (1939). — Ewe: Beitr. path. Anat. **97**, 195 (1936). — Feller: Ref. Zbl. Path. **50**, 373 (1931). — Figueiredo: Arqu. Pat. ger. **26**, 63 (1937). — Fossel: Zbl. Path. Orig. **60**, 51 (1934). — Froboese: Ref. Zbl. Path. **69**, 443 (1938). — Gottstein: Zbl. Chir. **1932**, 1063. — Goyanes: Arch. españ. Onol. **1**, 93 (1930). — Haas: Lancet **232 I**, 1150 (1937). — Hackel: Ref. Zbl. Path. **46**, 163 (1929). — Hammer-Loeschke: 27. Pathologentag **1934**, 204. — Hamperl: 29. Pathologentag **1936**, 188. — Virchows Arch. **298**, 327 (1936). — Hare and Swinton: J. amer. med. Assoc. **110**, 327 (1938). — Hauser: Diss. Heidelberg 1930. — Heilmann: Frankf. Z. Path. **35**, 401 (1927). — Hinterstoißer: Wien. klin. Wschr. **1929 I**, 496. — Hirsch: Amer. J. Canc. **15**, 55 (1931). — Holt: Zbl. Path. **61**, 359 (1934/35). — Huber: Wien. klin. Wschr. **1936 II**, 1348. — Hugh and Neil: J. amer. med. Assoc. **110**, 327 (1938). — Huguenin-Wickham: Bull. Assoc. franc. Etude Canc. **19**, 115 (1930). — Jaffé: Zbl. Path. **69**, 103 (1937). — Johnson: Ann. Surg. **90**, 29 (1929). — Kamniker: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **44**, 119 (1936). — Kartagener: Beitr. path. Anat. **79**, H. 3, 844 (1938). — Kassel: Diss. Würzburg 1932. — Kegel: Z. Stomat. **30**, 207 (1932). — Komine: Gann (jap.) **27**, Nr 4, 440. Lit. Zbl. Path. **60** (1934). — Kopelowitsch: Virchows Arch. **288**, 652 (1933). — Kraft: Frankf. Z. Path. **37**, 481 (1929). — Krieglstein: Med. Klin. **1935 II**, 1399. — Kuntschik: Z. Krebsforsch. **23**, 416 (1926). — Lester: Amer. J. Canc. **21**, 103 (1934). — Levi and Hankins: Amer. J. Canc. **23**, 328 (1935). — Loeschke: Klin. Wschr. **1938 I**, 790. — Lorenzetti: Osp. magg. (Milano) **18**, 9 (1930). — Mutyas: Zbl. Chir. **1934**, 1219. — Moritz and Bayless: Amer. J. Path. **7**, I (1931). — Morpurgo e Bobbio: Arch. Sci. med. **61**, 545 (1936). — Mulvihill: Dtsch. Z. Chir. **244**, 71 (1934). — Neugebauer: Bruns' Beitr. **147**, 247 (1929). — Neuß: Beitr. path. Anat. **101**, 524 (1938). — Nimpfer: Zbl. Path. **53**, 137 (1931). — Nußbaum: Diss. Berlin 1934. — Oesterlin: Ann. Surg. **91**, 610 (1930). — Paleček: Zbl. Chir. **1927**, 3298. — Parhou: Schweiz. med. Wschr. **1932 II**, 900. — Pool: Z. Krebsforsch. **25**, 9 (1927). — Portmann: Z. Krebsforsch. **42**, 14 (1935). — Dul Pozzo: Il Cancro **3**, 156 (1932). — Pulaski: Frankf. Z. Path. **38**, 29 (1929). — Pusch and Nelson: Amer. J. Canc. **23**, 791 (1935). — Rice: Virchows Arch. **286**, 459 (1932). — Amer. J. Canc. **15**, 2301

(1931). — *Rodrigo u. Villar*: An. Med. int. **1**, 725 (1932). — *Rolando*: Z. Krebsforsch. **32**, 10 (1930). — *Rögle*: Klin. Wschr. **1931 II** (1930). — *Rossi*: Zbl. Path. **70**, 273 (1938). — *Rotter*: Zbl. Path. **42**, 289 (1928). — *Rühl*: Dtsch. Z. Chir. **198**, 90 (1926). — *Salsano*: Z. Krebsforsch. **44**, 108 (1936). — *Schopper*: In *Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. IX, 1939 4, S. 81. 1938. — *Schreiner-Murphy*: Ann. Surg. **99**, 116 (1934). — *Schulz*: Beitr. path. Anat. **74**, 77 (1925). — *Schuster*: Zbl. Path. **44**, 43 (1928/29). — *Schwarz*: Dtsch. med. Wschr. **1930 I**, 814. — *Seckbach*: Zbl. Chir. **1933**, 1861. — *Shimada*: Dtsch. med. Wschr. **1933 I**, 372; **1933 I**, 448. — *Shirai*: Trans. jap. path. Soc. **25**, 760 (1935). — *Slanina*: Klin. Wschr. **1935 I**, 543. — *Sloer*: Z. Krebsforsch. **43**, 117 (1936). — *Smith*: Z. Krebsforsch. **33**, 173 (1931). — Arch. of Path. **10**, 524 (1930). — *Smith-Poll-Olcott*: Z. Krebsforsch. **40**, 164 (1934). — *Soekarjo*: Zbl. Chir. **1935**, 1828. — *Stiner*: Z. Krebsforsch. **41**, 237 (1935). — *Stöhr*: Wien. klin. Wschr. **1928 II**, 1699. — *Stölzner*: Dtsch. Z. Chir. **219**, 1098 (1929). — *Strauß*: Bruns' Beitr. **148**, 40 (1929). — *Terplan*: Med. Klin. **1929 II**. — *Thorek*: J. amer. med. Assoc. **96**, 1573 (1931). — *Thorek, M. and Th. Thorek*: Amer. J. Surg. **16**, 304 (1932). — *Umeda*: Virchows Arch. **302**, 458 (1938). — *Urban*: Wien. klin. Wschr. **1931 I**, 31. — *Viallefont-Guibert*: Z. Krebsforsch. **36**, 15 (1932). — *Voegt*: Virchows Arch. **302**, 497 (1938). — *Wegelin*: In *Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. 8. 1926. — Münch. med. Wschr. **1934 II**, 1018. — Schweiz. med. Wschr. **1935 I**, 556. — Bull. Schweiz. Ver. Krebsforsch. **1934 I**, Nr. 4. — Z. Krebsforsch. **42**, 159 (1935). — *Wieland*: Schweiz. med. Wschr. **1927 II**, 850. — *Wülfling*: Z. Krebsforsch. **41**, 74 (1935). — *Wylegshanin*: Frankf. Z. Path. **40**, 51 (1930). — *Zöllner*: Dtsch. Z. Chir. **219**, 321 (1929).