

# Epithelkörperchentumor mit allgemeiner Calcinose.

Von

Dr. med. **Walter Arnold,**

Unterarzt und Hilfsarzt bei dem beratenden Pathologen eines Wehrkreises  
(Prof. Dr. A. Dietrich).

Mit 12 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 16. April 1940.)

Nachdem die von *Sandström* im Jahre 1880 entdeckten Epithelkörperchen nach vielen Untersuchungen endgültig als selbständige, von der Schilddrüse unabhängige Organe erkannt worden waren, beschrieb *Askanazy* im Jahre 1904 den Fall eines von der Nebenschilddrüse ausgehenden Tumors mit einer Knochenerkrankung. Er war damit der erste, der auf die Beziehungen zwischen Epithelkörperchentumoren und Knochenerkrankungen und damit auf die Wechselwirkungen zwischen Epithelkörperchen und Kalkstoffwechsel ganz allgemein aufmerksam gemacht hat. Die Erkenntnisse, die wir über diese Fragen heute besitzen, wurden zunächst anhand zahlreicher pathologisch-anatomischer Untersuchungen gewonnen. *Erdheim* versuchte das gegenseitige Verhältnis in der Weise zu erklären, daß er die Epithelkörperchenvergrößerungen und -tumoren bei Knochenerkrankungen als kompensatorisch-hypertrophisch, d. h. die Skeleterkrankung als primär, die Epithelkörperchenvergrößerung als sekundär ansah. Aber die Stimmen, die gegen diese Auffassung Bedenken erhoben, mehrten sich allmählich. Ausgehend von der Überlegung, daß — falls die Epithelkörperchenvergrößerung primär und die Knochenveränderungen sekundär sind — die Entfernung hyperplastischer Epithelkörperchen eine Besserung des Knochenleidens zur Folge haben müßte, machten *Schlagenhauser* und *Maresch* im Jahre 1915 den Vorschlag, bei geeigneten Fällen eine Entfernung hyperplastischer Epithelkörperchen oder die Exstirpation eines Epithelkörperchentumors vorzunehmen. Eine neue Phase der Entwicklung und Vertiefung unserer Kenntnisse eröffnete die erste derartige Operation, die von *Mandl* im Jahre 1925 ausgeführt wurde. Der klinische Erfolg war ein so durchschlagender, daß zunächst kaum mehr jemand an der ursächlichen Bedeutung der Epithelkörperchentumoren für die Knochenveränderungen zu zweifeln wagte, zumal in der Folgezeit dieselbe Operation mehrmals mit ebenso großem Erfolg ausgeführt wurde. Der *Mandlsche* Fall ist nicht nur wegen der erstmals ausgeführten operativen Behandlung, sondern ebenso wegen seines hochinteressanten weiteren Verlaufes bedeutungsvoll. Sechs Jahre nach der Operation erkrankte der Patient nämlich wieder unter denselben Erscheinungen und starb wenige Monate nach zwei weiteren Operationen,

bei denen zwei Epithelkörperchen entfernt worden waren. Bei der Sektion wurde weder im Operationsgebiet noch sonst wo ein Epithelkörperchen oder ein Tumor gefunden. Die Tatsache, daß trotzdem keine Tetaniesymptome aufgetreten waren, berechtigt zu dem Schluß, daß sich ein Epithelkörperchen oder ein Tumor eines solchen in so ungewöhnlicher Lage befunden hat, daß es trotz genauesten Suchens nicht gefunden werden konnte. Diese Vermutung ist sehr naheliegend, da ungewöhnliche topographische Verhältnisse an den Epithelkörperchen bekanntlich nicht selten sind. Daß die Epithelkörperchen, abgesehen von den beinahe als physiologisch anzusehenden Lageanomalien ganz außergewöhnliche topographische Verhältnisse aufweisen können, beweist ein Fall von *Askanaazy*, der ein Epithelkörperchen im N. phrenicus eingeschlossen fand. Auf die Versuche, den zunächst eigenartig erscheinenden Rückschlag bei dem ersten von *Mandl* operierten Fall zu erklären, wird weiter unten noch näher eingegangen werden.

Trotz der immer wieder gemachten Einwände gegen die Auffassung von der ätiologischen Bedeutung der Epithelkörperchentumoren für Knochenerkrankungen, im besonderen der Ostitis fibrosa generalisata, wird heute die genannte Ansicht doch von der überwiegenden Mehrzahl der Sachverständigen anerkannt. Eine bedeutende Stütze dieser Auffassung gaben unzählige experimentelle Untersuchungen, die seit dem Zeitpunkt ausgeführt wurden, als es *Collip* gelungen war, einen wirksamen hormonhaltigen Auszug aus den Epithelkörperchen, das sog. Parathormon herzustellen.

Wenn auch die Frage Epithelkörperchentumor-Ostitis fibrosa generalisata als in dem oben genannten Sinne entschieden gelten kann, muß auch heute noch die Forderung aufrecht erhalten werden, Fälle mit erheblichen Kalkstoffwechselstörungen bei Epithelkörperchenveränderungen genau zu untersuchen und im Schrifttum niederzulegen. Bei der Untersuchung solcher Fälle ist es vielleicht nicht mehr so wichtig, die Beziehung zwischen Epithelkörperchentumor und Knochenveränderung zu besprechen, die ja nach allem als einigermaßen geklärt gelten kann, sondern die Fragestellung vielmehr in der Weise zu erweitern, welche Veränderungen an den inneren Organen bei Zuständen von Hyperparathyreoidismus zu beobachten sind und welche Bedingungen für das Zustandekommen von Epithelkörperchenhyperplasien und Tumoren verantwortlich zu machen sind. Diese Fragen sollen hier näher besprochen, zugleich ein Beitrag zur Morphologie der Epithelkörperchentumoren geliefert werden.

Wir hatten Gelegenheit, einen Fall zu sezieren, bei dem klinisch vorwiegend Magendarmerscheinungen und eine rasch fortschreitende und zum Tode führende Herz- und Kreislaufinsuffizienz vorlag, der sich jedoch bei der Obduktion als ein ausgesprochener, durch einen Epithelkörperchentumor hervorgerufener Zustand von Hyperparathyreoidismus mit allen dazugehörenden pathologisch-anatomischen Veränderungen erwiesen hat.

*Krankengeschichte.*

Aus der Krankengeschichte entnehmen wir folgendes: R., I., 40 Jahre, Verwaltungsassistent. Über die Familienvorgeschichte finden sich keine Angaben. Eigene Vorgeschichte: Der Mann, der früher noch nie ernstlich krank gewesen war, wurde am 25. 8. 39 zum Heeresdienst eingezogen. Am 29. 8. 39 traten plötzlich heftige Beschwerden von seiten des Magendarmkanals auf. Er hatte Schmerzen in der Magengegend, die fast dauernd vorhanden waren. Er konnte kaum mehr essen und hatte häufiges Erbrechen. Es zeigte sich eine rasch fortschreitende Verschlechterung des Allgemeinbefindens und eine starke Gewichtsabnahme. Befund vom 23. 9. 39: Der Patient befindet sich in sehr schlechtem Allgemeinzustand. Die Zunge ist trocken, mit einem geringen Belag bedeckt. Die Bauchdecken sind etwas gespannt, die Magengrube leicht druckempfindlich; krankhafte Widerstände sind jedoch nicht fühlbar. Herzaktion unregelmäßig, Töne unrein, Frequenz wechselnd. Hände und Füße kalt. Lungen o. B. Temperaturen normal. Es wird die Diagnose Herzmuskelschwäche gestellt, der Verdacht auf Tumor des Magendarmkanals geäußert und der Patient deshalb einem größeren Lazarett überwiesen. Befund vom 26. 9. 39: Der Zustand hat sich weiter verschlechtert, der Patient kann kaum mehr sprechen. Die Blutuntersuchung ergibt eine Blutkörperchen-senkungsgeschwindigkeit nach *Westergreen* von  $7\frac{1}{15}$  mm, einen Hämoglobinwert von 100%. Im Urin findet sich bei der Eiweißprobe eine starke Trübung, im Sediment viele Leukozyten, einzelne Erythrocyten und granulierte Zylinder. Die Temperatur schwankte bis zum 2. 10. 39 zwischen 36,4° und 37,6°, der Puls zwischen 90 und 110 pro Minute. Zur Hebung des Kreislaufes erhält der Patient Coffein, Sympatol, Cardiazol, am 26. 9. 39 zum erstenmal 10 cem Strophantose mit  $\frac{1}{4}$  mg Strophantin intravenös. Gewicht am 3. 10. 39 52,5 kg. Nach vorübergehender leichter Besserung verschlechtert sich der Zustand am 4. 10. 39 wieder wesentlich. Die Temperatur steigt auf 38,5°, der Puls auf 120 pro Minute. Am 5. 10. 39 erhält der Patient bei sehr schlechtem Zustand wieder Strophantose mit  $\frac{1}{4}$  mg Strophantin intravenös. Eine Besserung der Herztätigkeit tritt jedoch nicht ein, sondern es erfolgt unter zunehmender Herz- und Kreislaufschwäche der Tod.

Die Therapie, besonders die Strophantininjektionen wurden deshalb besonders angeführt, weil sie weiter unten bei Besprechung des Gesamtbefundes noch näher zu erörtern sein werden.

*Sektionsprotokoll.*

Die Sektion (S. 11/39) wurde am 6. 10. 39, d. h. 19 Stunden nach dem Tode ausgeführt. Aus dem Sektionsprotokoll ist folgendes hervorzuheben: Äußere Betrachtung: Leiche eines 171 cm großen Mannes in sehr schlechtem Ernährungszustand. Hals äußerlich o. B. Muskulatur an Rumpf und Gliedmaßen schwächlich. An den Extremitäten, deren Knochenkonturen wegen der dünnen Haut und atrophischen Muskulatur teilweise sehr gut sichtbar sind, ist nichts von Verbiegungen, Auftreibungen, Frakturen oder dergleichen zu sehen. Brust- und Halsorgane: Hinter dem Brustbein ein handtellergroßer flacher Fettkörper. Auf dessen Schnittfläche fallen einige stecknadelkopf- bis kirschkerngroße braunrote Bezirke auf. Das Herz ist etwas größer als die Leichenfaust. In den Herzhöhlen sowie in den großen Gefäßen reichlich Leichengerinnsel. Foramen ovale schlitzförmig offen. Klappen alle gut durchgängig; die Klappenplatten der Mitrals und der Tricuspidalis sowie die Taschen der Aorten- und Pulmonalklappen zeigen grauweiße bis graugelbe Flecken. Der Herzmuskel ist an der Basis des linken Ventrikels 1,5 cm, an der Basis des rechten Ventrikels 0,3 cm dick. Er ist mittelstark zusammengezogen und zeigt auf der Schnittfläche zahlreiche, nicht ganz scharf begrenzte, strichförmige, graugelbe bis grauweiße Flecken. Die Kranzarterien haben eine weite Lichtung; in ihrer Intima sieht man viele stecknadelkopf- bis linsengroße gelbe

Einlagerungen. Die Innenfläche der Aorta zeigt sehr viele dichtstehende, hirsekorn- bis stecknadelkopfgroße gelbe Flecken und Streifen. Dieselben Veränderungen finden sich in ausgedehnterem Maße in allen größeren Arterien des Körpers. — Die Spitze der rechten Lunge zeigt eine unregelmäßige Oberfläche mit narbigen Einziehungen. Auf der Schnittfläche durch sie erkennt man neben grauschwarzen Faserzügen gelbe verkalkte Herde und dazwischen ein unregelmäßiges System von kleinen Höhlen. In den übrigen Teilen der rechten und in der ganzen linken

Lunge erkennt man auf der Schnittfläche graue Bezirke von unscharfer Abgrenzung, die sich beim Darüberstreichen rau anfühlen. Gefäßquerschnitte verschiedensten Kalibers ragen hier als starre Röhren über die Schnittfläche hervor. In kleineren Ästen der Lungenarterie beiderseits kleine Emboli. — Zunge, Rachenorgane und Speiseröhre o. B. Die Schleimhaut von Kehlkopf, Luftröhre und größeren Bronchien ist von grauweißen, dicht stehenden, membranartigen Auflagerungen bedeckt. — Der linke Schilddrüsenlappen ist hühnereigroß, hat eine gleichmäßig glänzende, gelbrote Schnittfläche und zeigt im unteren Pol einen kirschkerngroßen, umschriebenen, kolloidglänzenden Knoten. Der rechte Schilddrüsenlappen ist gänseeigroß und läßt auf der Schnittfläche mehrere braunrote glänzende Knoten erkennen.

Das linke obere Epithelkörperchen ist längsoval, 14 : 8 : 4 mm groß und hat eine gelbbraune Farbe. Es liegt in Höhe des unteren Randes des Schilddrüsenknorpels, an der Grenze zwischen oberem und mittlerem Drittel des linken Schilddrüsenlappens. Es ist durch eine eigene Bindegewebskapsel umhüllt und von der

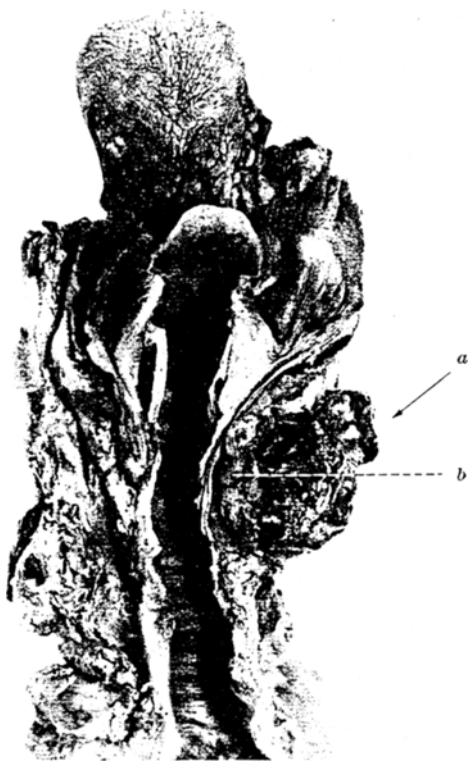


Abb. 1. Halsorgane von hinten gesehen. *a* Großer, *b* kleiner Epithelkörperchentumor. Linksseitige Epithelkörperchen nicht sichtbar.

Schilddrüse deutlich abgegrenzt. Sein Gewicht beträgt 230 mg. — Das linke untere Epithelkörperchen liegt am unteren Pol des linken Schilddrüsenlappens, 2 cm vom oberen entfernt. Es hat ebenfalls eine gelbbraune Farbe, ist 11 : 4 : 2 mm groß und wiegt 70 mg. — Hinter dem rechten Schilddrüsenlappen befindet sich ein hühnereigroßer Knoten von 6 : 3 : 3 cm Größe, dessen Längsachse parallel zur Luftröhre liegt (Abb. 1). Dieser Knoten ist fast ebenso groß wie der rechte Schilddrüsenlappen. Er beginnt in Höhe des unteren Poles des rechten Schilddrüsenlappens und reicht nach oben bis 1 cm unter den oberen Schilddrüsenpol. Die Schnittfläche dieses Knotens hat eine graugelbe bis gelbbraune Farbe und zeigt viele, teils kugelige, teils längliche und spaltförmige Hohlräume, aus denen sich eine trübe, gelbbraune Flüssigkeit entleert. — In der Mitte der Hinterfläche dieses Knotens liegt ein fast

erbsengroßes Körperchen, das von einer dünnen bindegewebigen Kapsel umhüllt ist und sich leicht aus einer flachen Grube des großen Tumors herauschälen läßt. Es hat eine eigene kleine Arterie und Vene, die von der A. bzw. V. thyroidea inferior entspringen. Die Farbe des Körperchens ist gelbbraun. Es hat eine Größe von 18 : 9 : 6 mm und wiegt 460 mg.

Bauch- und Beckenorgane: Milz von entsprechender Größe. Gewebe etwas weich. Nebennieren mit hellgelber, radiär gestreifter, 1 mm dicker Rinde und festem, graubraunem, bis 3 mm breitem Mark. — Die linke Niere ist 14 : 6 : 5 cm groß. Ihre Kapsel läßt sich nur schwer abziehen. Die Oberfläche ist teils glatt, teils feinhöckerig, ihre Farbe blaßgelblich mit unregelmäßigen roten Flecken. Die Schnittfläche ist graugelb, Rinde und Mark nur undeutlich voneinander zu unterscheiden. Die normale Gewebszeichnung ist völlig verschwunden. In Rinde und Mark sieht man sehr viele, teils punkt-, teils strichförmige gelbe Herde, im Mark bis kirschkerngroße Höhlen, deren Wand verkalkt ist und die von einer breiigen, mit Kalkkörnchen untermischten Masse ausgefüllt sind. Einige kleine Nierenarterien- und -venenäste sind mit bröckeligen grauroten Blutpfropfen ausgefüllt. Im Nierenbecken und Harnleiter, die zartwandig und mit grauer glatter Schleimhaut ausgekleidet sind, finden sich zahlreiche kleine graubraune Körnchen. — Die rechte Niere zeigt im wesentlichen denselben Befund wie die linke, nur ist hier außer vielen kleinen auch der Hauptstamm der Nierenarterie durch einen Thrombus verstopft. Der Pfropf reicht bis zum Abgang von der Aorta. Die linke Niere wiegt 250 g, die rechte 230 g. Das Pankreas fühlt sich fest an. Im ganzen Kopf- und Körperteil regelmäßiger Läppchenbau. Im Pankreasschwanz eine haselnußgroße, mit schmieriger gelber Flüssigkeit gefüllte Höhle. Pankreasgang bis zu dieser Höhle durchgängig. — Leber 20 : 12 : 8 cm groß. Auf der Oberfläche tritt eine handteller-große, scharf begrenzte dunkelrote Stelle im rechten Leberlappen, eine markstück-große ebensolche Stelle im linken Leberlappen hervor. Ihnen entsprechen auf der Schnittfläche unregelmäßig keilförmige, dunkelbraunrote Abschnitte, die sich von dem übrigen Lebergewebe, das eine gelbbraune Schnittfläche mit deutlicher Läppchenzeichnung erkennen läßt, scharf abheben. An der Spitze dieser Keile sind Äste der Pfortader mit Thromben ausgefüllt. Der Hauptstamm der Pfortader enthält jedoch flüssiges Blut, ebenso die großen Stämme der Vv. mesentericae und der Hauptast der V. lienalis. — Gallengänge und Gallenblase o. B., keine Steine. — Magen mittelweit. In der Lichtung noch unverdaute Speisereste. Schleimhaut grau bis graubraun, grobfaltig, feinhöckerig, stark angedaut. — Im Zwölffingerdarm, 3 cm hinter dem Pylorus, ein pfennigstückgroßes, scharf begrenztes Geschwür mit schwierigem Grund. Übriger Dünndarm und Dickdarm o. B. — Im großen und kleinen Netz und im Mesenterium viele hirsekorn- bis stecknadelkopf-große Knötchen, aus denen sich eine dünnflüssige oder breiige, gelbweiße Masse ausdrücken läßt. — Beckenorgane o. B. — In zahlreichen kleinen Oberschenkelvenen, auch in kleinen Venen des Plexus prostaticus graurote, bröckelige Blutpfropfe. In den großen Becken- und Oberschenkelvenen flüssiges Blut.

Kopfhöhle: Das Schädeldach ist an vielen Stellen außerordentlich dünn. Einzelne Bezirke sind graubraun; hier ist die sonst deutliche Dreischichtung des Schädeldaches nicht mehr zu erkennen. Gehirn sowie Hirnhäute mit Gefäßen o. B.

Skeletsystem: Schädeldach s. o. Die Extremitätenknochen wurden nicht untersucht. Die Wirbelkörper zeigen auf der Sägefläche eine grobporige, spongiöse Knochensubstanz. Das Brustbein und die Rippen sind etwas dünn und lassen sich mit der Schere auffallend leicht schneiden. Ihre Schnittfläche bietet jedoch keine Besonderheiten.

#### *Mikroskopische Untersuchung.*

*Linkes unteres Epithelkörperchen.* Dieses Epithelkörperchen ist umhüllt von einer sehr dünnen Kapsel aus zartem, fibrillärem Bindegewebe. Sein Parenchym

wird durch Bindegewebssepten in große Nester und Stränge sowie kleinere Zellhaufen unterteilt, so daß die einzelnen Abschnitte des Epithelkörperchens ein sehr wechselndes Bild darbieten. Es finden sich lobulär, spongiös und netzförmig gebaute Abschnitte (*Getzowa*). Neben und zwischen den soliden Zellhaufen und Strängen liegen Follikel in den verschiedensten Formen.

Die Elemente des Parenchyms sind vorwiegend Zellen mit unscharfen, zum Teil überhaupt nicht erkennbaren Grenzen, einem im H.-E.-Schnitt blaßrosa gefärbten Protoplasma und einem großen Kern mit sehr zartem Chromatingerüst. Die Größe dieser Zellen schwankt zwischen 6 und 10  $\mu$ , die Größe ihrer Kerne zwischen 3 und 5  $\mu$ . Die zweite, etwas weniger häufige Zellart ist etwas größer und hat einen entsprechend größeren, im übrigen aber ähnlich gestalteten Zellkern, jedoch ein viel helleres, Farbstoffe kaum annehmendes Protoplasma. Diese Zellen sind 9—18  $\mu$ , ihre Kerne 5—7  $\mu$  groß. Zwischen beiden Zellarten bestehen fließende Übergänge. Besonders häufig trifft man Zellen, deren Protoplasma in den äußeren Zellbezirken leicht rosa färbbar ist, um den Kern jedoch einen ganz hellen Hof bildet. Ganz vereinzelt findet man eine dritte Zellart, die sich durch schärfere Zellgrenzen bei polygonaler Form, ein durch feine Granulierung intensiv rotes Protoplasma und einen im Verhältnis zur Zellgröße kleinen Kern auszeichnet, der eine wesentlich dichtere Chromatinstruktur zeigt wie die Kerne der übrigen Zellgruppen. Die Zellen haben einen Durchmesser von 10—15  $\mu$ ; ihre Kerne sind 3—5  $\mu$  groß. Auch zwischen dieser und der erstgenannten Zellart bestehen Zwischenformen insofern, als man Zellen mit einem zwar blaßrosa färbbaren Protoplasma, aber dichteren Zellkern findet.

Die Art der Zusammenlagerung der Zellen ist eine sehr wechselnde. Die größeren blattartigen Zellnester werden durch Capillaren in unregelmäßige Zellhaufen und netzförmig verzweigte Stränge zergliedert. Während nun im Innern der blattartigen Nester häufig eine regellose Zusammenlagerung vorliegt, sind die Zellen an der Oberfläche dieser Nester meist zu einem regelmäßigen, einschichtigen, kubischen bis zylindrischen Epithel vereint. Aber auch im Innern kommt manchmal eine mehr geordnete Lagerung der Zellen zustande, indem eine Gruppe von meist hellrosa färbbaren Zellen in rosettenartigen Bildungen beisammenliegen. Die das Zentrum der Rosetten bildenden Protoplasteile der Zellen sind stellenweise wabenartig aufgelockert, stellenweise fehlen sie ganz, so daß ein kleiner Follikel vorliegt. Solche Übergänge zwischen Zellhaufen, rosettenartigen Strukturen und Follikeln findet man sehr häufig.

Das Innere ausgebildeter Follikel ist meistens mit verschieden intensiv färbbarem Kolloid gefüllt, das sich vom Epithel in girlandenförmig verlaufenden Linien abhebt. Einige Follikel erscheinen völlig leer (Paraffinschnitte). Dem Kolloid beigemischt oder in kolloidfren Follikeln finden sich Zellen, die den Follikelwandzellen gleichen, zum Teil kleiner sind und einen pyknotischen Kern enthalten, zum Teil auch in Zell- und Kerntrümmer aufgelöst sind. Die Follikelwandzellen sind in den großen Follikeln meist flach, in den mittelgroßen kubisch, in den kleinen Follikeln zylindrisch. Die Größe der Follikel wechselt, die größten sind cystische Gebilde bis zu 0,5 cm im Durchmesser.

Kolloid findet sich nicht nur in Follikeln, sondern auch als kleinste intercelluläre Kolloidkügelchen in sonst geschlossenen Zellnestern und Strängen. Eine sich ebenso wie das intercelluläre Kolloid färbende Masse beobachtet man in äußerst dünnwandigen, mit einem Endothelbelag ausgekleideten Höhlen und Spalten.

In den dickeren Bindegewebssepten verlaufen strotzend mit Blut gefüllte Gefäße, innerhalb der kleinen Zellhaufen ein dichtes Capillarnetz. Die Capillaren sowie die kleinsten Arterien und Venen sind von den Parenchymzellsträngen durch leer erscheinende Spalträume getrennt, die fast überall im ganzen Epithelkörperchen anzutreffen sind. Einzelne dieser Spalträume jedoch enthalten eine feinkörnige

und fein fädige Masse, die sich mit dem *Bestschen* Carmin schwach rot anfärbt. Vereinzelt läßt sich Glykogen auch in intercellulären Spalträumen und in einzelnen Parenchymzellen nachweisen. In den größeren Bindegewebssepten, aber auch innerhalb der Parenchymläppchen liegen häufig Fettzellen. Im Stroma vorwiegend Fibroblasten, daneben auch ganz vereinzelt Histiocyten, Mastzellen und Lymphocyten. Die Bindegewebskapsel und die im Innern verlaufenden Septen enthalten reichlich kollagene Fasern und Gitterfasern, dagegen nur sehr wenig feine elastische Fäserchen.

*Linkes oberes Epithelkörperchen* (Abb. 2). Was die Gliederung des Parenchyms betrifft, so zeigt dieses Epithelkörperchen im wesentlichen denselben Bau wie das linke untere, d. h. es bietet lobuläre, spongiöse und netzförmige Abschnitte. Es



Abb. 2. Linkes oberes Epithelkörperchen. Übersichtsbild. Häm.-Eosin. Vergr. 18mal.

enthält auch Follikel, und zwar in einer Zahl und Form, wie sie im linken unteren nicht gefunden werden. Es zeigt wenig Follikel mit niedrigem Epithel, manche mit kubischem und noch mehr mit hohem, zylindrischem Epithel. Die Gestalt der Follikel ist sehr unregelmäßig. Vielfach liegen drüsenartige Formen vor. An vielen Follikeln erheben sich vom Epithel zapfen- und leistenartige Gebilde in die Follikellichtung hinein. Nur in den seltensten Fällen enthält ein Follikel ein im H.-E.-Schnitt gleichmäßig rot gefärbtes Kolloid. Meistens ist das Kolloid nur ganz blaßrosa gefärbt und die Randpartien der Kolloidmassen von ausgezackten Linien begrenzt. Viele Follikel sind völlig leer, andere enthalten kleinste, tief rot färbbare Kolloidkügelchen. In manchen Follikeln färbt sich das Kolloid ganz leicht bläulich oder violett. In kolloidf freien und kolloidhaltigen Bläschen beobachtet man häufig Zellen, die den Follikel epithelzellen gleichen, zum Teil auch Zelltrümmer. Statt Kolloid enthalten die Follikel nicht selten eine amorphe oder feinfädige Masse. Um Zellnester und Follikel herum findet man hier dieselben Spalträume, wie sie schon für das linke untere Epithelkörperchen beschrieben wurden.

Eine sehr eigenartige Erscheinung ist die Tatsache, daß bei der *v. Kossaschen* Kalkfärbung in gewissen Abschnitten der links gelegenen Epithelkörperchen eine

größere Zahl der Kerne von Follikelepithelzellen, ganz vereinzelt aber auch die Kerne von Bindegewebszellen, eine positive Reaktion zeigen. Am ungefärbten Präparat oder an H.-E.-Schnitten erscheinen diese Kerne im durchfallenden Licht intensiv dunkel. Einen Überblick über die Zahl und Verteilung dieser Zellen gibt Abb. 3, während Abb. 4 eine Darstellung derartiger Zellkerne bei starker Vergrößerung wiedergibt. Man sieht hier innerhalb des Zellkernes intensiv schwarz konturierte Körper, die einen mehr oder weniger großen Teil des Kernes einnehmen. Ihre Oberfläche ist unregelmäßig feinhöckerig. Die derartige Körper umgebende Randzone des Kernes läßt eine feine Chromatinstruktur erkennen. Im Protoplasma dieser Zellen ist weder morphologisch nachweisbarer Kalk, noch sonst irgendeine

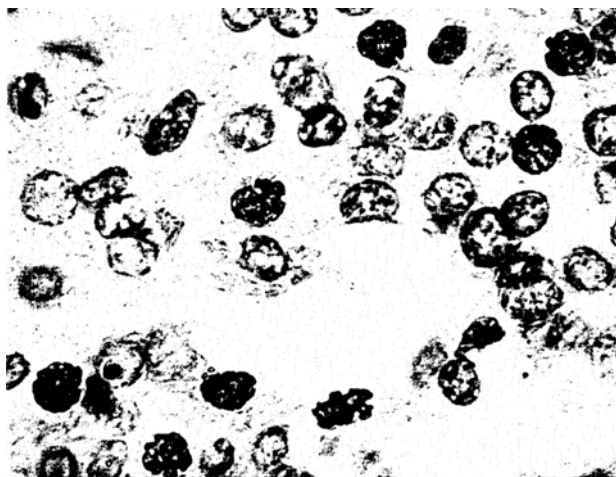


Abb. 3. Linkes oberes Epithelkörperchen. Kalkablagerung in Zellkernen. Silbernitrat-Licht-Reaktion nach v. Kossa. Vergr. 1100mal.

auffällige Veränderung zu erkennen. Die genannten Körper innerhalb der Zellkerne haben teilweise ein völlig strukturloses Aussehen, an anderen Kernen dagegen wiederholen sie die Struktur des Chromatingerüsts, meist allerdings in etwas vergrößerter Form. Neben Zellkernen, die sehr große, fast den ganzen Kern einnehmende schwarz gefärbte Körper enthalten, finden sich auch solche, die in ihrem Innern nur sehr kleine, manchmal sehr eigenartig gestaltete, derartige Bildungen aufweisen.

Das interlobuläre Bindegewebe ist im ganzen etwas dichter als im linken unteren Epithelkörperchen und enthält etwas mehr Histiocyten und Lymphocyten.

*Großer Epithelkörperchentumor.* Der Epithelkörperchentumor wurde an vielen Stellen untersucht, und zwar an Gefrierschnitten von in Formalin fixierten Stückchen, sowie an Schnitten von Material, das in Paraffin bzw. in Gelatine eingebettet wurde. An Färbungen wurde angewandt: Häm.-Eosin, Scharlachrot, Lipoidfärbung nach *Smith-Dietrich*, Bindegewebsfärbung nach *van Gieson*, Amyloidfärbungen mit Methylviolet und Kongorot, Bindegewebsfibrillenfärbung nach *Bielschowsky* und die Kalkfärbung nach *v. Kossa*. Ein Vergleich zwischen Gefrierschnitten und Paraffinschnitten zeigt, daß am eingebetteten Material nicht unwesentliche Schrumpfungen eingetreten sind.

Schon bei schwacher Vergrößerung fällt auf, daß in eine gut erhaltene Tumormasse zahlreiche verschieden große Keile und Inseln von Geschwulstgewebe ein-



gelagert sind, das sich schwächer färbt und in seinem Zellgefüge stark aufgelockert ist. Diese Keile und Inseln gehören zum Verzweigungsgebiet von Gefäßen, deren Lichtung durch frische gemischte Thromben verschlossen ist. Die beiden genannten Tumoralabschnitte unterscheiden sich nicht nur ihrer gröberen Struktur nach, sondern sie weichen auch im feineren Zellbild erheblich voneinander ab.

Es sollen zunächst die gut erhaltenen Abschnitte (Abb. 5 und 6) des Tumors genauer betrachtet werden. Sie bestehen aus größeren Komplexen oder unregelmäßig gestalteten Zellsträngen, die in regelloser Weise miteinander abwechseln. Die Gestalt der Zellen, aus denen sich der Tumor zusammensetzt, ist eine sehr verschiedene. Man findet kugelige Zellen mit runden Kernen, wobei die Zellgröße zwischen 8 und 15  $\mu$ , die Kerngröße zwischen 5 und 10  $\mu$  schwankt. Das Protoplasma dieser Zellen färbt sich im H.-E.-Schnitt meist blaßrosa, seltener bleibt es ganz hell, noch seltener erscheint es dunkelrot. Die Kerne all dieser Zellen haben ein äußerst feines Chromatingerüst, enthalten ein oder mehrere deutliche Kernkörperchen und eine zarte glatte Kernmembran. Neben diesen runden Zellen finden sich vielfach polygonal gestaltete Zellformen mit Kernen, die denen der eben genannten Art weitgehend gleichen. Eine weitere Zellform ist die zylindrische, in der längliche ovale Kerne mit ebenfalls feinem Chromatingerüst liegen. Solche Zellen sind nicht selten palisadenartig entlang kleiner und kleinster Gefäße angeordnet. Weitere Zellformen zeichnen sich durch ein ebenfalls blaßrosa färbbares Protoplasma aus, haben jedoch einen verhältnismäßig kleinen Zellkern, der das feinere Gerüst der eben genannten Formen vermissen läßt und im Gegensatz dazu eine feinhöckerige Oberfläche und ein dichtes Chromatin aufweist und Kernkörperchen nicht erkennen läßt. Der Kern dieser Zellen ist 3–6  $\mu$ , die Zelle selbst 10–15  $\mu$  groß. Die Zellen der bisher genannten Zellarten stoßen zum Teil in verschieden deutlich rot färbbaren Linien zusammen; häufig jedoch lassen sie scharfe Zellgrenzen nicht erkennen und bilden dann syncytiumähnliche Zellhaufen und Bänder. Gerade die langgezogenen Zellhaufen und -bänder werden recht häufig beobachtet. Neben den bisher aufgeführten Zellformen, welche die Mehrzahl der Geschwulstzellen darstellen, finden sich noch Formen, die stärkere Schwankungen in Größe und Gestalt von Zelleib und Kern aufweisen (Abb. 5): kleine Zellen mit stark geschrumpften pyknotischen Kernen, zum Teil mit intensiv rotem Plasma, andererseits auch riesenzellartige Bildungen bis zu 35  $\mu$  Größe mit Kernen, die bis zu 25  $\mu$  groß sind, teils aus mehreren miteinander verschmolzenen Einzelkernen zusammengesetzt erscheinen, teils aus einer mehr einheitlichen, vielfach unscharf begrenzten, wabigen oder streifigen, sehr dichten Chromatinmasse bestehen. In syncytienartigen Protoplasma-massen konnten Kerne bis zu 40  $\mu$  Länge beobachtet werden. In einzelnen Partien des Tumors finden sich solche Riesenzellen häufiger.

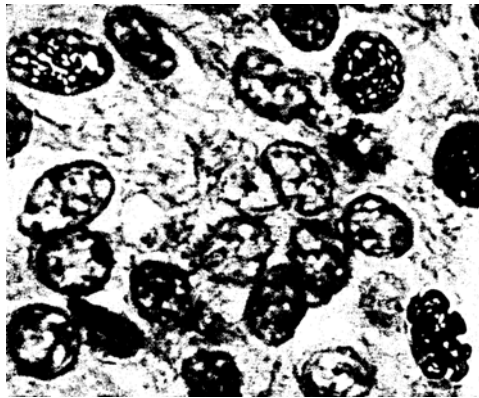


Abb. 4. Linkes oberes Epithelkörperchen. Kalkablagung in Zellkernen. Silbernitrat-Licht-Reaktion nach v. Kossa. Vergr. 1700mal.

Die Zellstränge, die meist aus 1–2 nebeneinander liegenden Zellreihen bestehen, werden ebenso wie die kleineren rundlichen Zellanhäufungen von Capillaren

umflossen. Gruppen solcher Zellkomplexe bilden größere Läppchen, die von gröberen Bindegewebszügen begrenzt werden. In einigen dieser Läppchen findet man Cysten, die teilweise leer erscheinen, meistens aber mit einer im H.-E.-Schnitt rosa gefärbten Masse erfüllt sind, die zum Teil homogen ist, zum Teil aber auch eine feine wabige Struktur erkennen läßt. Einige dieser Hohlräume enthalten schlecht färbare Zellen aller beschriebener Formen, vielfach auch Zell- und Kerntrümmern und an einigen Stellen dicht liegende, teils mit Neutralfett und doppelbrechenden Lipoiden beladene, teils mit Hämosiderin in feinen und groben Schollen ausgefüllte Zellen, die ihrem übrigen Aussehen nach den Tumorzellen gleichen. Die Wand der Cysten besteht aus den oben aufgezählten Zellformen. Die dem Hohlraum

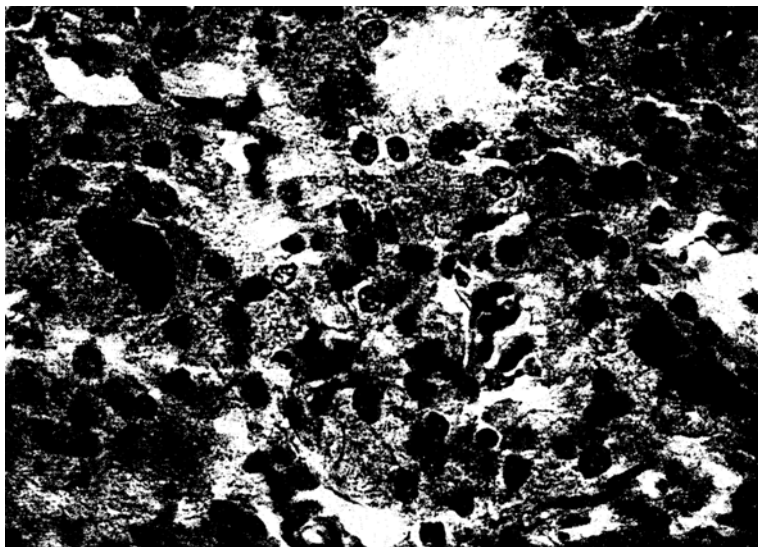


Abb. 5. Großer Epithelkörperchentumor. Polymorphie des Zellbildes. Häm.-Eosin. Vergr. 450mal.

der Cysten zugekehrten Teile der Wandzellen zeigen häufig nur eine undeutliche Kern- und Protoplasmastruktur. Ihr Protoplasma geht vielfach mit unscharfen Grenzen in die homogene oder wabige Masse über, welche die Cysten ausfüllt. In die Cysten hinein ragen an einigen Stellen Zapfen gut erhaltener Tumorzellen.

Neben diesen cystischen Hohlräumen enthält der Tumor ein verzweigtes, vielgestaltiges System von Spalten, die im Gefrierschnitt eng, im Paraffinschnitt sehr weit sind und meist um feine Blutgefäße herum angeordnet sind. Die Zwischenräume zwischen Zellhäufchen und -strängen, die in ihrem Innern manchmal intercelluläre Kolloidkügelchen enthalten, sind entweder von Blutcapillaren oder von einer blaßrosa färbbaren, homogenen, fädigen oder körnigen Masse ausgefüllt, die sich bei der Bestschen Glykogenfärbung mitunter deutlich rot färbt. Zwischen diesen engen Spalträumen, die mit den genannten Massen erfüllt sind, und den größeren, meist völlig leer erscheinenden oder von dünnwandigen Blutgefäßen durchzogenen Hohlräumen bestehen fließende Übergänge.

In den meisten Abschnitten des Tumors haben die Capillaren und kleinen Gefäße eine zarte Wand, in anderen Teilen dagegen eine dicke, konzentrisch geschichtete oder völlig homogene Wand, die vielfach auf weite Strecken hin mit Kalk inkrustiert

ist (Abb. 6). An Schnitten von vorsichtig in Formalin entkalktem Material erscheinen die verdickten Gefäßwände im H.-E.-Schnitt blaßrot, bei *van Gieson*-Färbung leuchtend rot, bei Färbungen mit Methylviolett blaßrot, häufig jedoch auch leicht blau. Abgesehen von den Kalkablagerungen in den oben beschriebenen Gefäßwänden findet sich Kalk auch in einzelnen Tumorzellen, zum Teil feinkörnig und staubförmig, zum Teil grobschollig und die ganze Zelle erfüllend.

In den Verzweigungsgebieten der durch Thromben verstopften Gefäße erkennt man statt eng in Nestern und Strängen zusammengelagerter Zellen eine völlige Zersprengung dieser Struktur. Die Zellen liegen zwar manchmal eng beisammen, manchmal sogar zusammengesintert, vielfach jedoch völlig einzeln und in größeren

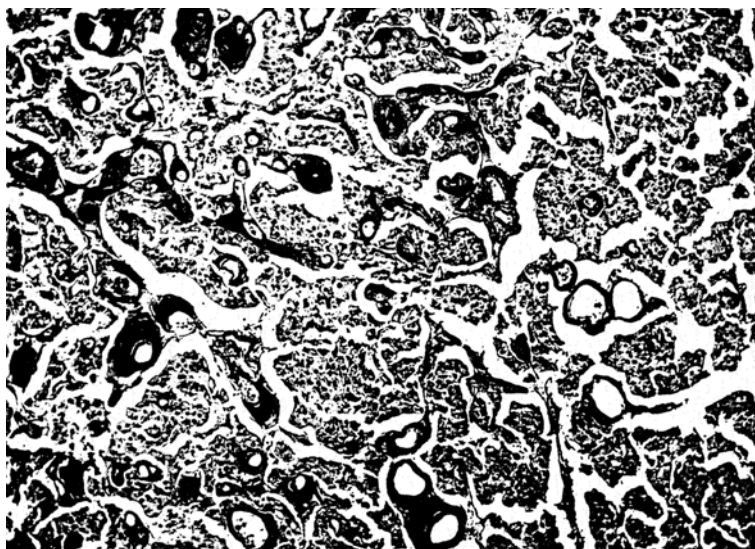


Abb. 6. Großer Epithelkörperchentumor. Hyalinisierung der Wand kleiner und kleinster Gefäße. Bindegewebsfärbung nach *van Gieson*. Vergr. 80mal.

Abständen voneinander. Auch die Struktur der Einzelzelle ist gegenüber der in den gut erhaltenen Gebieten schwer verändert. Ein kleiner Teil der Zellen ist in Trümmer zersprengt; ein anderer Teil läßt zwar noch einzelne gut abgegrenzte Zellen erkennen, denen jedoch die Färbbarkeit des Kernes fehlt. Die meisten Zellen in diesen Gebieten zeigen aber noch eine deutliche Kern- und Protoplasmafärbung. Der Kern ist verhältnismäßig klein, hat manchmal eine feinhöckerige Oberfläche und meistens ein dichtes, nur wenig gegliedertes Chromatin. Die Zellgrenzen erscheinen sehr scharf, das Protoplasma dunkler rot als das der Zellen in den gut erhaltenen Gebieten (Abb. 7). Die Verbindung der Zellen untereinander ist vielfach in so weitgehendem Maße aufgehoben, daß das Ganze wie ein Zupfpräparat erscheint und sehr deutlich kugelige, polygonale, zylindrische und vielfach auch bänderartige oder spindelförmige Zellen erkennen läßt. Spindelige Zellen finden sich in manchen Abschnitten so zahlreich, daß hier kein epitheliales Zellbild mehr vorliegt, sondern die Tumorabschnitte wie glatte Muskulatur aussehen.

Ein weiterer Unterschied zwischen den gut erhaltenen Tumorabschnitten und den Infarktgebieten ist der, daß die ersteren nur wenig oder keine Fettsubstanzen, die letzteren dagegen sehr reichlich Fett enthalten. Es finden sich Neutralfette

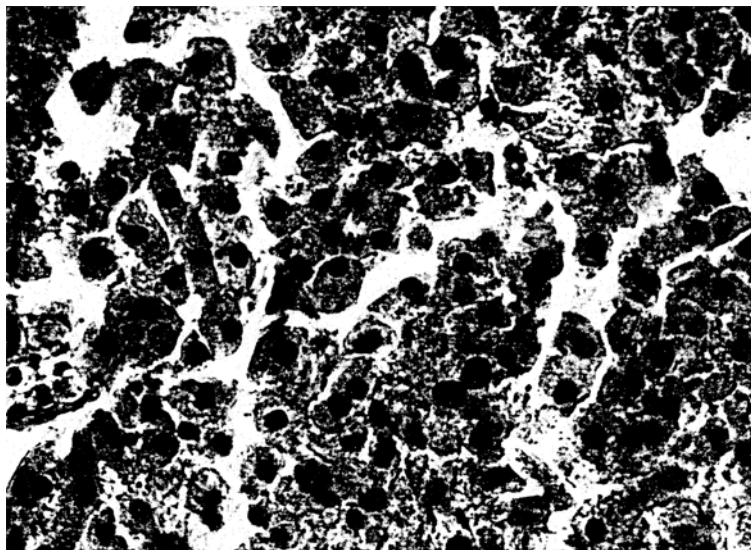


Abb. 7. Großer Epithelkörperchentumor. Oxyphile Zellen in einem Infarktgebiet.  
Häm.-Eosin. Vergr. 560mal.

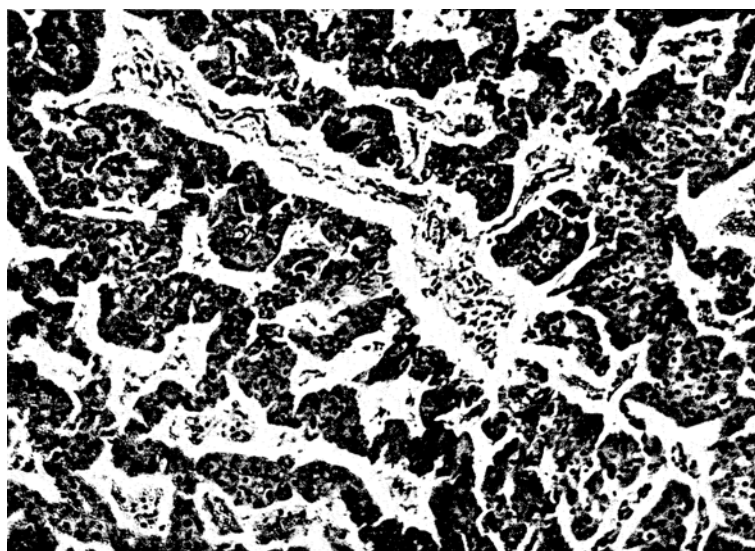


Abb. 8. Kleiner Epithelkörperchentumor. Gemischtzelliges Adenom. Polymorphes Zellbild.  
Häm.-Eosin. Vergr. 100mal.

und Lipoiden, fein- und grobtropfig, intra- und intercellulär gelagert, zum Teil in Form von zylindrischen Ausgüssen der Spalträume zwischen den Tumorzellbalken.

Die Kapsel des Tumors besteht aus vielfach hyalin verquollenem Bindegewebe, in dem unregelmäßige Nester und Balken aus Tumorzellen zu finden sind. Auch in den interlobulären kleineren und größeren Bindegewebssepten liegen Tumorzellnester. Die Bindegewebskapsel, sowie die ins Innere des Tumors ziehenden Septen enthalten an mehreren Stellen reichlich Hämosiderin.

*Rechter kleiner Tumor.* Der in einer Grube an der Rückfläche des großen Tumors gelegene kleinere Knoten ist von einer dünnen Bindegewebskapsel umhüllt. Sowohl in seiner gröberen Struktur, als auch im feineren Zellbild gleicht er dem großen Tumor weitgehend. Dem Zellbild nach, das vielfach sehr polymorph ist (Abb. 8), ist die Ähnlichkeit mit dem großen Tumor weitgehender als im architektonischen



Abb. 9. Herzmuskulatur. Verkalkung von Herzmuskelfasern und Gefäßwänden. Silbernitrat-Licht-Reaktion nach v. Kossa. Vergr. 70mal.

Aufbau, der an einigen Stellen sehr an den lobulären und spongiösen Bau der linksseitig gelegenen Epithelkörperchen erinnert. Normales Epithelkörperchengewebe oder Abschnitte des Tumors, die dem linksseitigen Epithelkörperchen gleichen würden, ließen sich auch an einer großen Anzahl von Schnitten nicht finden.

*Herz.* Das mikroskopische Bild des Herzmuskels wird beherrscht von einer über alle Teile des Herzens sowie alle geweblichen Bestandteile — Muskelfasern, Bindegewebe und Gefäße — verbreiteten Kalkablagerung. Welche Ausmaße diese Verkalkung an manchen Stellen annimmt, soll die Abb. 9 veranschaulichen. Sie zeigt einen Schnitt durch die Muskulatur der linken Kammer, wo die Verkalkung bei weitem am stärksten ist. Weniger ausgedehnt und hochgradig ist sie in der Muskulatur der rechten Kammer, noch geringer in den Vorhöfen. Die Verkalkung der Herzmuskelfasern ist eine außerordentlich wechselnde. Es finden sich einerseits nur einzelne Fasern auf mehr oder weniger lange Strecken hin mit Kalk inkrustiert, wobei auffällt, daß bei einem Teil der Fasern die Verkalkung an den Glanzstreifen mit scharfer Grenze aufhört, andere verkalkte Fasern diese Eigentümlichkeit allerdings nicht zeigen. Andererseits sind oft ganze Gruppen von Fasern verkalkt. Ebenso wechselnd wie die räumliche Ausdehnung ist die Dichte der Verkalkung.

Neben Fasern mit nur allerfeinster, staubförmiger Ablagerung beobachtet man solche, die ganz dicht mit Kalk beladen sind, so daß die ganze Faser aus mehr oder weniger langen Kalkschollen zu bestehen scheint. Die nur geringgradig verkalkten Fasern lassen alle Feinheiten der Struktur noch gut erkennen, während die stark mit Kalk durchsetzten Fasern keine Kerne, keine Querstreifung und keine Glanzstreifen mehr aufweisen. Auf Querschnitten erkennt man, daß ein Teil der Fasern nur in den äußersten Randteilen mit Kalk beladen ist, so daß das Bild eines mit Kalk inkrustierten Sarkolemm Schlauches entsteht, daß aber andere Fasern verschieden große Kalkkörner auch im Innern enthalten, wobei Myofibrillen und Sarkoplasma nicht zu differenzieren sind. Auffallend sind vereinzelte Fasern, bei denen man mit der *v. Kossaschen* Reaktion nachweisen kann, daß die Kalkablagerung auf feinste Längsstreifen und auf dünne Querscheiben beschränkt ist, so daß bei dieser Färbung eine ganz besonders intensive Längs- und Querstreifung hervortritt. Hier haben sich die Kalkkörnerchen offenbar an oder zwischen den Myofibrillen und bei diesen vorwiegend in den isotropen oder anisotropen Scheibchen abgelagert. Die Auffassung, daß bei geringfügiger Verkalkung der Fasern eine solche elektive Ablagerung an Myofibrillen erfolgen kann, scheint auch durch Querschnittsbilder gestützt zu werden. Man sieht hier nämlich bei einer Reihe von Fasern, daß die Myofibrillenbündel allein oder wenigstens stärker verkalkt sind als die zwischen ihnen liegenden Septen von Sarkoplasma.

Andere, noch viel seltener anzutreffende Fasern weisen eine isolierte Kalkablagerung in den Kernen auf, bei völligem Fehlen von morphologisch darstellbarem Kalk in Sarkoplasma oder an den Myofibrillen.

Der Herzmuskel ist unregelmäßig fleckförmig, feintropfig verfettet, und zwar am stärksten im Bereich der stärksten Kalkablagerungen. Die Verteilung der verfetteten Bezirke ist jedoch nicht so, daß sie mit den verkalkten Stellen etwa zusammenfallen würden, sondern in Abschnitten mit vielen Kalkherden finden sich zwischen diesen zerstreut reichlich Bezirke mit Verfettung der Herzmuskelfasern, in Abschnitten mit wenig Kalkherden dagegen nur wenige Stellen mit fettiger Degeneration. Das Bindegewebe in den Abschnitten mit den stärksten Veränderungen der beschriebenen Art ist aufs dichteste mit Leukocyten und Lymphocyten durchsetzt. In Präparaten, an denen die *Bennholdtsche* Kongorotfärbung angewandt wurde, fallen in diesen Bereichen besonders zahlreiche, in den übrigen Abschnitten des Herzmuskels weniger zahlreiche Bezirke auf, die im Gegensatz zu ihrer Umgebung eine intensiv gelbbraune Färbung zeigen. Die Jod- und Jodschwefelsäureprobe, sowie die Methylviolett färbung auf Amyloid fiel negativ aus. Die Verfettungsbezirke und die stärkere Infiltration des Zwischengewebes mit Leukocyten und Lymphocyten findet sich zwar an mehreren Stellen, ist jedoch keineswegs über das ganze Herz verbreitet. Dagegen fällt überall ein leichtes Ödem des Zwischengewebes und ein relativer, wenn auch geringer Zellreichtum in diesem auf. In Schnitten, in denen durch längeres Liegen der Organstückchen in Formalin eine teilweise Entkalkung eingetreten ist, finden sich an den Herzmuskelfasern die verschiedenartigsten Veränderungen: Scholliger Zerfall ganzer Fasern oder von Faser teilen, ungleichmäßige Dicke, Zerreißung in dünne Querscheiben oder ganz verschieden lange Bruchstücke, sowie eigenartige Kontraktionswülste mit völliger Aufhebung der Struktur, während in den unmittelbar neben den Verdickungen liegenden Abschnitten die Feinheiten der Struktur tadellos erhalten sind.

Die Kalkablagerung im interstitiellen Bindegewebe ist ebenfalls sehr ungleichmäßig, wie die Verkalkung der Herzmuskelfasern. Jedoch bestehen die großen Unterschiede im Grade der Verkalkung nicht. Größere, in plumpe Kalkschollen verwandelte Gewebspartien, wie sie zusammenliegende verkalkte Muskelfasern bilden, werden im interstitiellen Bindegewebe auch in dickeren Septen nicht beobachtet. Man findet hier vielmehr nur feinste Kalkkörnerchen unregelmäßig im Binde-

gewebe verteilt oder noch häufiger reihenförmig entlang von Bindegewebsfibrillen angeordnet. Auf Querschnitten durch Bündel von Herzmuskelfasern entstehen so zarte gitterförmige Figuren, deren Maschenräume durch quergetroffene Herzmuskelfasern ausgefüllt sind.

Einer gesonderten Besprechung bedarf noch die Kalkablagerung in den Gefäßen. Die Capillarwände sind oft auf lange Strecken hin mit feinem Kalkstaub inkrustiert. In kleinen und dünnwandigen Arterien ist häufig die ganze Wand gleichmäßig von Kalk durchsetzt, so daß die Gefäßwand im H.-E.-Schnitt homogen blaue, bei der Färbung nach *v. Kossa* gleichmäßig schwarze, schmale Bänder bildet (Abb. 9).



Abb. 10. Niere. Übersichtsbild. Ausgedehnte Kalkmetastasen in Rinde und Mark.  
Häm.-Eosin. Vergr. 6mal.

Die in den Lichtungen von Capillaren und kleinen Gefäßen liegenden Massen sind teilweise homogen, teilweise haben sie eine feinkörnige Struktur und geben nicht selten positive Kalkreaktion. In den größeren und dickwandigeren Gefäßen ist besonders die Intima und Media mit Kalk beladen, am stärksten die *Elastica interna*, sofern eine solche deutlich ausgebildet ist.

Die Kalkablagerung in den Herzklappen wurde an der Mitrals untersucht. Sie zeigte keine Besonderheiten. Es findet sich eine fleckförmige, feinkörnige Verkalkung, besonders entlang von feinen Fäserchen der subendokardialen Schicht der Klappenplatte.

*Aorta.* Die Aorta weist neben vielen kleinen Lipoidflecken der Intima eine im wesentlichen auf die mittleren Mediaschichten beschränkte feinkörnige Kalkablagerung auf. In den innersten und äußersten Schichten der Media, sowie in Intima und Adventitia liegen nur ganz vereinzelte Kalkkörnchen. Die Kerne einiger Fibroblasten der Adventitia sind mit Kalk inkrustiert, ohne daß das Protoplasma dieser Zellen eine Spur von morphologisch nachweisbarem Kalk erkennen läßt.

*Niere.* Das mikroskopische Bild läßt schwerste Veränderungen an Glomeruli, Tubuli, im interstitiellen Bindegewebe und an den Gefäßen erkennen. Kaum ein Glomerulus ist ganz intakt. Die zuerst ins Auge fallenden Veränderungen sind die Kalkablagerungen (Abb. 10). Kalk findet sich an allen Stellen der Glomeruli. Bei einer großen Anzahl derselben ist der Kapselraum ausgefüllt von einer teils homogenen, teils feinkörnigen Masse, die sich bei H.-E.-Färbung blauviolett darstellt und bei der *v. Kossas*chen Reaktion schwarz erscheint. Die Menge des Kapsel-exsudates ist sehr verschieden. An manchen Glomeruli findet sich Exsudat nur in Form von schmalen sichelförmigen Säumen. An anderen Glomeruli dagegen ist es so reichlich, daß ihm gegenüber der Glomerulus mit seinen Capillarschlingen ganz klein und gegen die Kapselwand am Eintritt des Vas afferens und efferens hin gedrängt erscheint. In diese meist homogenen oder feinkörnigen Exsudatmassen eingelagert, finden sich vereinzelt Zellen, die aber wegen der starken regressiven Veränderungen nicht genauer zu klassifizieren sind. Bei den Ausscheidungen in die Kapselräume der Glomeruli handelt es sich also offenbar um mit Kalk inkrustierte Eiweißmassen.

Die Glomeruli selbst mit ihren Capillarschlingen sind fast durchweg sehr zellreich und von vielen Leukozyten und vereinzelt Lymphocyten durchsetzt. An vielen Glomeruli finden sich ausgedehnte fibrinoide Schlingennekrosen. Ein Teil der Glomeruli ist geschrumpft und hyalin umgewandelt, und zwar liegen solche geschrumpften Glomeruli nicht selten in keil- bzw. streifenförmigen Bezirken zusammen, manchmal jedoch auch unregelmäßig zwischen anderen nicht geschrumpften Glomeruli verteilt. Die Glomeruluskapsel ist vielfach stark verdickt, die Glomeruli an mehreren Stellen mit ihr verlötet. Sowohl in der Kapsel als auch im Glomerulus selbst finden sich reichliche Ablagerungen von Kalk, an den einzelnen Glomeruli allerdings in sehr verschiedener Art und Ausdehnung. In manchen Glomeruli ist nur eine feinste staubförmige Kalkablagerung in der Wand einzelner Capillarschlingen zu beobachten, während andere, besonders solche mit hyaliner Umwandlung, mit dichten Kalkschollen beladen sind. Daneben finden sich alle Übergänge zwischen beiden extremen Fällen. Ebenso ist die Glomeruluskapsel in den verschiedensten Graden mit Kalk imprägniert, teilweise fein und staubförmig, an anderen Glomeruli so stark, daß die Kapsel in dicke Kalkspangen verwandelt ist.

Mannigfaltig sind auch die Veränderungen an den Harnkanälchen. Im Rindengebiet wechseln Bezirke mit stark, zum Teil cystisch erweiterten, gewundenen Harnkanälchen ab mit streifen- und keilförmigen Bezirken, in denen die Kanälchen eng und durch reichlich Bindegewebe getrennt sind. Die Harnkanälchen enthalten vorwiegend granulierte, vereinzelt aber auch homogene Zylinder, von denen ein Teil mit Kalk inkrustiert ist. An einigen Kanälchen ist das Epithel größtenteils oder ganz abgestoßen und bildet mit homogenen oder feingranulierten Massen im Innern unregelmäßig gestaltete, meist stark mit Kalkkörnern beladene, dicke Zylinder. Kalk findet sich aber nicht nur in den Ausgüssen der Harnkanälchen sowie in abgestoßenen Epithelien, sondern vielfach auch in Epithelzellen, die im Verband einer gut erhaltenen Tubuluswand liegen, an der außer der Kalkablagerung keine auffallenden Veränderungen festzustellen sind. Die hochgradigsten Kalkablagerungen beobachtet man im Bereich der Marksubstanz (Abb. 10). Hier sind nicht nur einzelne Kanälchen auf größere Strecken hin verkalkt, sondern ganze Kanälchengruppen mit dem dazwischenliegenden Bindegewebe, so daß bis kirsch-kerngroße Kalkmassen entstehen, in denen von einer Gewebsstruktur nichts mehr zu erkennen ist. Oft zeigen diese Kalkkugeln eine zentrale Höhle, die mit feinem Kalkstaub oder gröberen Kalkkörnern erfüllt ist. Zahlreiche gerade Harnkanälchen sind mit langen Zylindern aus Leukozyten erfüllt.

Merkwürdig ist auch in der Niere die isolierte Ablagerung von Kalk in Zellkernen ohne Verkalkung des Protoplasmas. Diese Erscheinung ist hier zwar nicht häufig, jedoch immerhin an einigen Epithelzellen, besonders in den gewundenen Harnkanälchen, zu beobachten.



Das interstitielle Bindegewebe ist in Rinde und Mark vermehrt; es ist teils dicht und zellarm, teils locker und ödematös und von Leukocyten und Lymphocyten durchsetzt. Besonders stark vermehrt ist es in keilförmigen Bezirken der Rinde und an diesen Stellen von zahlreichen Lymphocyten durchsetzt. Auch das interstitielle Bindegewebe enthält Kalk in verschieden dichter Form. In der Rinde entstehen dadurch vielfach dünne Kalkspangen und -ringe, die um Harnkanälchen herum angeordnet sind. An vielen solchen Stellen erscheinen auch die basalen Teile der Tubulusepithelien verkalkt, so daß hier die scharfe Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe verwischt ist. In Intima und Media größerer und mittlerer Nierengefäße, deren Lichtung an vielen Stellen durch gemischte Thromben ausgefüllt sind, läßt sich Kalk in feinkörniger oder gröberer Ablagerung erkennen. Die Wand der Arteriolen ist oft hyalin verquollen und verfettet, nicht selten auch mit feinsten Kalkkörnchen bestäubt.

Die chemische Untersuchung der Konkreme im Nierenbecken ergibt, daß sie aus Calciumcarbonat und -phosphat bestehen.

*Lunge.* Auf Schnitten durch die rechte Lungenspitze sieht man zwischen kleinen Gruppen stark verzerrter Alveolen zahlreiche dicke Züge von faserreichem, stellenweise hyalin verquollenem Bindegewebe, das da und dort Ablagerung von Hämosiderin zeigt. In diesem Bindegewebe eingelagert sind größtenteils fibrös umgewandelte Tuberkel mit *Langhansschen* Riesenzellen. Die derben Bindegewebszüge umschließen kleine Höhlen, deren Wand zum Teil von zellarmem Bindegewebe, zum Teil von gefäßreichem, entzündlich durchsetztem Granulationsgewebe gebildet wird. In der Wand einiger dieser Höhlen liegen Bündel quergestreifter Muskulatur und kleine Knorpelplättchen, in ihrer Lichtung Detritus mit Lymphocyten. Vereinzelt finden sich auch kleine Herde von krümeligen Massen, die mit Kalk beladen und in ihren äußeren Zonen von Organisationsgewebe durchwuchert werden.

In den übrigen Teilen der rechten und in der ganzen linken Lunge ist die auffälligste Veränderung eine weit verbreitete Kalkablagerung. Es finden sich Gruppen von Alveolen, deren Wände so reichlich Kalk enthalten, daß sie an manchen Stellen bei schwacher Vergrößerung wie dicke homogene Kalkspangen erscheinen. Erst bei stärkeren Vergrößerungen lösen sich die Kalkspangen in feinere Strukturen auf (Abb. 11). Dabei zeigt sich, daß feine Kalkkörner meist um die in den Alveolarwänden verlaufenden Blutcapillaren herum angeordnet sind, in seltenen Fällen auch Alveolardeckzellen selbst imprägnieren. Von Alveolen, deren Wände am ganzen Umfang dicht mit Kalk beladen sind, bis zu solchen, in denen nur ganz vereinzelt kleinste Kalkpartikelchen liegen, bestehen alle Zwischenstufen. Immerhin ist auffallend, daß die Kalkfärbung nach *v. Kossa* und die Anwendung starker Vergrößerungen zeigt, daß kaum eine Alveole ganz kalkfrei ist. Nach der Lage der Kalkkörnchen ist anzunehmen, daß sie entlang der elastischen Fasern aufgereiht sind. Bei Elasticafärbung erkennt man, daß die elastischen Fasern häufig aufgequollen und stark zersplittert sind. Es wechseln Gruppen von stark verkalkten mit Bezirken von nur ganz geringgradig mit Kalk inkrustierten Alveolen ab. Im Innern der Alveolen liegen nicht selten Alveolardeckzellen mit feinen und gröberen Kalkkörnchen (Abb. 11). Kalk findet sich ferner in den Bronchien jeder Größenordnung. Die stark mit Kalk durchsetzten Bronchialäste lassen eine epitheliale Auskleidung vermissen. Statt dessen findet man einen Belag von nekrotischen, mit Kalk dicht beladenen Massen. Jedoch ist nicht nur das nekrotische Bronchialepithel, sondern auch die übrigen Wandschichten der Bronchien, wenn auch wesentlich geringer, mit Kalk imprägniert. In dem Bindegewebe unter dem oben beschriebenen Kalkstreifen, der an Stelle des Bronchialepithels liegt, findet man reichlich Leukocyten und Lymphocyten. Kleinere und mittlere Lungenarterienäste sind durch Emboli verstopft. Die Kalkablagerung in den Gefäßwänden ist zum Teil so hochgradig, daß sie als homogene, meist wellenförmig verlaufende Kalkmembranen erscheinen.

Kleinere Bezirke der Lungen sind atelektatisch, in anderen sind die Alveolen mit einer zellarmen oder ganz homogenen Masse ausgefüllt.

*Trachea.* In der Luftröhre und ihren direkten Ästen fehlt das Epithel fast völlig. Reste davon sitzen auf einem schmalen Streifen verkalkten Gewebes. Die Abstoßung des Epithels dürfte wohl zum größten Teil schon intravital erfolgt sein, da seine Ernährung bei der Abriegelung von dem gefäßhaltigen Bindegewebe durch die verkalkte Basalmembran sicher sehr mangelhaft war.

*Leber.* Eine Anzahl von Pfortaderästen ist durch frische, gemischte, mit Kalk fleckenweise inkrustierte Thromben verstopft. Die Leberteile, die einen ungestörten Pfortaderkreislauf besitzen, zeigen regelmäßig gebaute Läppchen. Ihre Zentral-

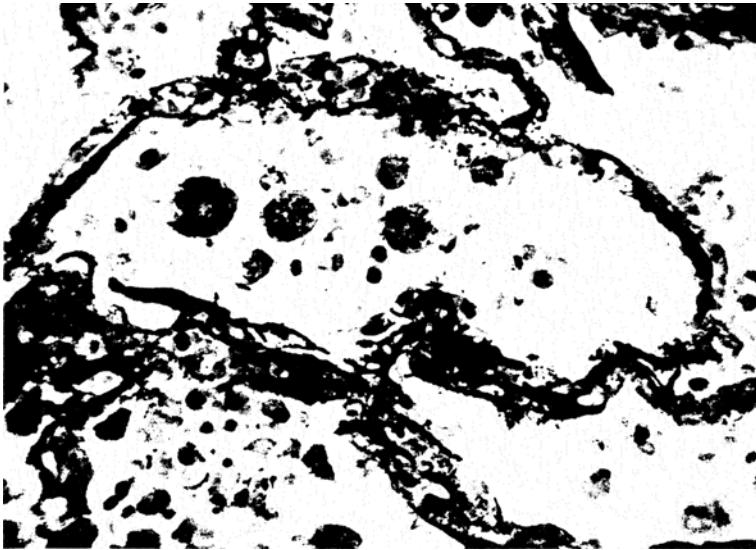


Abb. 11. Lunge. Kalkablagerung in den Alveolarwänden. In den Alveolarlichtungen abgestoßene, verkalkte Alveolardeckzellen. Silbernitrat-Licht-Reaktion nach v. Kossa. Vergr. 450mal.

venen sind etwas weit, ebenso die Capillaren in den zentralen Teilen der Läppchen, während die peripheren Läppchengebiete enge Capillaren aufweisen. Die Leberzellbalken sind in den äußeren Läppchenteilen fest gefügt, während sie in den zentralen Läppchenzonen eine Dissoziation der Leberzellen erkennen lassen, die hier klein und mit gelbbraunem eisenfreiem Pigment beladen sind. In den Leberabschnitten, die im Verzweigungsgebiet der durch Thromben verstopften Pfortaderäste liegen, sind die Stauungserscheinungen so stark, daß ausgedehnte und verzweigte Stauungsstraßen entstehen.

Die Leber läßt eine ausgedehnte Verkalkung erkennen (Abb. 12), wobei aber hinsichtlich der Stärke der Verkalkung sehr ausgeprägte Unterschiede zwischen den Zahnschen Infarkten und dem übrigen Lebergewebe bestehen. Hier findet sich Kalk nur in Leberarterienästen, sowie als feinsten Kalkstaub in der Wand einiger Zentralvenen, in einzelnen Capillarvenen, im Läppchenzentrum und ganz selten in Leberzellen, die meist aus dem Verband der benachbarten Parenchymzellen herausgelöst erscheinen. Im Bereich eines Zahnschen Infarktes dagegen (Abb. 12) sind alle größeren Gefäße, Zentralvenen, Pfortader-, Leberarterien- und Lebervenenäste

aufs dichteste mit Kalk durchsetzt. Auch die Capillarwände sowie die *Kupfferschen* Sternzellen sind mit Kalk imprägniert, besonders stark in den zentralen Teilen der Leberläppchen, so daß hier häufig zierliche Netzstrukturen entstehen. Innerhalb der *Zahnschen* Infarkte ist auch die Kalkablagerung in den Leberparenchymzellen viel häufiger und stärker. Man findet neben verkalkten Einzelzellen, die teils feinkörnig, teils grobschollig mit Kalk beladen sind, auch größere Zellkomplexe, die in dichte Kalkschollen umgewandelt sind. Eine besondere Reaktion um die verkalkten Zellen herum fehlt.

Leberparenchym- und *Kupffersche* Sternzellen enthalten ein äußerst feinkörniges eisenhaltiges Pigment. Eine intensive Eisenreaktion geben jedoch nur



Abb. 12. Leber. Übersichtsbild über die schweren Verkalkungen im Bereich eines *Zahnschen* Infarktes. Rechts oben Übergang in normales Lebergewebe mit nur geringer Verkalkung. Häm.-Eosin. Vergr. 35mal.

die Stellen des Lebergewebes, an denen auch Kalk nachgewiesen werden kann. Fett findet sich in den Leberzellen nur wenig, vorwiegend in feintropfiger und nur ganz selten in großtropfiger Form.

*Magen.* Die Ablagerung von Kalk erstreckt sich auf alle Magenwandschichten, allerdings in verschiedener Stärke. Vor allem ist die Mucosa befallen, und zwar im Bereich der Kardie etwa gleichmäßig in ihrer ganzen Dicke, im Bereich des Pylorus etwas stärker in den oberen Schichten und im Fundus am stärksten im unteren Drittel, wobei allerdings die an die Muscularis mucosae unmittelbar angrenzenden Teile fast kalkfrei sind. Am stärksten mit Kalk imprägniert ist das interglanduläre Bindegewebe, während die Drüsenzellen nur wenig Kalk enthalten. Jedoch ist eine genauere Beurteilung wegen der starken Andauung der Schleimhaut hier nicht möglich. In der Submucosa ist es in erster Linie die *Elastica interna* der kleineren und mittleren Gefäße, die Kalkeinlagerung zeigt. Im übrigen finden sich in Submucosa, Muscularis und Serosa feinste Kalkkörnchen im lockeren Bindegewebe.

*Zwölffingerdarm.* In der Wand des Duodenums läßt sich Kalk im interglandulären Gewebe der Mucosa und Submucosa, noch deutlicher in den Basalmembranen

der *Brunnerschen* Drüsen nachweisen. Schwere Verkalkung zeigen auch die kleinen Gefäße der Submucosa, wo nicht selten die ganze Wand, fast immer aber die *Elastica interna* verkalkt ist. Im Bereich des Geschwüres im absteigenden Schenkel des Duodenums ist die *Muscularis* völlig unterbrochen. Der Geschwürsgrund besteht aus schwieligem, auffallend reaktionslosem Bindegewebe. Bis nahe an den Geschwürsgrund heran reicht eine größere Arterie, deren Lichtung durch einen organisierten Thrombus ausgefüllt ist. Der Geschwürsgrund reicht bis in die unmittelbare Nachbarschaft des Pankreasgewebes.

*Pankreas.* Im Kopf und Körperteil des Pankreas findet sich das Parenchym zum Teil noch gut erhalten, zum Teil finden sich jedoch Abschnitte mit ausgesprochen schlechter Kern- und Protoplasmafärbung. Die im Stroma liegenden kleineren und mittleren Gefäße sind alle sehr stark verkalkt. Über das ganze Pankreas verstreut erkennt man viele kleine, völlig nekrotische Bezirke, die meist in ihren Randpartien reichlich Kalk enthalten. Auch die größere Zerfallshöhle im Schwanzteil stellt eine Pankreasnekrose dar. Viele kleine und mittlere Venen des Pankreas enthalten Thromben, die teilweise ganz frisch sind, sich zum Teil aber auch schon in verschiedenen Stadien der Organisation befinden und reichlich Kalk enthalten. Die kleinen graugelben, über das peritoneale Fettgewebe verteilten Herde zeigen die typischen Veränderungen der Fettgewebsnekrose. Teilweise liegen größere Kalkschollen in diesen Bezirken; meistens sind jedoch nur die Fettzellmembranen und diese am stärksten in der Nähe der Kerne mit Kalk inkrustiert.

*Langerhanssche Inseln.* In den gut erhaltenen Abschnitten des Pankreas findet man *Langerhanssche* Inseln in gewöhnlicher Zahl, Form und Größe. Ein auffallender Befund ist an ihnen nicht festzustellen.

*Nebenniere.* In der Rinde findet sich eine regelmäßige Ausbildung aller Schichten und eine normale Verteilung der Neutralfette und Lipoiden. Das Mark ist sehr breit und besteht aus großen Zellen, die jedoch keine auffallenden Erscheinungen zeigen.

*Thymus.* Im retrosternalen Fettkörper finden sich mikroskopisch noch deutliche Reste von Thymusgewebe in reichlicher Zahl und guter Ausbildung. Es liegen in Fettgewebe eingebettet Inseln und Stränge, die vorwiegend aus lymphocytenähnlichen Zellen bestehen, welche sich in einem feinen Reticulum von größeren, protoplasmareichen Zellen verteilt finden. An mehreren Stellen auch *Hassallsche* Körperchen verschiedener Größe.

*Schilddrüse.* Der größte Teil der Schilddrüse setzt sich aus kleinen bis mittelgroßen Follikeln mit flachem und kubischem Epithel zusammen. In den wenigen kleinen Knoten wechselt die Größe der Follikel etwas mehr; stellenweise finden sich hier große Kolloidcysten. Das die Knoten umhüllende dichte Bindegewebe zeigt geringe Blutungsreste mit Hämosiderinablagerung. Das Kolloid färbt sich im ganzen gleichmäßig blaßrosa; nur fallen darin kleine Bezirke von meist kugelliger Gestalt auf, in denen das Kolloid einen leicht bläulichen bis violetten Farbton annimmt. In den meisten dieser kugeligen Gebilde fällt die Kalkreaktion nach *v. Kossa* deutlich positiv aus. Etwas mehr Kalk in feinkörniger Form findet sich im interfollikulären Bindegewebe, sowie stellenweise in der Basalmembran des Follikelepithels. An all diesen Stellen, wo mit der *v. Kossaschen* Reaktion Kalk nachgewiesen werden konnte, besonders deutlich an den intrafollikulären kugeligen Kolloidmassen, fällt auch die Eisenreaktion deutlich positiv aus. In ganz vereinzelter Follikelepithelzellen erweist sich der Kern als kalkhaltig, das Protoplasma der Zelle dagegen frei von morphologisch darstellbarem Kalk.

*Skelettmuskulatur.* Die Skelettmuskulatur wurde an einigen Halsmuskeln untersucht. Neben Verkalkung kleiner Gefäße beobachtet man hier Kalk innerhalb der Muskelfasern, allerdings nur äußerst selten, manchmal so, daß eine im *v. Kossaschen* Kalkschnitt schwarz erscheinende Quer- und Längsstreifung zur Beobachtung gelangt, ein ähnliches Bild also wie im Herzmuskel, wo es sich allerdings etwas häufiger findet als hier.

In allen mikroskopisch untersuchten Geweben wurde für den Kalknachweis neben der *v. Kossaschen* Färbung auch die mikrochemische Reaktion mit Salzsäure und Schwefelsäure herangezogen. An dem Auftreten von feinen Gasbläschen bei Zusatz von Salzsäure und an der Entstehung der typischen Gipskrystalle bei Aufgießen von Schwefelsäure konnte erkannt werden, daß in den Kalkablagerungen ein Gemisch von Calciumcarbonat und Calciumphosphat vorliegt. Diese mikrochemischen Reaktionen fielen fast überall positiv aus. Nur an den Stellen, wo bei der *v. Kossaschen* Reaktion eine Schwarzfärbung nur innerhalb der Zellkerne auftrat, fielen die mikrochemischen Reaktionen mit Salzsäure und Schwefelsäure negativ aus.

### Besprechung der Befunde.

*Epithelkörperchen.* Nach *Danisch* (zit. nach *Rössle-Roulet*) beträgt im Alter von 41—50 Jahren die Größe der oberen Epithelkörperchen 5,2 : 3,3 : 2 mm, die der unteren 7,3 : 4 : 2,2 mm, das Gewicht der oberen Epithelkörperchen je 0,031 g, das der unteren je 0,04 g. Eine Größe bis zu 10 mm und ein Gewicht bis zu 0,05 g sind nach ihm noch als Schwankungen innerhalb der physiologischen Variationsbreite anzusehen. In unserem Falle ist das linke obere Epithelkörperchen 18 : 8 : 4 mm, das linke untere 11 : 4 : 2 mm groß; ihre Gewichte betragen 0,227 g für das obere und 0,070 g für das untere Epithelkörperchen. Selbst gegenüber den als obere Grenzwerte anzusprechenden Zahlen von 10 mm und 0,05 g sind also die Epithelkörperchen im vorliegenden Fall als deutlich vergrößert anzusehen; dem Gewicht nach übertrifft das obere Epithelkörperchen den Höchstwert um etwa das Vierfache, den Mittelwert sogar um das Siebenfache. Das Gewicht des kleinen Epithelkörperchentumors rechts allein ist zehnmal größer als die größten noch als normal zu bezeichnenden Epithelkörperchen, ganz abgesehen von dem großen Tumor, der ein normales Epithelkörperchen um mehr als das Hundertfache an Gewicht übertrifft.

Zunächst sollen die Verhältnisse rechts außer acht gelassen werden, da es sich hier, wie unten noch näher zu besprechen sein wird, um echte Blastome handelt. Für die Ansicht, daß links ausgesprochene Hyperplasien der Epithelkörperchen vorliegen, können nicht nur die Größen- und Gewichtsverhältnisse herangezogen werden, sondern es spricht dafür auch die feinere histologische Struktur. Die Zellen, welche die linksseitigen Epithelkörperchen zusammensetzen, sind vorwiegend „syncytiale“, „rosarote“ und wasserhelle“ Zellen, während die oxyphilen (*Welshschen*) Zellen völlig fehlen. Hierbei ist die ältere Einteilung der Zelltypen nach *Getzowa* zugrunde gelegt, die für den vorliegenden Fall deshalb besonders geeignet erscheint, weil hier sehr reichlich syncytiale Zellen vorhanden sind, die in der neuerdings üblichen Einteilung von *Castleman* und *Mallory* und anderen nicht mehr gesondert aufgeführt, sondern mit den „rosaroten“ Zellen in der Gruppe der Hauptzellen zusammengefaßt werden. Bei der Betrachtung des histologischen Aufbaues sieht man, daß die Vergrößerung der Epithelkörperchen auf einer Zunahme der Parenchymzellen und nicht etwa auf einer Vermehrung von

Bindegewebe oder Fettgewebe beruht, das nur in kleinsten Inseln von Fettzellen, wie sie im höheren Alter regelmäßig beobachtet werden, vorhanden ist. Die Größenzunahme scheint nicht nur durch Vermehrung, sondern auch durch Vergrößerung von Parenchymzellen hervorgerufen zu sein. Nach *Castleman* und *Mallory* sind die Hauptzellen  $6-8\mu$ , die „wasserhellen“  $10-15\mu$  groß. Für die Hauptzellen (syncytiale und „rosarote“ Zellen nach *Getzowa*) konnte im vorliegenden Fall eine Schwankungsbreite von  $6-10\mu$ , für die „wasserhellen“ Zellen eine Größe von  $9-18\mu$  festgestellt werden. Da außerdem aus unten noch zu erörternden Gründen eine Schrumpfung der Zellen angenommen werden muß, können die Parenchymzellen gegenüber den entsprechenden Zelltypen in normalen Epithelkörperchen als eindeutig vergrößert angesehen werden. Da ferner von fast allen Untersuchern die „wasserhellen“ und die Hauptzellen als diejenigen angesprochen werden, denen die Funktion der Hormonbildung zuzuschreiben ist, kann auch die Zusammensetzung der Epithelkörperchen gerade aus diesen Zellen als Zeichen einer hohen Funktion betrachtet werden.

Eine andere Erscheinung, die in demselben Sinne spricht, ist die große Zahl und die Ausgestaltung der Follikel. Wie bereits beschrieben, bestehen alle Übergänge zwischen soliden Zellhaufen und den ausgebildeten Follikeln. Diese entstehen durch Auseinanderweichen, vielfach aber offenbar auch durch Zerfall von Zellen im Innern ursprünglich solider Läppchen. Die Epithelvorwölbungen ins Innere der Follikel könnten demnach als vom Zerfall noch verschonte Zellgruppen betrachtet werden; andererseits ist es jedoch ebensowohl möglich, daß aktive Wucherungen von Follikelwandzellen vorliegen. Wenn man die oft drüsenartigen Formen der Follikel, die kubischen bis zylindrischen Zellen der Follikelwand, die leisten- und zapfenartigen Vorsprünge ins Follikelinnere, ihre an manchen Stellen zu beobachtende Abstoßung, sowie die verschiedene Färbbarkeit des Kolloids bzw. das Fehlen von Kolloid in vielen Follikeln betrachtet, so drängt sich der Vergleich mit einer *Basedow*-Schilddrüse zwangsläufig auf, wenn man sich auch selbstverständlich immer bewußt bleiben muß, daß eine derartige morphologische Ähnlichkeit keineswegs einen sicheren Schluß auf einen entsprechenden Funktionzustand zuläßt. Es besteht aber kein zwingender Grund, die Bedeutung des Kolloids als Träger des Hormons anzuzweifeln und deshalb ebensowenig ein Grund, bei Bildern, wie sie bei den Epithelkörperchen im vorliegenden Fall beschrieben wurden, eine erhöhte Ausschwemmung des Hormons anzunehmen. Da zu dem gewöhnlichen histologischen Bild eines Epithelkörperchens keine oder nur wenige Follikel gehören, muß man die genannten Befunde vielleicht nicht nur als Zeichen einer erhöhten Ausschwemmung eines normalen Hormons ansehen, sondern vielleicht auch die Produktion eines falsch gebildeten Inkretes annehmen.

Die zahlreichen Spalträume, die das Epithelkörperchen durchziehen, teilweise zwischen Epithelzellsträngen, teilweise zwischen diesen und kleinen Gefäßen verlaufen, sind schon häufig beschrieben und meistens als Kunstprodukte gedeutet worden. Sicher ist, daß sie durch Schrumpfung vergrößert sind. Ob sie aber reine Kunstprodukte sind, ist immerhin als fraglich zu bezeichnen. Am wahrscheinlichsten ist wohl die Auffassung, daß vorgebildete Spalträume, die intercelluläre bzw. perivascularäre Lymphräume darstellen, tatsächlich vorhanden sind und durch Schrumpfungsvorgänge an den Parenchymzellen häufig erweitert werden. Für die Auffassung, daß Lymphräume vorliegen, spricht auch das färberische Verhalten der darin liegenden Massen, die sich trotz Formalinfixierung bei der *Bestschen* Carminfärbung an manchen Stellen rot färben. Wie *Bargmann* betont, wurde allerdings bis heute der eindeutige Nachweis von Lymphgefäßen in Epithelkörperchen überhaupt noch nicht erbracht, wenn auch manche Beobachtungen, z. B. die als Lymphangiektasien gedeuteten Räume in dem von *Meisel* beschriebenen Epithelkörperchenadenom und manche anderen Befunde für das Vorhandensein von Lymphgefäßen zu sprechen scheinen.

Die Erscheinung, daß bei der Kalkdarstellung nach *v. Kossa* in den Kernen zahlreicher Zellen ein schwarzgefärbter Körper zur Darstellung kommt (Abb. 3 und Abb. 4), ist meines Wissens bisher in der Literatur nicht beschrieben worden. Im vorliegenden Falle konnte er an vielen Hauptzellen und „wasserhellen“ Zellen beobachtet werden. Meistens liegen solche Zellen gehäuft beisammen. Der Körper hat nicht immer dieselbe Struktur. Teilweise erfüllt er den ganzen Kern, meistens aber ist er von einem schmalen oder breiteren Saum eines zarten Chromatingerüsts umgeben. Er hat selten ein homogenes Aussehen; fast immer ist die schwarz dargestellte Substanz ungleichmäßig dicht, vielfach in Linien und Schleifen vorhanden, die in vergrößerter Form das normale Chromatingerüst des Kernes nachahmen, manchmal aber auch ganz eigenartig wirre Formen aufweisen. Wenn auch die mikrochemische Reaktion auf Kalk mit Schwefelsäure und Salzsäure negativ ausfiel, so ist es bei der schweren Kalkstoffwechselstörung doch naheliegend anzunehmen, daß es sich bei der schwarzfärbbaren Substanz um Kalk handelt. Da jedoch mit der Kalkreaktion nach *v. Kossa* streng genommen nur die Phosphorsäure nachgewiesen wird, muß man sich immerhin die Frage vorlegen, ob hier statt Kalk nicht Phosphorsäure den positiven Ausfall der Reaktion bewirkt. Es wäre vorstellbar, daß in bestimmten Phasen der Zelltätigkeit dieser Stoff im Zellkern vermehrt produziert und angehäuft wird, in Fällen von Kalkstoffwechselstörungen vielleicht besonders stark. Zellen mit dieser Kernveränderung waren besonders oft in den hyperplastischen Epithelkörperchen, weniger häufig in den rechts gelegenen Epithelkörperchentumoren zu beobachten, vereinzelt aber auch in anderen Organen, z. B. in den Harnkanälchen der Niere, im Herz-

muskel sowie ganz selten auch im Bindegewebe, z. B. in der Adventitia der Aorta. Protoplasmaveränderungen oder sonstige auffallende Erscheinungen an diesen Zellen konnten nicht beobachtet werden. Am wahrscheinlichsten ist meines Erachtens die Auffassung, daß es sich um Kalk handelt. Man müßte dann annehmen, daß entweder der Kalk infolge innerer Störungen der Zelltätigkeit in morphologisch nachweisbarer Form ausgefallen ist, oder aber der Zelle mit dem Blut aus dem Knochensystem zugeführt wurde. Wenn diese Ansicht zu Recht besteht, dann muß der Kalk in gelöster Form aus dem Blut an die Zelle abgegeben worden sein, ihr Protoplasma ebenfalls in gelöster Form durchwandert haben, ohne hier auszufallen, endlich durch die Kernmembran hindurch in den Kern eingedrungen sein und sich dort in der beschriebenen Form niedergeschlagen haben. Da Kalkstoffwechselstörungen selbst stärkeren Grades nicht ganz selten sind, die genannten Kernveränderungen aber noch nicht beobachtet wurden, müßte man für diesen Fall eine erhöhte Durchlässigkeit der Kernmembran für Kalksalze oder aber unbekannte Störungen des inneren Kernstoffwechsels annehmen. Ob dabei dem Ausfallen des Kalkes ein allgemeiner physiologischer oder pathologischer Zustand des Kernes, z. B. in Form einer Änderung der H-Ionenkonzentration zugrunde liegt, ob die irgendwie veränderte chromatische Substanz des Zellkernes als Krystallisationszentrum gewirkt hat, oder ob noch andere Bedingungen zugrunde liegen, läßt sich anhand der morphologischen Untersuchungsmethoden nicht entscheiden. Ebenso unbekannt wie die Art der Kernveränderung, die zu einem Ausfallen des Kalkes geführt hat, ist die Ursache dieser angenommenen Zustandsänderung des Kernes. Möglicherweise handelt es sich um eine direkte Wirkung des Hormons der Epithelkörperchen auf die Zellkerne. Für eine solche Annahme spricht eine von *Holtz* gemachte Beobachtung an Gewebekulturen. Bei Erhöhung des Kalkgehaltes der Kulturflüssigkeit ohne Zusatz von Epithelkörperchenhormon kommt es zu leichten Kalkablagerungen. Wird jedoch der Kalkgehalt der Kulturflüssigkeit vermehrt und gleichzeitig Epithelkörperchenhormon zugesetzt, so entstehen starke Kalkablagerungen in den Zellen. Die Wirkung des Hormons auf die Zellen der Gewebekultur beruht also auf einer Steigerung der Kalkbindungsfähigkeit der Zellen.

Wenn aber der ganzen Erscheinung überhaupt keine Kalkablagerung, sondern eine Anhäufung von Phosphorsäure zugrunde liegen würde, so wäre es wahrscheinlich, daß auch bei anderen Störungen oder vielleicht sogar in normalen Phasen der Zell- und Kerntätigkeit Phosphorsäure vermehrt produziert würde. Zur endgültigen Entscheidung der aufgeworfenen Frage wären jedoch weitere Untersuchungen notwendig, die im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt werden konnten.

*Großer Epithelkörperchentumor.* Die Frage der Unterscheidung einer Epithelkörperchenhyperplasie von einem echten Blastom eines Epithel-



körperchens, eine Unterscheidung, die in den ersten Arbeiten über Epithelkörperchenvergrößerungen nicht immer scharf durchgeführt wurde, kann an dem beschriebenen Fall besonders klar erörtert werden. Er zeigt nämlich, daß für die Diagnose einer echten Geschwulst nicht nur eine bedeutende Vergrößerung notwendig ist, sondern immer auch eine Änderung in dem gröberen und feineren histologischen Aufbau. Die links gelegenen beiden Epithelkörperchen sind zwar nicht unwesentlich vergrößert, zeigen aber im histologischen Bild trotz einiger Abweichungen, die mit der erhöhten Funktion in Zusammenhang gebracht wurden, eine so weitgehende Ähnlichkeit mit einem normalen Epithelkörperchen, daß man die Vergrößerung nur als Hyperplasie auffassen kann.

Ganz anders dagegen verhält sich der große Knoten auf der rechten Seite. Abgesehen davon, daß man Hyperplasien von derartigem Ausmaß auch an keinem anderen Organ beobachten kann, spricht der histologische Aufbau eindeutig für das Vorliegen eines echten Blastoms. Wenn auch ein Teil seiner Zellen in Zelltypen normaler Epithelkörperchen eingereiht werden kann, so kommen eben doch so stark abweichende Formen vor, wie sie sonst immer nur in echten Geschwülsten beobachtet werden. Außerdem ist auch der ganze Aufbau des Knotens in keiner Weise mehr mit der Architektur eines normalen Epithelkörperchens zu vergleichen.

Was die den Tumor zusammensetzenden Zellen betrifft, so lassen sich viele davon in die bekannten Typen einordnen. Die meisten gehören zu den „wasserhellen“ und den Hauptzellen mit allen Zwischenformen, wobei aber auch hier schon eine wesentlich größere Schwankungsbreite in Form und Größe der Zelle und des Kernes festzustellen ist. Die Größe der Haupt- und „wasserhellen“ Zellen schwankt nach *Castleman* und *Mallory* in normalen Epithelkörperchen zwischen 6 und 15  $\mu$ . In den links gelegenen, hyperplastischen Epithelkörperchen fand ich eine Schwankungsbreite von 6—18  $\mu$  für die Zelle und von 3—7  $\mu$  für den Kern. Die Zellgröße im großen Tumor ist für diese Formen 8—25  $\mu$ , die Größe des Kernes 5—10  $\mu$ . Die Zellen sind also etwas größer und haben überdies eine größere Variationsbreite. Dabei sind noch alle ungewöhnlichen Zellformen, die sich keineswegs selten finden, ganz außer acht gelassen. Hier sind neben auffallend kleinen besonders riesenzellartige Gebilde zu nennen, unter denen bei Einzelzellen als größter Durchmesser des Protoplasmaleibes 35  $\mu$ , als größter Kerndurchmesser 25  $\mu$  und in syncytialen Protoplasmamassen Kerne bis zu 40  $\mu$  Länge gefunden wurden. Aber nicht nur der Größe nach schwankt die Ausbildung, sondern auch ihrem übrigen Verhalten nach. Das Protoplasma färbt sich vielfach mit Eosin gleichmäßig dunkelrot. Dies ist besonders bei den mittelgroßen und den ganz großen Zellen der Fall. Nicht selten sind die Kerne dabei verhältnismäßig klein und wenig gegliedert, so daß Zellbilder vorliegen, die zu den oxyphilen Zellen (Onkocyten nach *Hamperl*) zu rechnen sind. Auch hier muß man jedoch die Unmöglichkeit erkennen,

alle Tumorzellen in die typischen Gruppen einzureihen. Der Größe nach gehören sie mehr zu den blassen Oxyphilen, die im allgemeinen größer sind als die dunklen oxyphilen Zellen. Mit diesen haben sie aber das mehr homogene Aussehen des Protoplasmas gemeinsam. Im ganzen sind diese den oxyphilen Zellen zuzurechnenden Formen in den gut erhaltenen Abschnitten des Tumors nicht sehr häufig.

Sie werden dagegen in großer Zahl in den Teilen gefunden, deren Ernährung infolge der Gefäßverstopfung schlecht ist (Abb. 7). Sehr bemerkenswert ist also die Tatsache, daß in schlecht ernährten Tumorgebieten Formen vom Typ der oxyphilen Zellen vermehrt auftreten, auch Übergänge von ihnen zu untergehenden Zellen beobachtet werden können. Da alle diese Zellen sowohl in ihrer Ernährung als auch in ihrer Funktion als gestört anzusehen sind, spricht diese Beobachtung für die von vielen Autoren (*Castleman* und *Mallory*, *Hamperl* u. a.) neuerdings immer mehr vertretene Auffassung, daß die oxyphilen Zellen zurückgebildete, inaktive Hauptzellen darstellen. Die Thrombenbildung in Tumorgefäßen bestätigt diese Auffassung geradezu mit der Klarheit eines Experimentes.

Zur Frage der Entstehung der Thrombosen ist zu sagen, daß wahrscheinlich auf dem Boden einer allgemeinen erhöhten Thrombosebereitschaft eine Thrombose in mehreren Gefäßgebieten des Körpers eingetreten ist. Diese Thrombosebereitschaft zeigt sich ja auch in den Thrombenbildungen in der Leber, im Pankreas, in der Niere sowie in Becken- und Oberschenkelvenen. Sie wird erklärt werden müssen als Folge einer gestörten Wechselbeziehung zwischen Gefäßwand und Blut, wobei als Gefäßwandveränderung in erster Linie die Kalkablagerungen, für die Blutveränderung der erhöhte Kalk- und Hormonspiegel, ferner die Resorption von Zerfallsstoffen aus der Pankreas- und den vielen kleinen Fettgewebsnekrosen und besonders auch die Einflüsse von seiten der chronisch-entzündlichen Veränderungen in den Lungen und Nieren anzuführen sind. Als begünstigendes Moment kommt für den vorliegenden Fall das Darniederliegen des Kreislaufes hinzu, für die Thrombenbildung im Pankreas die Pankreasnekrose und für die Thrombenbildung in der Leber die sprunghafte Weiterleitung aus den Pankreasvenen in die Pfortader. Für die rechte Niere ist ferner zu berücksichtigen, daß bei dem offenen Foramen ovale eine Embolie aus Becken- und Schenkelvenen in den Hauptstamm der Nierenarterie erfolgt ist. An dieselbe Möglichkeit ist auch für die Verstopfung kleiner Arterienäste im Epithelkörperchentumor zu denken. Es ist sicher richtiger, alle genannten Blut- und Gefäßwandveränderungen sowie die übrigen allgemeinen Störungen, besonders auch die chronisch-entzündlicher Natur, zur Erklärung der Thrombosebereitschaft heranzuziehen, als sie nur auf die durch den hohen Kalkspiegel bedingte erhöhte Gerinnungsfähigkeit des Blutes zurückzuführen, wie es z. B. *Mellgren* tut, der einen Fall von Hyperparathyreoidismus beschreibt, der gewisse Ähnlichkeiten mit dem unsrigen aufweist. Er

beobachtete bei einer 41jährigen Frau, die unter akuten intestinalen Erscheinungen und einer schweren Kreislaufstörung gestorben war, ein vergrößertes Epithelkörperchen mit Kalkablagerungen in zahlreichen inneren Organen und ausgedehnten Thrombosen. Er faßt die Erscheinungen als Hyperparathyreoidismus mit intestinalem Vergiftungsbild auf und erklärt die Thrombosen durch den erhöhten Kalkgehalt und die vermehrte Gerinnungsneigung des Blutes.

Für die Thrombenbildungen im Tumor spielen vielleicht auch die eigenartigen Wandveränderungen der kleinen Gefäße, die oben näher beschrieben und in Abb. 6 dargestellt sind, eine Rolle. Eine Erklärung für diese Hyalinisierung und Verkalkung der Gefäße ist nicht leicht zu geben. Man könnte an eine direkte Wirkung des vermehrt gebildeten Epithelkörperchenhormons denken. Ungeklärt bliebe dabei zunächst die herdförmige Lokalisation. Bei der Annahme einer direkten Hormonwirkung müßte angenommen werden, daß der Übergang des Hormons von der Parenchymzelle ins Blut eine Störung erlitten hat, vielleicht infolge einer zunächst geringen, morphologisch unerkennbaren Gefäßwandschädigung anderer unbekannter Ursache oder aber daß die Abgabe eines fehlgebildeten Hormons infolge Dysfunktion einzelner Zellen oder Zellgruppen zugrunde liegt.

In den Thromben einiger kleiner Venen liegen in Organisationsgewebe eingebettet Gruppen verschieden gestalteter, bei H.-E.-Färbung blaufärbter Gebilde, die nach Form und Größe Tumorzellen entsprechen könnten. Die Kalkreaktion fiel an diesen Gebilden negativ aus. Es ist also wahrscheinlich, daß es Zellen sind, deren Kern in Auflösung begriffen ist. Einwandfreie Geschwulstthromben ließen sich jedoch nicht nachweisen.

Als Ursache für die Entstehung der zahlreichen Cysten im Epithelkörperchentumor muß in erster Linie eine Degeneration von Parenchymzellen, die morphologisch auch tatsächlich in allen Stadien zu beobachten ist, angenommen werden. Als zweites Moment sind kleine Blutungen zu nennen, da sich nicht nur in größeren Bindegewebssepten, sondern auch in der Wand zahlreicher Cysten frische Blutungen und Blutungsreste in Form hämosiderinhaltiger Zellen nachweisen lassen.

Die Beobachtung, daß die guterhaltenen Tumorzellen fettfrei sind, innerhalb und zwischen älteren und in Rückbildung begriffenen Zellen dagegen reichlich Fett gefunden wird, deckt sich mit vielen Feststellungen anderer, z. B. der von *Erdheim*, der in den „Wucherungsherden“ nie Fett gefunden hat.

Wenn man die Zusammensetzung des Tumors aus Hauptzellen, „wasserhellen“ und oxyphilen Zellen mit allen Zwischenformen betrachtet und daneben die ganz atypischen Zellformen, ferner die Cysten und die Blutpfropfbildungen in den Gefäßen berücksichtigt, muß man den Tumor als *gemischtzelliges, cystisches Adenom mit atypischen Zellformen und*

*multiplen Infarktbildungen* bezeichnen. Die Frage, ob man berechtigt ist, von einem lymphangiektatischem Adenom zu sprechen, wurde oben genauer erörtert. Da sichere Zeichen eines infiltrierenden Wachstums fehlen und Zellteilungsfiguren in vermehrter Zahl nicht gefunden wurden, muß der Tumor als gutartig angesprochen werden, wenn man auch die stellenweise sehr unregelmäßigen Zellformen sowie die eigenartige Lagerung ungleich großer Zellnester in der Tumorkapsel als Zeichen eines vielleicht beginnenden atypischen Wachstums deuten könnte.

*Kleiner Epithelkörperchentumor.* Der an der Hinterfläche des großen Tumors liegende kleine Knoten zeigt mikroskopisch im wesentlichen denselben Bau wie dieser. Nur finden sich hier etwas weniger „wasserhelle“ und syncytiale Zellen, dagegen etwas mehr Oxyphile und in einzelnen Abschnitten auch reichlich sehr große, zum Teil riesenzellartige Formen. Der Gehalt an Hauptzellen ist im wesentlichen derselbe. Obwohl also eine grundsätzliche Gleichheit im histologischen Bild vorhanden ist, muß der kleine Knoten wohl als selbständiges Adenom eines vierten Epithelkörperchens angesehen werden. Für diese Auffassung spricht die Tatsache, daß es sich mühelos aus einer flachen Grube des großen Tumors ausschälen ließ, eine eigene kleine Arterie und Vene besaß und an keiner anderen Stelle des großen Tumors ein ähnliches Anhangsgebilde vorhanden war. Auch ist nach der regelmäßigen Lage der linksseitigen Epithelkörperchen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit dasselbe Verhalten in der ursprünglichen Anlage der rechts gelegenen Epithelkörperchen, d. h. also auch hier zwei Epithelkörperchen, zu erwarten. Da rechts ein weiteres Epithelkörperchen nicht gefunden wurde, ist wohl die Annahme berechtigt, in dem kleinen Knoten das vierte Epithelkörperchen zu erblicken, das ebenfalls in ein Adenom verwandelt ist. Wenn diese Auffassung richtig ist, dann würde der vorliegende Fall zu der seltenen Gruppe von multiplen Adenomen der Epithelkörperchen zu rechnen sein, die von *Castleman* und *Mallory* zusammengestellt wurden. Sie beobachteten selbst zwei aus Hauptzellen bestehende multiple Tumoren und führen aus der Literatur weitere 10 Fälle an, 7 aus Hauptzellen und 3 aus oxyphilen Zellen bestehend.

Bei der Besprechung der *Befunde an den inneren Organen mit Kalkablagerungen* wird man sich immer wieder die Frage vorlegen müssen, inwieweit dystrophische Verkalkungen und inwieweit Kalkmetastasen vorliegen, ferner die Frage, welche allgemeinen oder für das einzelne Organ besonderen Bedingungen bei der Entstehung der Kalkmetastasen mitspielen. Verhältnismäßig klar und übersichtlich liegen die Verhältnisse an der Leber, an der Lunge, am Magen, Duodenum und Pankreas; etwas schwieriger sind diese Fragen für Herz und Nieren zu beantworten.

Die vorliegende Beobachtung gehört zu den seltenen Fällen von Kalkablagerung in der *Leber*, worüber ausführlichere Darstellungen gegeben wurden von *Liebscher* und *Reudelhuber* (zit. nach *M. B. Schmidt*), ferner

von *Babes, Hedinger, Rollet, Hagiwara, Herzenberg, Evers, Paul* und *Hanke*. Im Gebiet der *Zahnschen* Infarkte, d. h. also in Gebieten mit schwerer Durchblutungs- und damit Stoffwechselstörung, findet man Kalk sehr reichlich in allen Gefäßen, in Ästen der Pfortader, der Leberarterie und der Lebervenen, in den Zentralvenen und den intraacinösen Capillaren, vielfach aber auch in Leberzellen, und zwar in der oben bereits näher beschriebenen Anordnung. Außerhalb der *Zahnschen* Infarkte betrifft die Kalkablagerung nur die zentralen Läppchengebiete (Zentralvenen, Capillarwände und Leberparenchymzellen) und die Wand der Leberarterienäste. Abgesehen von der Verkalkung der Leberarterienäste, die gegenüber der Verkalkung von Arterien in allen übrigen Organen keine Besonderheiten aufweist, findet man Kalkabscheidungen also nur in Gebieten mit deutlich erkennbaren Zeichen degenerativer Veränderungen, die sich im Bereich der Infarkte über große Gebiete der Leberläppchen ausdehnen, die in den übrigen Leberbezirken dagegen auf die zentralen Läppchenzonen beschränkt und hier als Folge eines kardial bedingten Kreislaufversagens anzusehen sind.

Nach *M. B. Schmidt* treten Verkalkungen von Lebernekrosen nur dann ein, wenn gleichzeitig eine allgemeine Störung des Kalkstoffwechsels vorliegt, eine Ansicht, die nach dem Gesagten auch für unseren Fall in vollem Umfange zutrifft. Diese Auffassung erhält auch in den von *v. Kossa* angestellten experimentellen Untersuchungen eine interessante Bestätigung. Bei Kaninchen, denen Jodoform per os und Calciumchlorid subcutan verabreicht wurde, traten ausgedehnte Verkalkungen in der Leber auf. Wurde Jodoform allein gegeben, trat keine Verkalkung, sondern nur eine Leberverfettung ein, bei Calciumgaben ohne Verabreichung von Jodoform ebenfalls keine Verkalkungen. Die auf Grund der genannten Untersuchungen von *v. Kossa* aufgestellte Behauptung, daß die Erhöhung des Blutkalkspiegels allein in gesunden Geweben nie Verkalkungen erzeugen könne, wurde durch zahlreiche Beobachtungen beim Menschen, aber auch durch tierexperimentelle Untersuchungen von *Katase* widerlegt. Das negative Resultat der *v. Kossaschen* Experimente erklärt sich nach *Tanaka* durch die zu geringe Dosierung der den Tieren einverleibten Kalklösungen. Wenn also die *v. Kossasche* Auffassung für die meisten Organe auch nicht zutrifft, so scheint sie doch, wenigstens nach den an menschlichem Untersuchungsmaterial gewonnenen Erfahrungen, für die Leber anwendbar zu sein.

Es ist wohl kein Zufall, daß nicht nur bei unserem, sondern auch bei den meisten anderen in der Literatur beschriebenen Fällen von Leberverkalkungen Veränderungen an den Nieren im Sinne einer chronischen Nephritis oder einer Gefäßschumpfniere beobachtet wurden. Die Nierenerkrankungen sind neben den Knochenveränderungen zum Teil die einzigen organischen Befunde, die ursächlich für eine allgemeine Kalkstoffwechselstörung im Sinne der Kalkgicht nach *M. B. Schmidt* in Frage

kommen. Auch die vorwiegend im Zentrum der Leberläppchen beobachtete Verkalkung hat unser Fall mit den übrigen in der Literatur beschriebenen Beobachtungen gemeinsam. Er unterscheidet sich von diesen im wesentlichen nur durch die in den *Zahnschen* Infarkten begründeten besonderen Verhältnisse.

Die Kalkabscheidungen in der Lunge und im Magen weisen keine Besonderheiten auf. Auch können für ihre Entstehung außer der im allgemeinen angenommenen Ursache, nämlich der erhöhten Säureausscheidung, keine besonderen, ätiologisch in Frage kommenden Bedingungen angegeben werden. Die Schleimhautveränderungen in der Luftröhre und den großen Bronchien müssen als Folge der hier vor sich gehenden Kalkausscheidung angesehen werden.

Den Verkalkungen der Arterienwände im Duodenum und Pankreas kann man wohl für den vorliegenden Fall eine besondere Rolle zuschreiben, und zwar eine ursächliche Bedeutung für die Entstehung der Zwölffingerdarmgeschwüres und der Pankreasnekrose. Wenn völlige Gefäßverschlüsse auch nicht beobachtet wurden, so waren die Veränderungen in den kleinen Gefäßen des Pankreas und der Submucosa des Zwölffingerdarmes doch so stark, daß eine mangelhafte Ernährung der von ihnen versorgten Gebiete angenommen werden muß, zumal man wohl annehmen kann, daß Arterien mit so schweren Wandveränderungen leicht zu spastischen Kontraktionen neigen. Es liegt auf jeden Fall nahe, die Pankreasnekrose als Folge von Gefäßstörungen anzusehen; denn ein Anhaltspunkt für ein Einfließen von Galle in den Pankreasgang, was häufig die Ursache für das Entstehen einer Pankreasnekrose darstellt, konnte hier nicht gefunden werden.

Hinsichtlich des klinischen Verlaufes liegt eine gewisse Ähnlichkeit unseres Falles mit dem von *Herzenberg* veröffentlichten vor, insofern, als bei beiden neben einer Herz- und Kreislaufinsuffizienz schwere Störungen von seiten des Magendarmkanals vorlagen und das Krankheitsbild zeitweise völlig beherrschten. *Herzenberg* bezieht die klinischen Zeichen auf die schwere Verkalkung der Schleimhaut des Magenfundus. Diese ist zwar auch in unserem Falle vorhanden, im Fundus allerdings nicht so hochgradig, statt dessen — im Gegensatz zu *Herzenbergs* Fall — auch im Pylorus sehr ausgesprochen. Ein Teil der intestinalen Beschwerden war in unserem Fall sicher durch das Zwölffingerdarmgeschwür, am Schluß natürlich auch durch die Pankreasnekrose bedingt.

Am *Herzmuskel* liegt makroskopisch das ausgesprochene Bild einer Tigerung vor, wobei allerdings sofort der mehr graue als gelbe Farbton der feinen Streifchen auffällt. Die Frage, ob den Kalkablagerungen degenerative Veränderungen der Herzmuskelfasern zugrundeliegen oder ob es sich um reine Kalkmetastasen handelt, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Die an den Stellen besonders starker Kalkablagerung in der Umgebung der Kalkherde feststellbaren degenerativen und reaktiv-entzündlichen Erscheinungen sind frisch entstanden und müssen als Folge

der Kalkinkrustation benachbarter Herzmuskelfasern angesehen werden. Denn es ist ohne weiteres klar, daß die wie Kalkspieße wirkenden Gruppen verkalkter Fasern bei den Herzkontraktionen schwere mechanische Reizungen an den umgebenden, zunächst noch gesunden Fasern erzeugen müssen.

Ob an den Stellen der Verkalkungen vor der Kalkablagerung dystrophische Veränderungen an den Fasern vorhanden waren, erscheint zum mindesten fraglich. Aus dem Bild der Herzmuskelfasern an entkalkten Schnitten lassen sich auf jeden Fall keine Anhaltspunkte für die Ursache der Veränderungen gewinnen. Als theoretisch denkbare Möglichkeiten kommen hierfür toxisch bedingte Schäden, deren Ursache in der gestörten Nierenfunktion zu suchen ist, in Frage, sowie toxische Wirkungen des im Überschuß oder fehlerhaft gebildeten Epithelkörperchenhormons. Direkte toxische Wirkungen des Hormons nehmen *Cantarow*, *Stewart* und *Housel* an, da sie mit Hormonüberdosierung Degenerationen am Herzmuskel erzeugen, jedoch keine Gefäß- oder sonstigen Störungen finden konnten. In unserem Fall jedoch fanden sich sogar ausgesprochene Gefäßveränderungen in Form schwerer Wandverkalkungen (Abb. 9), aber auch in Form vereinzelt feststellbarer Thrombenbildungen in Capillaren, wie sie von *Hueper* auch experimentell erzeugt werden konnten. Als letzte und sehr wichtige Möglichkeit wäre noch an eine toxische Wirkung des hohen Kalkgehaltes des Blutserums zu denken. Man müßte dabei eine chemisch-physikalische Zustandsänderung der Substanz der Herzmuskelfaser annehmen. Daß solche Veränderungen bei hohen Serumkalkwerten tatsächlich eintreten, geht aus tierexperimentellen Untersuchungen hervor, die unten noch näher zu besprechen sein werden.

Zur Erklärung der fleckweißen Verkalkung können dieselben Überlegungen herangezogen werden, mit denen *Ribbert* die Tigerung des Herzmuskels bei degenerativer Verfettung erklärte, d. h. mit der Verteilung der feinsten Gefäße. — Nach *Rabl* soll die Kalkablagerung an gesunden Herzmuskelfasern mit der Anhäufung von Phosphorsäure in rasch arbeitenden Muskeln zusammenhängen. Wenn diese Ansicht richtig ist, könnte man auf Grund der oben näher beschriebenen histologischen Bilder annehmen, daß eine solche Anhäufung zuerst an den Myofibrillen und hier im besonderen nur an den isotropen oder anisotropen Scheibchen erfolgt. Die fleckweise Verkalkung könnte in diesem Zusammenhang damit erklärt werden, daß einzelne Fasergruppen verschieden stark oder zeitlich miteinander abwechselnd arbeiten. Ähnliche Verhältnisse würden bei der Skelettmuskulatur vorliegen.

Zweifelloos ist bei unserem Fall der Tod an Herzmuskelschwäche eingetreten, deren pathologisch-anatomische Grundlage in den schweren Verkalkungen zu suchen ist. Es fragt sich jedoch, ob das rein mechanische Moment das ausschlaggebende war oder ob das Nachlassen der Herzkraft zum Teil auf Störungen der Herztätigkeit durch den hohen Kalk- und Hormonspiegel des Blutes bedingt war. Für diese Auffassung können

experimentelle Untersuchungen von *Heubner* angeführt werden, mit denen nicht nur allgemein die Abhängigkeit der Herztätigkeit vom Serumkalkspiegel, sondern im besonderen auch die erhöhte Strophantinempfindlichkeit des Herzens bei hohen Serumkalkwerten bewiesen wird. Ferner haben die Untersuchungen von *Gold* und *Edwards* ergeben, daß die letale Strophantindosis bei Verabreichung von Parathormon und Kalksalzen herabgesetzt ist. Sie nehmen an, daß außer der Blutkalkwirkung noch andere Einflüsse eine Rolle spielen. Vielleicht handelt es sich um eine direkte Giftwirkung des Hormons auf die Herzmuskelfasern. Dabei ist zu berücksichtigen, daß unter Umständen nicht nur eine reine Hormonwirkung vorliegt, sondern auch Wirkungen von Verunreinigungen der zu den Versuchen verwandten Hormonpräparate, die nicht auszuschließen sind, da die Reindarstellung des Hormons bis jetzt noch nicht gelungen ist.

Die Frage der erhöhten Strophantinempfindlichkeit ist bei unserem Fall ebenfalls mit zu berücksichtigen, da der Patient zweimal je 0,25 mg Strophantin erhalten hat. Eine endgültige Stellungnahme zu der Frage, ob der tödliche Ausgang durch diese Strophantininjektionen beschleunigt wurde, ist anhand dieses einen Falles natürlich nicht zu entscheiden. Immerhin mag es unter Berücksichtigung der genannten Versuche und Überlegungen zweckmäßig erscheinen, bei ähnlichen Fällen von Kalkstoffwechselstörungen mit starker Erhöhung des Epithelkörperchenhormon- und Kalkspiegels Strophantin vorsichtig anzuwenden oder zum mindesten die Wirkung von Strophantingaben besonders genau zu beobachten.

*Niere.* Unter Berücksichtigung des makroskopischen Befundes (große, weiße Niere) wird man die Nierenveränderung als chronische Glomerulonephritis zu bezeichnen und das Alter des Prozesses auf mehrere Wochen zu schätzen haben. Der Beginn der Nierenerkrankung dürfte wohl sicher mehr als einen Monat zurückliegen. Wenn auch jetzt das Bild der Niere völlig von den Kalkablagerungen beherrscht wird, ist nach dem Gesamtbefund doch anzunehmen, daß die Niere bereits vor der Entstehung der Kalkmetastasen erkrankt war. Selbstverständlich haben die Kalkmetastasen die entzündlichen Erscheinungen wesentlich verstärkt. Ein etwas eigenartiges Bild bieten die Glomeruli mit den zahlreichen hyalinen Schlingennekrosen, wie sie bei der embolischen Herdnephritis nach *Löhlein* beobachtet werden. Ein weiterer auffallender Befund sind die nicht unerheblichen Veränderungen an den kleinen Gefäßen. Die Arteriolen zeigen vielfach eine starke Hyalinisierung und Verfettung ihrer Wand. Nach dem Gesamtbefund sind diese Gefäßveränderungen aber wohl nur als sekundär aufzufassen bei einer Niere mit chronisch-entzündlichen Erscheinungen. Es liegt also eine chronische Glomerulonephritis mit sekundären Gefäßveränderungen und ausgedehnten Kalkmetastasen vor.

Nach Abschluß der Besprechung der inneren Organe mit Kalkmetastasen soll noch kurz auf die Befunde an den Nebennieren, an den *Langerhansschen* Inseln des Pankreas und am Thymus eingegangen



werden. Über Nebennierenveränderungen bei Hyperparathyreoidismus liegen Beobachtungen von *Paul*, *Domini*, *Bernabeo* und *Pescatori* vor. *Paul* fand bei einem doppelseitigen Epithelkörperchentumor eine adenomatöse Hyperplasie der Nebennierenrinde und eine Markhyperplasie. *Domini* erzielte durch subcutane Einspritzung von Parathormon und Calciumchlorid bei Meerschweinchen eine Vergrößerung der Nebennieren durch Zunahme der Rindensubstanz und eine anormale Verteilung der Neutralfette und Lipoides. *Bernabeo* und *Pescatori* beobachteten bei Parathormoninjektionen eine Hyperplasie des phaeochromen Systems und der *Langerhansschen* Inseln. Eine Hyperplasie oder sonstige Veränderungen, z. B. eine ungewöhnliche Verteilung der Neutralfette und Lipoides in der Nebennierenrinde, konnten bei unserem Fall nicht beobachtet werden. Dagegen war immerhin die starke Entwicklung des Nebennierenmarkes auffallend, wenn auch von einer ausgesprochenen Hyperplasie nicht gesprochen werden kann. An den *Langerhansschen* Inseln des Pankreas war ein besonderer Befund nicht zu erheben.

Nach *Nitschke*, *Scholtz* und *Hanke* ist ein Antagonismus zwischen Epithelkörperchen und Thymus anzunehmen. Bei gleichzeitigen Gaben von Epithelkörperchenhormon und Thymusextrakten trat eine Erhöhung des Kalkspiegels im Blut nicht ein. Die Reste von Thymusgewebe sind bei unserem Fall dem Alter des Patienten entsprechend sehr kräftig entwickelt. Eine Thymushyperplasie, die vielleicht als Kompensationshyperplasie gegenüber den hochfunktionierenden Epithelkörperchen in dem oben genannten Sinne aufgefaßt werden könnte, besteht jedoch nicht.

#### Schlußbetrachtungen.

Wenn man versucht, sich über den zeitlichen Ablauf des Krankheitsgeschehens ein Bild zu machen, wird man die klinischen Erscheinungen und die pathologisch-anatomischen Organveränderungen um die Hyperplasie und die Tumoren der Epithelkörperchen als Mittelpunkt ordnen müssen und nach Wirkung und Ursache der Epithelkörperchenveränderungen zu forschen haben. Trotz der ausgedehnten Untersuchungen, die im Laufe der vergangenen vier Jahrzehnte, seitdem *Askanazy* zum erstenmal auf die Wechselbeziehungen zwischen Epithelkörperchen und Kalkstoffwechsel aufmerksam gemacht hat, zur Klärung dieser Fragen durchgeführt wurden, konnten hier eine große Reihe von Problemen ihrer endgültigen Lösung noch nicht zugeführt werden. Eine auch nur auszugsweise Wiedergabe der in Frage kommenden Forschungen kann hier natürlich nicht gegeben werden. Sie sind ausführlich niedergelegt bei *Haslhofer* und *Hanke* und die Ergebnisse in gedrängtester und außerordentlich übersichtlicher Form von *Zuckschwerdt* zusammengefaßt worden.

Wenn auch noch viele Probleme in dem ganzen Fragenkomplex ungelöst sind, einige Ergebnisse können heute doch als einigermaßen

gesichert bezeichnet werden. Die alte *Erdheimsche* Lehre von der kompensatorischen Bedeutung der Epithelkörperchenhyperplasien bei Ostitis fibrosa generalisata wurde widerlegt durch die Erfolge der *Mandlschen* Operation. Der dieser Operation zugrunde liegende Gedanke von der kausalgenetischen Bedeutung der Epithelkörperchenhyperplasien und -tumoren für die Knochenveränderungen konnte durch die tierexperimentellen Untersuchungen mit dem *Collipschen* Parathormon gestützt werden. Da jedoch alle durch übermäßige Hormongaben experimentell erzeugten Knochenveränderungen in Einzelheiten von der typischen Ostitis fibrosa generalisata abweichen, wird heute fast allgemein angenommen, daß bei dem Bild des ausgesprochenen „Hyperparathyreoidismus“ nicht nur eine Überfunktion, sondern wahrscheinlich auch eine Dysfunktion vorliegt, ähnlich wie der *Basedowschen* Krankheit nicht eine reine Hyperfunktion, sondern sicher auch eine Dysfunktion der Schilddrüse zugrunde liegt. Viel weniger bekannt als die Knochenveränderungen bei dem Krankheitsbild des „Hyperparathyreoidismus“ sind die Wirkungen des übermäßig oder fehlgebildeten Hormons auf andere Organe, abgesehen von den schon lange bekannten Kalkmetastasen. Ebenso wenig geklärt sind die genaueren Ursachen der Epithelkörperchenhyperplasien und -tumoren. Von den meisten Autoren werden als ätiologische Momente Stoffwechselstörungen angenommen, und zwar in erster Linie Störungen im Kalkstoffwechsel, eine Ansicht, die auch durch experimentelle Untersuchungen, z. B. von *Aschoff* und *Luce* wahrscheinlich gemacht wurden, ferner Stoffwechselstörungen, die mit Schwankungen in der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes und der Gewebe einhergehen (*Hanke* u. a.). Auch Störungen im Vitaminhaushalt, besonders des Vitamins D, führen zu Veränderungen im Kalkstoffwechsel. Das Epithelkörperchenhormon und das Vitamin D verhalten sich in mancher Hinsicht antagonistisch zueinander, z. B. konnten *Hoff* und *Homann* feststellen, daß sich bei gleichzeitiger Überdosierung von Epithelkörperchenhormon und Vitamin D die Wirkungen dieser Stoffe an den Knochen gegenseitig aufheben, die Verkalkungsvorgänge in den Organen dagegen eine gegenseitige Verstärkung erfahren.

Von Erkrankungen innerer Organe, die mit Calciumstoffwechselstörungen einhergehen, sind seit langem Nierenveränderungen bekannt. Eine ausführlichere, auch die neuere Literatur umfassende Zusammenstellung hierüber findet sich bei *Schellack*. *M. B. Schmidt* nimmt als Folge der Nierenerkrankungen eine Veränderung der Löslichkeitsbedingungen des Kalkes im Blute an. Welcher Art diese Veränderungen sind, ist bis heute noch nicht bekannt. In neuerer Zeit hat *Linneweh* zur Klärung dieser Fragen einen Beitrag geliefert, indem er den Begriff der „hypoalbuminen Hypocalcämie“ aufstellte. Er konnte zeigen, daß bei Eiweißmangelzuständen, z. B. bei Nephrosen, bei der Hungerödemkrankheit, beim Mehlährschaden des Säuglings und einer Anzahl anderer

Erkrankungen, die mit einer Hypalbuminämie einhergehen, gleichzeitig auch eine Hypocalcämie vorhanden ist. Er konnte ferner zeigen, daß bei einer Hypalbuminämie nicht nur der eiweißgebundene, sondern auch der ultrafiltrable Anteil des Blutkalkes (*Harnapp, A. Jores*) sinkt. Er nimmt zur Erklärung dieser Tatsache vorerst noch unbekannte Gleichgewichtsbeziehungen zwischen den einzelnen Fraktionen des Calciums im Blute an.

Als eine andere Organerkrankung, die mit Unregelmäßigkeiten im Kalkstoffwechsel verbunden sein soll, wird häufig die Tuberkulose, besonders die chronische Lungentuberkulose, genannt. Vor allem hat *Selye* auf diese Möglichkeit aufmerksam gemacht, betont die auffallende Häufigkeit der Tuberkulose bei Kalkgicht<sup>1</sup> und sieht die Tuberkulose als begünstigendes Moment für die Entstehung dieser Krankheit an. Zur Stützung dieser Auffassung führt er eigene Tierversuche an, nach denen beim tuberkulösen Meerschweinchen durch Vigantoldarreichung konstanterweise Kalkablagerungen erzeugt werden können, was beim nicht-tuberkulösen Tier nur äußerst selten gelingt.

Da aber ja immer nur bei einem Teil der mit den genannten Krankheiten oder Ernährungsstörungen behafteten Menschen Veränderungen an den Epithelkörperchen auftreten, muß man noch andere Ursachen annehmen, die vielleicht in einer konstitutionellen Minderwertigkeit der Epithelkörperchen, vielleicht des ganzen innersekretorischen Systems zu suchen sind. Wie verwickelt diese Verhältnisse liegen und von wie vielen nur schwer kontrollierbaren Einflüssen Epithelkörperchenveränderungen abhängen können, wird einem klar, wenn man an die Versuche *Aschoffs* über die Bedeutung der Belichtung und an die jahrescyclischen Strukturveränderungen, die von *Romeis* bei Amphibien gefunden wurden, denkt. Es ist selbstverständlich, daß eine direkte Übertragung der an diesen Tieren gewonnenen Befunde auf den Menschen nicht zulässig ist. Immerhin legen diese Beobachtungen die Vermutung nahe, daß auch beim Menschen Reaktionen der Epithelkörperchen auf Reize hin anzunehmen sind, die uns vorerst noch völlig unbekannt sind. Auch auf Wechselbeziehungen zwischen Epithelkörperchen und den anderen innersekretorischen Drüsen muß aus vielen, z. B. auch oben schon erwähnten Beobachtungen geschlossen werden (*Anselmino und Hoffmann, Houssay und Sammartino, Paul u. a.*).

Für alle diese Einflüsse und die genannten Organveränderungen ist anzunehmen, daß sie auf das zentrale Regulationsorgan des Kalkstoffwechsels als Reiz wirken. Treffen diese Reize gesunde, anpassungsfähige Epithelkörperchen, so werden sie ohne gröbere Veränderungen an diesen Organen kompensiert. Treffen sie auf konstitutionell minderwertige Organe, so kommt es zu einer diffusen Hyperplasie. Die hyperplastischen Epithelkörperchen können dann ihrerseits als Folge einer Überkompens-

<sup>1</sup> Der von *Selye* beschriebene und als Kalkgicht aufgefaßte Fall gehört übrigens nach *Haslhofer* zur Ostitis fibrosa generalisata.

sation Kalk aus den Knochen mobilisieren und der dadurch entstandene erhöhte Kalkspiegel als neuer Reiz auf die Epithelkörperchen wirken, so daß die miteinander verknüpften krankhaften Prozesse sich in einem Circulus vitiosus steigern können. — Treffen die genannten peripheren Reize auf einen embryonal versprengten Gewebskeim eines Epithelkörperchens, so können Tumoren, Epithelkörperchenadenome, entstehen.

Die ersten Anfänge der Krankheit bei dem von uns untersuchten Fall sind nicht mit Sicherheit anzugeben, umsoweniger, als alle klinischen Angaben über die ersten Krankheitszeichen fehlen. An organischen Veränderungen, die sicher schon bestanden haben, als die ersten klinischen Symptome beobachtet wurden, ist in erster Linie die Lungentuberkulose zu nennen. Vielleicht wurde hierdurch auf dem Umweg über eine leichte Störung des Kalkstoffwechsels der erste Reiz auf die Epithelkörperchen ausgeübt. Als zweite, sicher später einsetzende, für eine Epithelkörperchenhyperplasie ursächlich in Frage kommende Organerkrankung, muß die chronische Nephritis angenommen werden. Diese beiden Faktoren hatten eine Hyperplasie der linksseitigen, konstitutionell minderwertigen und wenig anpassungsfähigen Epithelkörperchen zur Folge und führten, indem sie auf embryonal versprengte Gewebskeime in den rechten Epithelkörperchen trafen, zur Entstehung von Adenomen.

Alle weiteren Erscheinungen in der Krankheitsgeschichte lassen sich etwas klarer überblicken. Der ganze weitere Ablauf läßt sich erklären durch Auftreten immer neuer, sich gegenseitig steigernder Faktoren. Durch die hyperplastischen und tumorartig umgewandelten Epithelkörperchen wurden die mit Kalkausschwemmung verknüpften Knochenveränderungen hervorgerufen und die damit einhergehende Blutkalkerhöhung führte zu einem neuen Wachstumsreiz auf die Epithelkörperchen. Die in diesem Stadium einsetzenden Kalkablagerungen in der Niere verstärkten die entzündlichen und degenerativen Prozesse an diesem Organ, womit zwangsläufig eine weitere Steigerung der Kalkstoffwechselstörung und eine entsprechende Rückwirkung auf die Epithelkörperchen verbunden war. Kurze Zeit vor dem Tode wurden diese Erscheinungen vermutlich noch verstärkt durch die völlige Verlegung der linken und die teilweise Verstopfung der rechten Nierengefäße.

Die Entstehung des Zwölffingerdarmgeschwürs, die ursächlich mit den Kalkablagerungen in der Schleimhaut in Zusammenhang zu bringen ist, führte in Verbindung mit den Kalkmetastasen im Magen zu schweren klinischen Erscheinungen von seiten der Verdauungsorgane, die eine Zeitlang das ganze Krankheitsbild beherrschten, d. h. die ersten deutlichen Krankheitssymptome überhaupt darstellten. Die mit dem häufigen Erbrechen verbundene Störung im Ionengleichgewicht des Blutes und der Gewebe darf, wie ja auch experimentell nachgewiesen werden konnte, sicher als weiteres Moment angesehen werden, das störend in den Kalkhaushalt eingegriffen hat.

Die experimentellen Untersuchungen von *Rodriguez-Candela* haben ergeben, daß bei pankreaslosen Hunden der durch Parathormongaben erzielte Anstieg des Blutkalkes nicht wie beim normalen Tier zur Norm zurückkehrt. Erst nach Insulingaben tritt ein Verschwinden der Hypercalcämie ein, und zwar zusammen mit dem Zurückgehen der Blutzuckerkurve auf normale Werte. Es ist sehr wohl denkbar, daß entsprechend diesen Befunden auch in unserem Falle die durch die zahlreichen Pankreasnekrosen hervorgerufene Unterfunktion dieses Organs im Sinne einer Fixierung der hohen Blutcalciumwerte eingewirkt hat. Auch *Houssay* und *Sammartino* nehmen eine Einwirkung des Pankreas auf die Epithelkörperchen an.

Die frischen Thrombosen im Epithelkörperchentumor führten zum teilweisen Untergang von Geschwulstgewebe und damit zur Verringerung der hormonbildenden Substanz. Die erste Wirkung der Thrombosen dagegen dürfte eine erhöhte Ausschwemmung aus den infarzierten Geschwulstteilen gewesen sein, eine erhöhte Aufnahme eines wahrscheinlich fehlgebildeten oder noch nicht ganz fertigen Hormons ins Blut und damit eine akute Verschlimmerung des Krankheitsbildes durch weitere Blutcalciumerhöhung.

Als unmittelbare Todesursache müssen die schweren Herzmuskelverkalkungen angesehen werden. Die Möglichkeit, daß die hohen Blutcalciumwerte und die Strophantininjektionen verschlimmernd eingewirkt haben können, wurde bereits oben besprochen.

Nach den obigen Ausführungen würde also eine kurz zusammengefaßte anatomische Diagnose, die zugleich den zeitlichen Ablauf der ganzen Krankheit zum Ausdruck bringt, folgendermaßen lauten:

Vorwiegend indurierende Tuberkulose der rechten Lungenspitze. Chronische Glomerulonephritis. Hyperplasie der linksseitigen Epithelkörperchen. Rechtsseitiges hühnereigroßes, gemischtzelliges, cystisches Epithelkörperchenadenom mit Thrombosen und Infarkten; ebenfalls rechtsseitiges bohnen großes gemischtzelliges Epithelkörperchenadenom. Ostitis fibrosa generalisata. Ausgedehnte Kalkmetastasen mit besonderer Beteiligung von Herzmuskel, mittleren und kleineren Gefäßen, Nieren, Lungen, Tracheal- und Bronchialschleimhaut, Magen und Leber. Thrombose in zahlreichen Venengebieten. Thrombose von Pfortaderästen mit *Zahnschen* Infarkten. Thrombose in Becken- und Oberschenkelvenen. Embolie in kleinere Lungenarterienäste, in kleinere Nierenarterienäste rechts sowie in den Hauptstamm der linken Nierenarterie (offenes Foramen ovale). Chronisches Geschwür des Zwölffingerdarmes. Pankreasnekrose und zahlreiche kleine Fettgewebsnekrosen. — Hauptkrankheit: Adenome der rechtsseitigen, Hyperplasie der linksseitigen Epithelkörperchen. Todesursache: Herzmuskelinsuffizienz bei hochgradiger Herzmuskelverkalkung.

An die Besprechung der pathologisch-anatomischen Befunde soll noch eine kurze Betrachtung über den klinischen Krankheitsverlauf, die klinische

Diagnose und die eingeschlagene Behandlung angeschlossen werden. Die Therapie, besonders die Strophantininjektionen, wurden bereits kritisch erörtert und die Bedeutung einer besonders vorsichtigen Strophantinbehandlung bei allen Formen des Hyperparathyreoidismus unterstrichen.

Der eigenartige klinische Verlauf und der Umstand, daß das ganze Krankheitsbild von Erscheinungen des Magendarmkanals und Symptomen von seiten des Kreislaufes beherrscht war, führte zwangsläufig zu dem Verdacht auf einen Tumor des Verdauungskanals, verhinderte die richtige Deutung des Krankheitsprozesses und damit die Einleitung einer sachgemäßen Behandlung. Vielleicht hätte die ungewöhnliche Adynamie als Hinweis darauf gewertet werden können, daß hier noch andere Faktoren mitspielen. Möglicherweise hätte auch eine Röntgenuntersuchung der klinisch schon als krank erkannten Organe, nämlich Herz und Niere, durch die Verkalkungen in der Niere und Lunge die Erkennung der Kalkstoffwechselstörung eingeleitet. — Nach *Haslhofer* sind zwar Magen-Darmbeschwerden bei Fällen von Hyperparathyreoidismus häufig, die beherrschende Rolle im ganzen Krankheitsbild jedoch spielen sie nur selten (*Herzenberg*).

Als einzige Erfolg versprechende Therapie wäre eine chirurgische Behandlung, d. h. die Ausführung der *Mandlschen* Operation, in Frage gekommen. Die Operation wäre nach Lage und Abgrenzung der Epithelkörperchentumoren sicher durchführbar gewesen und hätte bei frühzeitiger Anwendung zu einem Dauererfolg führen können. Unter frühzeitiger Operation ist in diesem Fall nur der Zeitpunkt des Auftretens der ersten Krankheitssymptome überhaupt zu verstehen. Wenn auch damals, d. h. 5 Wochen vor dem Tod, wohl sicher schon Wirkungen der Epithelkörperchenhyperplasien und -tumoren in Form geringer Knochenveränderungen und Organverkalkungen vorhanden waren, so waren sie nach den klinischen Erscheinungen sicher noch so gering, daß sie zu jenem Zeitpunkt noch reparabel gewesen wären. Die Organverkalkungen traten jedoch bei dem rasch sich steigernden Krankheitsbild zweifellos bald in das irreparable Stadium ein. Eine Operation in dieser Phase hätte deshalb einen Dauererfolg nicht mehr ergeben können.

Nach den ganzen Befunden ist bei unserem Fall ein sehr hoher Blutkalkspiegel vorhanden gewesen. Die *Mandlsche* Operation hätte deshalb sicher einen ganz enormen, krisenartigen Abfall der Blutcalciumwerte zur Folge gehabt. Es ist jedoch anzunehmen, daß diese Gefahr durch die uns heute zur Verfügung stehenden Mittel, das Parathormon und das A.T. 10 (*Holtz*), hätte überwunden werden können.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß einer der seltenen Fälle von akut verlaufendem Hyperparathyreoidismus vorlag, der sich durch seinen eigenartigen klinischen Verlauf mit vorwiegender Beteiligung des Magendarmkanals und des Kreislaufes bei Fehlen jeglicher Symptome von seiten

des Knochensystems auszeichnete und sich dadurch der richtigen Erkennung und damit einer erfolgreichen Behandlung entzogen hat.

### Zusammenfassung.

1. Es wird ein Fall von akutem Hyperparathyreoidismus beschrieben.
2. Das klinische Krankheitsbild wurde von schweren intestinalen Symptomen und den Zeichen einer zunehmenden Herz- und Kreislaufinsuffizienz beherrscht. Anzeichen einer Knochenerkrankung fehlten. Die klinische Diagnose lautete deshalb: Tumor des Magendarmkanals, Herzschwäche.
3. Pathologisch-anatomisch ergab sich folgender Befund: Rechtsseitiges hühnereigroßes, gemischtzelliges, cystisches Epithelkörperchenadenom mit Thrombosen und Infarkten; ebenfalls rechtsseitiges bohnen- großes, gemischtzelliges Epithelkörperchenadenom. Hyperplasie der linksseitigen Epithelkörperchen. Ostitis fibrosa generalisata. Sehr schwere Kalkmetastasen in Herzmuskel, Niere, Lunge, Tracheal- und Bronchialschleimhaut, Magen und Leber. Chronische Glomerulonephritis. Indurierende Lungentuberkulose. Thrombosen in zahlreichen Venengebieten. *Zahnsche* Infarkte der Leber. Chronisches Geschwür des Zwölffingerdarms. Pankreas- und Fettgewebsnekrosen.
4. Die Epithelkörperchentumoren und -hyperplasien werden als Ursache für die schweren klinischen Krankheitserscheinungen, die Organverkalkungen und Knochenveränderungen aufgefaßt, ihre Entstehung als Folge leichter Schwankungen im Calciumgehalt des Blutes angesehen und diese auf die chronische Nephritis und die Lungentuberkulose zurückgeführt.
5. Es werden eigenartige Kernveränderungen an zahlreichen Zellen der Epithelkörperchen und vereinzelt Zellen einiger anderer Organe beschrieben. Sie werden aufgefaßt als isolierte Kalkablagerungen in Kernen von Zellen, deren Protoplasma von morphologisch nachweisbarem Kalk frei geblieben ist.
6. Die Tatsache, daß in den Infarkten des großen Epithelkörperchenadenoms reichlich oxyphile Zellen und Übergangsformen zu untergehenden Zellen gefunden wurden, wird als weiterer Beweis dafür angesehen, daß die oxyphilen Zellen eine inaktive funktionslose Zellform darstellen.
7. Es wird auf die Notwendigkeit hingewiesen, bei Zuständen von Hyperparathyreoidismus mit jeglicher Strophantinmedikation sehr vorsichtig zu sein oder zum mindesten die Strophantinwirkung genau zu beobachten und im Schrifttum niederzulegen.

---

### Literaturverzeichnis.

- Ammon, R. u. W. Dirscherl*: Fermente, Hormone, Vitamine. Leipzig 1938. — *Anselmino, K. J., Fr. Hoffmann u. L. Herold*: Klin. Wschr. 1933 II. — *Aschoff, L.*: Zbl. Path. 33, 19 (1922). — *Askawazy, M.*: Arb. path.-anat. Inst. Tübingen 4

- (1904). — *Askanazy, M. u. E. Rutishauser*: Virchows Arch. **291**, 653 (1933). — *Bargmann, W.*: Möllendorfs Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 6/2, S. 137. 1939. — *Bernabeo, E. u. F. Pescatori*: Zit. nach Zbl. Path. **63**, 235 (1935). — *Bomskow, Ch.*: Arch. f. exper. Path. **157**, 220 (1930). — *Cantarow, A., H. L. Stewart and E. L. Housel*: Endocrinology **22**, 13 (1938). — *Castleman, B. and T. B. Mallory*: Amer. J. Path. **11**, 1 (1935). — *Domini, G.*: Zit. nach Zbl. Path. **57**, 411 (1933). — *Dreyfuss, W.*: Beitr. path. Anat. **76**, 254 (1927). — *Erdheim, J.*: Frankf. Z. Path. **7**, 175 (1911). — Beitr. path. Anat. **33**, 158 (1903). — *Evers, H.*: Frankf. Z. Path. **51**, 203 (1937). — *Fischer, W.*: Bruns' Beitr. **168**, 556 (1938). — *Gaethgens, G.*: Frankf. Z. Path. **45**, 543 (1933). — *Gerstel, G.*: Frankf. Z. Path. **52**, 485 (1938). — *Getzowa, S.*: Virchows Arch. **188**, 181 (1907); **205**, 208 (1911). — *Gilmour, J. R.*: J. of Path. **48**, 187 (1939). — *Gold, E.*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **41**, 63 (1928). — Klin. Wschr. **1929** II. — *Hagiwara, R.*: Zbl. Path. **26**, 481 (1915). — *Hahn, Fr.*: Arch. f. exper. Path. **190**, 719 (1938). — *Hamperl, H.*: Virchows Arch. **298**, 327 (1937). — *Hanke, H.*: Arch. klin. Chir. **172** (1932). — Frankf. Z. Path. **48**, 171 (1935). — Innere Sekretion und Chirurgie. Berlin 1937. — *Harnapp, O.*: Klin. Wschr. **1938** II. — *Haslhofer, L.*: Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 9/III. 1937. — *Hedinger, E.*: Verh. deutsch. path. Ges. **1907**. — Zbl. Path. **20**, 1031 (1909). — *Herzheimer, G.*: Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 8. 1926. — Verh. deutsch. path. Ges. **1927**. — Klin. Wschr. **1927** II. — Med. Welt **1931**, Nr 1. — *Herzenberg, H.*: Zbl. Path. **57**, 232 (1933). — *Heubner, W., A. Krautwald u. M. Stuhlmann*: Arch. f. exper. Path. **189**, 1 (1938). — *Hoff, F. u. E. Homann*: Z. exper. Med. **74**, 258 (1930). — *Hoff, F. u. B. zu Jeddleloh*: Z. exper. Med. **95**, 67 (1935). — *Hoffheinz*: Virchows Arch. **256**, 705 (1925). — *Holtz, F.*: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 3. 1937. — *Houssay, B. A. u. R. Sammartino*: Beitr. path. Anat. **93**, 405 (1934). — *Hueper, W.*: Arch. Path. u. Labor. Med. **3** (1927). — *Jaffe, H. L., A. Bodansky u. J. E. Blair*: Klin. Wschr. **1930** II. — *Jores, A.*: Klinische Endokrinologie. Berlin 1939. — *Katase, A.*: Beitr. path. Anat. **57**, 516 (1914). — Der Einfluß der Ernährung auf die Konstitution des Organismus. Berlin 1931. — *Kossa, J. v.*: Beitr. path. Anat. **29**, 163 (1901). — *Krautwald, A. u. M. Stuhlmann*: Arch. f. exper. Path. **188**, 152 (1938). — *Linneweh, F.*: Klin. Wschr. **1939** I. — *Luce, E. M.*: J. of Path. **25**, 366 (1923); **26**, 200 (1923). — *Mandl, F.*: Arch. klin. Chir. **143**, 245 (1926). — Zbl. Chir. **1926**, 260; **1929**, 1739. — Bruns' Beitr. **160**, 295 (1934); **162**, 643 (1935). — Wien. klin. Wschr. **1938** I, 67, 106. — *Maresch, R.*: Frankf. Z. Path. **19**, 159 (1916). — *McJunkin, F. A., W. R. Tweedy and H. C. Breuhaus*: Arch. of Path. **14**, 649 (1932); **18**, 626 (1934). — *Meisel, M.*: Frankf. Z. Path. **51**, 104 (1937). — *Mellgren, J.*: Zit. nach Zbl. Path. **66**, 393 (1936). — *Nitschke, A.*: Z. exper. Med. **65**, 637 (1929). — *Paul, F.*: Beitr. path. Anat. **87**, 503 (1931). — *Rabl, C. R. H.*: Virchows Arch. **245**, 542 (1923). — Klin. Wschr. **1923** I. — Münch. med. Wschr. **1924** I. — *Ribbert*: Virchows Arch. **147**, 193 (1897). — *Rösse, R. u. F. Roulet*: Maß und Zahl in der Pathologie. Berlin 1932. — *Rollet, H.*: Frankf. Z. Path. **3**, 775 (1909). — *Rutishauser, E.*: Virchows Arch. **294**, 570 (1935). — *Schaper, A.*: Arch. mikrosk. Anat. **46**, 239 (1895). — *Schellack, D.*: Beitr. path. Anat. **103**, 479 (1939). — *Schmidt, M. B.*: Dtsch. med. Wschr. **1913** I; Schweiz. med. Wschr. **1938**, No 29. — *Krehl-Marchands* Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. 3. (1921). — *Scholtz, H. G.*: Z. exper. Med. **85**, 547 (1932). — *Selye, H.*: Med. Klin. **1929** I. — *Snapper u. H. J. Boeré*: Dtsch. Arch. klin. Med. **170**/4, 371 (1931). — *Tanaka, M.*: Biochem. Z. **35** (1911); **38** (1912). — *Thölde, M.*: Krkh.forsch. **6** (1928). — *Trendelenburg-Krayer*: Die Hormone. Berlin 1934. — *Zajewloschin, M. N.*: Frankf. Z. Path. **40**, 132 (1930). — *Zuckschwerdt, L.*: Verh. deutsch. Ges. Chir. **1939**.