

III.

Aus dem Institut für Krebsforschung der Universität Heidelberg.
(Direktor: Exzellenz Czerny.)

Ueber maligne Hundestrumen nebst Bemerkungen über die sekretorische Tätigkeit der Schilddrüse.

Von

Otto Ewald.

Bei den experimentellen Untersuchungen über die Sekretion der Schilddrüse, über die Einwirkung ihrer Funktion auf den Stoffwechsel und den Gesamtorganismus, bei Transplantationsversuchen, ferner bei den Untersuchungen über die Aetiologie des Kropfes dient uns als Versuchstier neben der Ratte und der Katze vor allem der Hund.

Zum Studium experimentell erzeugter Veränderungen ist Grundbedingung die Kenntnis der normalen Histologie, ferner aber auch die Kenntnis der spontan vorkommenden Krankheiten der Schilddrüse. So scheint es mir eine lohnende Aufgabe, im Anschluss an einige Fälle von Schilddrüsentumoren beim Hund die in der Literatur zerstreuten Fälle von malignen Schilddrüsentumoren des Hundes zusammenzustellen und daran anschliessend einige Bemerkungen über die Metastasierung dieser Tumoren zu machen. Aus der Betrachtung der Metastasierungsweise ergeben sich dann noch einige Schlüsse über die Funktion der Schilddrüse und ihre Sekretionswege.

Gerade beim Hund kommen Abweichungen vom normalen Bau der Schilddrüse und Vergrösserungen leichteren Grades ungemein häufig vor.

D. Marine (54) konnte bei seinen umfassenden Untersuchungen über die Schilddrüse der Hunde in Cleveland z. B. feststellen, dass unter 202 Schilddrüsen histologisch nur 19 völlig normalen Bau zeigten; 15 Fälle boten das Bild der kolloiden Hypertrophie. Die übrigen 168 Fälle rechnet Marine alle zur Hyperplasia glandularis, die ein ähnliches Bild bietet wie die menschlichen Schilddrüsen beim Morbus Basedowii: Das Drüsenepithel hat ausgesprochen papillären Bau, das bindegewebige Stroma ist hypertrophisch, die Blutzufuhr vermehrt und die Kolloidproduktion herabgesetzt.

Wenn wir bei uns auch nicht mit so hohen Zahlen zu rechnen brauchen, wie sie Marine für die einfache Hypertrophie der Schilddrüse findet, so können wir doch sagen, dass etwa ein Drittel aller Hunde eine palpatorisch deutliche Vergrösserung der Schilddrüse zeigt.

Nach Zschokke (85) sind 30—40 pCt. aller alten Hunde mit Kropf behaftet.

Schaaf (64) fand bei 500 Hunden in 7 pCt. ausgesprochen strumöse Veränderungen; davon waren 83 pCt. gutartiger, 17 pCt. bösartiger Natur. Unter den gutartigen Fällen gehörten 8 zur Struma diffusa (teils colloidalis, teils parenchymatosa), 20 zur Struma nodosa; in 9 Fällen nur Knötchenbildung. In 9 Fällen waren Cysten vorhanden, in 2 Fällen Knötchen, Cysten, Verhärtungen und Verkalkungen.

Wahrscheinlich ist ja das gehäufte Auftreten von Kropf wie beim Menschen auch beim Tier an bestimmte Gegenden gebunden. So mag es kommen, dass wir hier im Neckartal und der Rheinebene reichlich Gelegenheit haben, Hundestrumen zu beobachten; darunter finden sich von Zeit zu Zeit dann auch maligne Formen, die ja nach den meisten Autoren sich auf dem Boden des einfachen Kropfes entwickeln.

Sticker (72) geht sogar so weit, dass er auch das Auftreten maligner Schilddrüsentumoren für endemisch hält. Er führt als Beispiel den Unterschied zwischen den Dresdener und Berliner Befunden an, worüber er schreibt: „Denn von 32 Fällen maligner Hundestrumen wurden 24 in Dresden durch Johné gefunden und nur 4 unter 1300 obduzierten Hunden im pathologischen Institut zu Berlin.“

Die erste umfassendere Arbeit über Geschwülste des Hundes bringt Fröhner (26) mit der Besprechung seines Berliner Materials, das er im Laufe von 8 Jahren (von 1886—1894) gesammelt hat. Er fand unter 60471 Hunden, die in diesen 8 Jahren zur Behandlung kamen, 2871, also fast 5 pCt., mit Tumoren behaftet. Mikroskopisch konnte nur das Material aus der Spitalklinik untersucht werden; dabei fanden sich

unter 643 Tumoren	262 Carcinome	= 40 pCt.
	44 Sarkome	= 7 „
	14 Strumen	= 2,2 „

Unter den 2228 an der Poliklinik diagnostizierten Tumoren fanden sich
 1484 Carcinome, Sarkome und Fibrome,
 167 Strumen.

Nach Rievel (62) kommen auf 10000 Hunde 50 Krebsfälle.

Cadiot (9) findet unter 22450 Hunden 854 = 3,8 pCt. mit Tumoren behaftet.

Nach Casper (10, 11) waren von 702 obduzierten Hunden sogar 51 = 7 pCt. an Carcinom eingegangen.

Auch das Sarkom ist bei Hunden gar nicht selten; so fand Semmer (68) unter 54 Sarkomen bei Haustieren 30 davon bei Hunden.

Aus diesen eben angeführten Zahlen können wir nur einen Ueberblick über die Verbreitung maligner Tumoren überhaupt beim Hund gewinnen.

Speziellere Statistiken finden wir bei Sticker (72) angegeben: Nach Schütz waren in Berlin von 185 Krebsfällen bei Hunden 4 Schilddrüsen-carcinome; Johne erwähnt unter 101 Krebsfällen 24 Carcinome der Thyreoidea. Ausser diesen 28 Fällen führt Sticker noch 4 Fälle aus der Literatur an und fasst zusammen, dass beim Hund unter 956 krebsigen Organen 32 mal die Schilddrüse betroffen ist. Wenn man von diesen 956 Fällen die sekundären Geschwülste abrechnet, kommt man nach Sticker zu der Zahl von 4,1 pCt., die beim Hund von allen Primärcarcinomen auf die Schilddrüse entfallen. Es ist dies immerhin eine recht erhebliche Zahl, die es rechtfertigt, wenn wir uns etwas eingehender mit den Schilddrüsentumoren des Hundes beschäftigen.

Aus der Literatur konnte ich 75 Fälle zusammenstellen; ein Teil dieser Fälle hat leider nur statistischen Wert, da genauere histologische Angaben fehlen.

Die Fälle sind in zeitlicher Reihenfolge:

Siedamgrotzky (69, 70) beschreibt 1871 ein

1. Osteoidchondrom der Schilddrüse beim Hund, und genauer ein

2. Epitheliom der Schilddrüse. Der rechte Lappen der Schilddrüse 4 cm lang, 2 cm breit, 1,5 cm dick; der linke 16 cm lang, oben 10,5, unten 3 cm breit. Die oberflächlichen Venen stark geschlängelt und bedeutend erweitert. Alle Venen, die kleineren wie die grösseren, auch die Vena jugularis interna, bis zu ihrem Eintritt in die Brusthöhle mit derber, gelblicher Geschwulstmasse erfüllt. Die Schilddrüse selbst ist in eine lappige, an einzelnen Stellen Cysten mit wässrigem Inhalt enthaltende Geschwulst umgewandelt. Dieselbe besteht aus fibrillärem, gefässarmem Bindegewebe, in dessen Alveolen im Innern einzelne Rundzellen, in der Peripherie aber Zylinderzellenbesatz nachweisbar sind.

3. Ebert (19) beobachtete 1872 ein Epitheliom der Schilddrüse, welches in die Venen an der Oberfläche des Organs eingewachsen war und sekundäre Geschwülste in der Lunge erzeugt hatte. Im Primärtumor lagen hohle Zellstränge und rundliche Follikel; in diesen letzteren spärliche Kolloidbildung. In den Lungenknoten auffallend reichliche runde Follikel mit kolloidem Inhalt, vollkommen ähnlich dem Schilddrüsen-gewebe junger Individuen.

1886 beschreibt Zahn (81) einen Fall:

4. Chondroosteoidsarkom der Schilddrüse. Zahn bekam nur die Hals- und Brustorgane eines grossen Hundes.

Am Hals eine mannskopfgrosse Geschwulst, aus drei Teilen zusammengesetzt: einem unpaaren oberen und zwei seitlichen Teilen. Zwischen den Geschwülsten ist ziemlich viel loses Bindegewebe. Beim Durchschneiden knirschen die Tumoren unter dem Messer, wie wenn sie verkalkt wären; sehr blutreich; im allgemeinen weich. Von der Schilddrüse ist nichts mehr aufzufinden, dagegen sind thrombosierte Venen vorhanden.

Die Lungen sind gross, mit zahlreichen stecknadelkopf- bis hühnereigrossen weisslichen und roten Geschwülsten durchsetzt, die zum Teil prominieren. Weniger Knoten im Innern der Lungen. Alle Knoten sind sehr weich. Die übrigen Organe o. B.

Mikroskopischer Befund: Halstumor: In der Peripherie derbe Bindegewebsstränge, die ins Innere ziehen; dazwischen verkalktes Knorpelgewebe, auch zum Teil frisches Knorpelgewebe und maschiges Bindegewebe. Blutextravasate. Die Lungenknoten bestehen teilweise aus zelligem, embryonalem und fertigem Bindegewebe und aus hyalinem und osteoidem Knorpelgewebe. Das Mengenverhältnis zwischen Knorpel und Bindegewebe ist sehr verschieden.

Zahn zieht aus dem Befund folgende Schlüsse: Die Geschwülste der Schilddrüse sind alle drei gleichzeitig entstanden. Da die jüngeren (kleineren) Lungenmetastasen nur aus Sarkomgewebe bestehen, die älteren (grösseren) ausser dem Sarkomgewebe auch Knorpel enthalten, ist das Knorpelgewebe aus dem Sarkomgewebe hervorgegangen. Die in den Gefässen vorhandenen Geschwulstemboli bestehen nur aus Sarkomgewebe. Zahn sieht diesen Fall als Mischgeschwulst metaplastischen Ursprungs an.

Aus den Jahren 1886—1890 stammen 4 Fälle von Carcinom der Thyreoidea von Schütz¹⁾ aus dem Berliner pathologischen Institut:

5. Der linke Lappen der Schilddrüse in eine faustgrosse, höckerige, grau-weiße Geschwulst umgewandelt; die Schnittfläche entleert eine milchige Flüssigkeit. Die Lungen mit linsen- bis apfelgrossen Knoten durchsetzt; in der Milz kirschkerngrosse Geschwülste.

6. Beide Lappen der Schilddrüse faustgross, derb. Auf dem Durchschnitt von grauweisen, markigen Herden durchsetzt. In beiden Lungen hasel- bis walnussgrosse, derbe, grauweiße Knoten. In der Milz zwei haselnussgrosse Metastasen.

7. Kindskopfgrosser Tumor der Schilddrüse. Schnittfläche grau und rot gefärbt, lappig; an einigen Stellen Verknöcherungen.

8. Doppelfaustgrosse knotige Geschwulst der Schilddrüse. Schnittfläche grauweiss, markig, in den unteren Teilen verknöchert. Apfelgrosse Cyste im vorderen Teil mit schokoladenfarbiger Flüssigkeit. Die vergrösserte Milz enthält zwei erbsengrosse, derbe, weisse Knoten. Die Lungen durchsetzt mit erbsen- bis walnussgrossen derben Knoten, welche an ihrer Oberfläche zahlreiche Einziehungen aufweisen. Schnittfläche markig. Bronchialdrüsen hühnereigross. Bei allen 4 Fällen wurde histologisch Carcinom diagnostiziert.

Von 1880—1899 fand John (36—44) am Dresdener pathologischen Institut 24 Fälle von Schilddrüsenkrebs bei Hunden¹⁾.

9—32. Darunter 2 Fälle mit Metastasen in der Milz, 5 mit Lungenmetastasen, 2 mit Metastasen in Lungen, Leber, Milz und Mediastinaldrüsen. Bei einem Hund waren Lungen und Nieren befallen, bei einem andern Nieren und Hoden. Bei wieder einem andern Hund schloss sich an das Carcinom der Schilddrüse eine allgemeine Carcinose der Lungen, Lymphdrüsen, Haut, Leber und Nieren an.

33. Ist im Jahre 1892 beschriebener Fall von Hutyr (34): Der rechte Lappen der Schilddrüse normal gross; der linke in eine mehr als faustgrosse, höckerige Geschwulst umgewandelt. Die Schnittfläche ist deutlich gelappt, rötlich-grau und entleert eine klebrige, trübe Flüssigkeit. Ein Teil der Geschwulst ist in das Lumen der linken Vena jugularis durchgebrochen. In den Lungen zahlreiche erbsen- bis haselnussgrosse, scharf abgesetzte, derbe Knoten, oft mit nabelartiger

1) Angabe bei Sticker.

Einziehung. Die Geschwulstmasse besteht aus feinem fibrillärem Bindegewebe und dicht aneinandergelagerten polygonalen Zellen mit grossem rundem Kern. Die Knoten der Lungen zeigen denselben Bau, an vielen Stellen aber auch von einer einfachen Lage polygonaler Zellen gebildete Hohlräume.

Diagnose: Adenocarcinom der Gl. thyreoidea.

34. Cadiot (8) berichtet 1893 über ein Primärsarkom der Schilddrüse mit Metastasen in Lungen und Herz.

35. 1894 beschreibt Fröhner (26, 27) ein Adenocarcinom der Schilddrüse: Im linken Lappen der Thyreoidea eine adenomatöse Geschwulst. Der innere, in die Vena jug. gewucherte Teil der Geschwulst ist ein medulläres Carcinom. In der Lunge teils adenomatöse, teils carcinomatöse Knoten.

36. Ist ein von Piana (59) 1895 publiziertes Carcinom der Schilddrüse.

37 und 38. Stammen aus dem gleichen Jahr; es sind zwei von Liénaux (51) beschriebene Fälle. 37 ist eine Kropfgeschwulst im mittleren Teil des Halses, 38 ein Tumor, der ins Mediastinum reicht. Ob es sich bei diesen Fällen auch um maligne Strumen handelt, ist zweifelhaft; der Lage nach könnten es entartete akzessorische Schilddrüsen sein.

39. Ein Epitheliom der Thyreoidea von Blanc und Carougeau (5) beschrieben.

40. Cuillé und Sendrail (16) erwähnen 1898 eine sarkomatöse Entartung der Thyreoidea mit Lungenmetastasen.

41. Wells (77) konnte bei einem 12 Jahre alten Terrier ein interessantes Sarkocarcinom beobachten; die beiden Geschwulstgewebe scheinen in engem Konnex miteinander gestanden zu haben, da an einigen Stellen der Schilddrüse das Spindelzellensarkom das Carcinom infiltrierte. Die Metastasen waren in den Halsdrüsen carcinomatös, ebenso im grösseren Teil der Lungenmetastasen; ein kleiner Teil der Lungenmetastasen waren Mischtumoren. In Nieren, Herz und Dünndarm nur sarkomatöse Metastasen.

42. Bei der Sektion eines 6 Monate alten Hundes fand Ball (2) doppelseitige Struma. 1 cm hinter dem Vorsprung der Aorta lag ein kleiner kugelig Körper, der sich als akzessorische Schilddrüse erwies. Auch dieser Fall ist wohl sicher keine maligne Struma, da er aber in der Literatur immer angeführt wird, wollte ich ihn der Vollständigkeit halber auch mit erwähnen.

43 und 44. 1904 erwähnt Sticker (73) bei Uebertragungsversuchen von malignen Hundetumoren 2 Carcinome der Schilddrüse, von denen das eine Metastasen in der Lunge gebildet hatte.

45. Zietzschmann (86) beschreibt von einem Schilddrüsenkarzinom, das er als ein typisches Carcinoma simplex bezeichnet, Metastasenbildung in den Lungen und im Herzmuskel. In den unteren Partien nach der Herzspitze zu waren grau-weiss gefärbte, unregelmässige Flecke, meist rund, etwas über die Oberfläche prominierend, die bis dicht unter das völlig normale Endokard reichten. Die Konsistenz des Geschwulstgewebes war weicher als die des Myokards. Von der Schnittfläche liess sich ein milchiger Saft abstreifen, der Epithelzellen enthielt. Mikroskopisch wurde ein Carcinom diagnostiziert, bzw. eine carcinomatöse Infiltration des Myokards.

46 und 47. Sind 2 von Joest (35) angeführte Fälle von Schilddrüsen-carcinom.

48. Petit (58) beschreibt ein Osteo-Epitheliom in der Schilddrüse des Hundes.

49. Eine genaue Schilderung eines Falles von Struma sarcomatosa mit Hypertrophie der Nebenniere liefert Guerrini (30): 8jähriger Bernhardiner mit schlechtem Allgemeinbefinden und dickem Hals. Aszites nachweisbar. Da trotz wiederholter Punktion keine Besserung auftrat, wurde der Hund getötet.

Sektionsbefund: Schilddrüse, Nebennieren und Hypophyse vergrößert. Konsistenz der Schilddrüse an verschiedenen Stellen verschieden; an einigen Teilen perlmutterartiges, festes, homogenes Gewebe, an anderen Teilen teigig weiches Gewebe.

Mikroskopischer Befund: Die festen Stellen bestehen aus Bindegewebe, also eine Struma fibrosa. Die weichen Teile zeigen das Bild der Struma hyperplastica follicularis. An wieder anderen Stellen waren Zellanhäufungen, die das Bild eines kleinrundzelligen Sarkoms zeigten. Nebennieren und Hypophyse zeigten auch mikroskopisch nur einfache Hypertrophie.

Da die Gefässwandungen vollkommen intakt waren, das fibrilläre Bindegewebe dagegen stellenweise verändert war, nimmt Guerrini für den vorliegenden Fall folgende Entwicklung an: Aus der einfachen Bindegewebshyperplasie entstand metaplastisch das Sarkom. Dadurch wurde die Schilddrüse insuffizient; die Folge war eine Hypertrophie von Nebennieren und Hypophyse, sei es nun, dass diese die Funktion der Schilddrüse übernehmen mussten, sei es, dass sie hypertrophisch wurden durch die Veränderungen im Gesamtstoffwechsel, die ja ohne Zweifel bei Schilddrüseninsuffizienz eintritt. Dass die Schilddrüse auch stellenweise das Bild der Struma follicularis zeigte, führt Guerrini auf ein Regenerationsbestreben der Drüse zurück.

50. Einen weiteren Fall von gemeinsamem Vorkommen von Sarkom und Carcinom in der Schilddrüse liefert Schöne (67). Bei der Sektion eines tot eingelieferten Pudels ergab sich: Faustgrosser Tumor von der linken Schilddrüse ausgehend. Rechter Lappen in eine derbe, kastaniengrosse Cyste verwandelt. Metastasen (30—40 Stück) nur in den Lungen; die Halslymphdrüsen frei. Tumor: obere zwei Drittel der Geschwulst Spindelzellensarkom, unteres Drittel weicher, Carcinom. Dieses lässt teilweise auch komprimierte Schilddrüsenfollikel sehen, teilweise erinnert es an ein Adenom in seinem Bau; wieder andere Stellen sehen aus wie papilläre Wucherungen; schliesslich sind auch solide Krebsmassen dazwischen. Die Grenze zwischen Sarkom und Carcinom ist auch mikroskopisch deutlich ausgeprägt. Die 26 untersuchten Lungenmetastasen waren alle rein carcinomatös. Ob einer der beiden Tumoren älter ist, oder an Wachstumsenergie überwiegt, vermag Schöne nicht zu entscheiden.

51. Douvill und Germain (17) beschreiben einen Fall von Schilddrüsenkrebs mit Metastasen.

52—58. Bussano (7) hat 7 Fälle von Neubildungen der Hundeschilddrüse mikroskopisch untersucht und beschrieben. Es waren

1 Epitheliom,

1 Carcinoma fibrosum,

2 Schleimkrebse,

2 kleinzellige Sarkome,

1 Fall, den er als Carcinoma colloidalé bezeichnet. Es handelt sich wohl um ein Adenocarcinom.

59. Woudenberg (80) erwähnt ein Sarkom der Schilddrüse beim Hund.

60. Lindsay (52) fand zahlreiche Metastasen in den Lungen bei einem Carcinom der Hundeschilddrüse.

61 und 62. Unter 4 Fällen von Kropf bei Haustieren beschreibt Ferlini (24) zwei Schilddrüsenkarzinome bei Hunden.

63—69. Schaaf (64) fand unter 35 strumösen Hundeschilddrüsen 7 maligne Formen. Es waren dies

1 kleinzelliger Bindegewebskrebs,

2 Mischtumoren,

4 histologisch gutartige Strumen, die aber biologisch sich durch Metastasenbildung als maligne erwiesen hatten.

70. Als Dissertation publiziert Kegel (45) einen Fall von Schilddrüsenkarzinom beim Hund. Er hatte folgenden Befund: Beide Schilddrüsenlappen vergrößert; der linke misst 9 auf 4½ cm, der rechte Lappen ist etwa halb so gross. Beide Lappen sind von weissen Knoten durchsetzt, die teils scharf begrenzt sind, teils mit dem Schilddrüsenparenchym und der Kapsel verwachsen scheinen. In der unteren Hälfte des rechten Lappens einige grössere kolloidhaltige Cysten. Die Vena jugularis der linken Seite ist mit der Schilddrüse verwachsen und von hellen, grauen, derben Massen ausgefüllt. Die Lungen sind von einer grossen Zahl stecknadelkopf- bis walnussgrosser weisser Knoten durchsetzt, die kugelig über die Oberfläche prominieren. Die zervikalen Lymphdrüsen der linken Seite sind bis haselnussgross; auf dem Schnitt sind sie homogen, weisslich, ähnlich den Knoten der Schilddrüsenlappen. In der Milz sind einige hellere Knoten von Erbsengrösse; ebenso zeigen beide Nieren unter der Kapsel mehrere erbsen- bis haselnussgrosse weissliche Knoten. In der Rindenschicht der rechten Nebenniere ist ein hanfkorngrosser, umschriebener heller Herd. Die mikroskopische Untersuchung der Tumoren und Knoten hatte folgendes Ergebnis: In der Schilddrüse finden sich alle Uebergänge von normalem Drüsenparenchym bis zu soliden Krebsmassen. Es sind kolloidhaltige Follikel vorhanden, daneben mit Zellen ausgefüllte Follikel, die aber noch in normaler Grösse von bindegewebigem Stroma umhüllt sind, schliesslich grössere solide Krebszellanhäufungen, die teils abgekapselt sind, teils aber auch infiltrativ in die Bindegewebssepten einwuchern. Die Massen in der Vena jugularis zeigen fast reinen Thyreoideabau; einzelne Drüsenparenchymsinseln sind in der Gefässwand inselartig zerstreut.

In den Lungen zeigen die kleineren Knoten zumeist das Bild einer Geschwulstzellenpneumonie; der alveoläre Bau der Lunge ist hier noch zu erkennen. Die grösseren Knoten bestehen aus soliden Zellmassen, die nur von spärlichem Bindegewebe durchzogen werden. Die zervikalen Lymphdrüsen zeigen den gleichen Bau wie die Schilddrüsen- und Nebennierengeschwulst: teils hohle, teils solide Zellhaufen von der Grösse der Thyreoideafollikel; auf einem Schnitt ein dünnwandiges Gefäss mit intakter Wand, das von Tumormassen erfüllt ist.

Die Knoten in der Milz bestehen in der Hauptsache aus einer Wucherung des retikulären Bindegewebes; an einer Stelle ist aber auch ein Gefäss nachweisbar, das mit epithelialen Wucherungen gefüllt ist, wie sie die Knoten der Schilddrüse und der Lungen zeigen. Auch die Knoten in den Nieren bestehen teils aus alveolär angeordneten, teils zu grossen Komplexen zusammenliegenden Zellhaufen.

Die pathologisch-anatomische Diagnose dieses Falles lautet also: „Carcinom der Schilddrüse mit Einbruch in die Halsvenen und Metastasierung in den Lungen, den zervikalen Lymphdrüsen der linken Seite, in Milz und beiden Nieren.“

71. Eine Struma ossea, die Kitt (46) bei einem Hunde fand.

Hammer (31) beschreibt unter 7 Strumen des Hundes 4 maligne Tumoren:

72. Adenocarcinoma bilaterale. Beide Schilddrüsenlappen sind stark vergrössert, wiegen je fast 200 g. Glatte und höckerige Stellen an der Oberfläche. Die graurote Schnittfläche ist durchsetzt mit linsen- bis kastaniengrossen grauweissen Geschwulstknoten. Die histologische Untersuchung dieser Knoten ergibt ein bindegewebiges Stroma, das zahlreich gewucherte runde und schlauchförmige Follikel umschliesst, die, teils hohl, ein mit Kolloid gefülltes Lumen haben, teils von kubischem Epithel ganz ausgefüllt sind.

73. Bilaterales Adenocarcinom der Thyreoides. Beide Schilddrüsenlappen sind doppeltgänseeigrosse weiche graurote Tumoren. Die Lungen sind vergrössert und enthalten sehr zahlreiche miliare bis eigrosse homogene helle Tumoren von weicher Konsistenz mit breiig-blutigem Zentrum. Um die grösseren Geschwülste herum eine Aussaat kleinerer Knötchen. Ein Knoten in der rechten hinteren Zitze von Apfelgrösse, auf dem Querschnitt graurot, markig. In der Milz zwei erbsengrosse weiche Knötchen. Mikroskopisch ist der Bau der Geschwülste teils adenomatös, teils carcinomatös; im ersteren Fall nur vergrösserte, gewucherte Follikel mit mehrschichtigem Epithel, in den carcinomatösen Partien regellose alveoläre oder ballenförmige Nester von Krebszellen. Im Zentrum vielfach Nekrosen.

74. Bilaterale Struma carcinomatosa. 6 Jahre alte, grosse deutsche Dogge; seit 7 Wochen stark abgemagert, angestrenzte Atmung und Husten. Der rechte Schilddrüsenlappen ist walnussgross, der linke hühnereigross, weich, braunrot. Die Schnittfläche ist graurot, zeigt viele erbsen- bis bohnen-grosse, grauweisse, teils auch gelbliche und rötliche, gallertige Herde. Alle Lungenlappen enthalten sehr zahlreiche erbsen- bis kastaniengrosse, derbe Knoten, die auf der Schnittfläche graurot, im Zentrum oft erweicht erscheinen. Die vergrösserten Bronchialdrüsen enthalten ebensolche Herde. Auch im Endokard zwei ähnliche Knötchen. Ein kastaniengrosser Tumor findet sich in der Leber. Auch in den Nieren stecknadelkopf- bis linsengrosse Herde. Mikroskopisch zeigen alle diese Knoten übereinstimmenden Bau: Adenomatöse, gewucherte Follikelschläuche und durch spärlisches Bindegewebsstroma abgeteilte runde oder längliche Haufen von dichtem Drüsenepithel; in der Mitte oft verfettete Zellen oder Detritus. Der hämatogene Weg der Metastasierung ist an ganz kleinen Geschwulstembolien im Lungengewebe und Herzmuskel gut nachweisbar, da diese kleinsten Metastasen oft noch von der Gefässwand wenigstens teilweise umgeben sind.

75. Struma carcinomatosa. Beide Schilddrüsenlappen sind eigross, höckerig, die Konsistenz derb bis fluktuierend. Die Schnittfläche scheint in Felder abge-

teilt, welche hellere und dunklere linsen- bis taubeneigrosse Knoten enthalten. Im bindegewebigen Gerüst kleine Verknöcherungsherde. Die Lungen beherbergen so zahlreiche miliare bis hühnereigrosse, grauweisse oder graurote Knoten, dass nur noch Reste normalen Lungengewebes dazwischen sind. Mikroskopisch zeigen die Schilddrüsentumoren gewuchertes Bindegewebsstroma, das vergrösserte, mehrschichtige Drüsenschläuche umschliesst. In diesen Follikeln erweiterte Lumina mit Kolloidmassen. Schnitte durch Metastasen zeigen auch alveolär angeordnete, zu runden oder länglichen Schläuchen formierte Krebszellhaufen.

Zu diesen 75 Fällen aus der Literatur, die mir leider nur zum Teil in der Originalbearbeitung zugänglich waren, die wir auch nicht alle (z. B. 37, 38, 42) sicher zu den malignen Strumen rechnen dürfen, möchte ich noch einige selbstbeobachtete Fälle hinzufügen, die aus dem Sammlungsmaterial des Instituts für Krebsforschung in Heidelberg stammen.

Das Material war alles in Formol fixiert; die Untersuchungen wurden an Paraffinschnitten gemacht, die mit Hämatoxylin-Eosin, Lithionkarmin-Mallory und van Gieson gefärbt waren. Eine kleine Modifikation der van Gieson-Färbung darf ich hier vielleicht erwähnen, die sich mir als recht brauchbar erwiesen hat. Um für alle Untersuchungen nur eine Hämatoxylinlösung zu benötigen, brachte ich die mit gewöhnlichem Hansenschen oder Delafieldschen Hämatoxylin gefärbten, eventuell mit Salzsäure-Alkohol differenzierten Schnitte für 10—15 Minuten in eine 5 proz. Lösung von molybdänsaurem Ammoniak. Nach kurzem Wässern konnte ich dann die Präparate ruhig auch längere Zeit in der van Gieson-Lösung lassen, ohne dass die Hämatoxylinfärbung an Intensität einbüsste.

Fall I. Struma carcinomatosa.

Am 19. März 1909 wurde ein schottischer Schäferhund tot vom Abdecker eingeliefert.

Sektionsbefund: Am Hals zwei den Lappen der Schilddrüse entsprechende Tumoren, zusammen etwa kindskopfgross; der linke grösser als der rechte. Die Tumoren sind fast völlig scharf abgekapselt, verdrängen die umliegenden Gebilde, komprimieren namentlich die Trachea. Die obere Partie der Tumoren fühlt sich derb, die untere prallelastisch an. Aussen sehen die Tumoren graurot aus, sind von zahlreichen geschlängelten Venen überkleidet; der Durchschnitt erscheint homogen grauweiss, beim Schneiden wird das Messer oft durch knirschende Partien aufgehalten. Beide Pleurahöhlen von sehr viel Blut und seröser Flüssigkeit erfüllt; das Mediastinum stark nach links verdrängt.

Rechte Lunge. Der Oberlappen völlig dunkelrot verfärbt, fühlt sich derb an, auf dem Schnitt fliesst viel Saft ab; fast gar nicht mehr lufthaltig. Die anderen Lappen und die ganze linke Lunge von gewöhnlicher Farbe und Konsistenz. Vor allem fällt an den Lungen auf: Sämtliche Lappen sind von sehr vielen weisslichen, miliaren- bis nussgrossen, runden Tumoren durchsetzt. Sie grenzen sich scharf gegen das Lungengewebe ab, sind gleichmässig grauweiss auf dem Schnitt. Nur im pneumonischen Oberlappen der rechten Lunge findet sich

im Innern, von aussen nicht sichtbar, ein etwa eigrosser Tumor, der auf dem Schnitt unregelmässig begrenzt und so hart ist, dass man ihn kaum schneiden kann.

Milz von kleineren und grösseren bis haselnussgrossen Knoten bedeckt, die nicht so zahlreich sind wie in den Lungen. Auf dem Durchschnitt unterscheiden sie sich vom Milzparenchym nur sehr wenig durch etwas dunklere Farbe. Nur die beiden grössten nebeneinander liegenden Knoten am linken Milzpol imponieren als echte Tumoren auf dem Durchschnitt; dort sehen sie rötlichgrau, opak aus.

Nebennieren: Die rechte scheint auf dem Schnitt vom normalen Bau abzuweichen, indem das Mark auf Kosten der Rinde gewuchert und heller und derber ist, als bei der linken Nebenniere.

Leber und alle übrigen Organe o. B.

Mikroskopischer Befund: Der Halstumor zeigt auf verschiedenen Schnitten immer den gleichen Bau. Ein gewuchertes bindegewebiges Stroma bildet ein Netzwerk von grösseren und kleineren Maschen. In diesen Maschen liegen Zellhaufen, die teilweise noch einen alveolären Bau erkennen lassen, an einzelnen Stellen finden sich Lumina mit Kolloid gefüllt, die von einschichtigem Epithel gebildet werden. Meist aber finden sich ganz regellose Massen von grossen Zellen mit bläschenförmigem Kern und schwach färbbarem Plasma. Diese Zellhaufen dringen infiltrativ in die umgebenden Bindegewebszüge ein. Ganz vereinzelt finden sich noch zusammenhängende Partien, die Reste von normalem Thyreoideaparenchym darstellen.

Die Lungenmetastasen zeigen ein eigenartiges Bild. Am Rand finden sich abgeplattete, normale Lungenalveolen. Im Innern der Knoten ist wieder ein Bindegewebsnetz, das Räume umschliesst, die in ihrer Grösse etwa den Lungenalveolen entsprechen. Diese Alveolen sind aber angefüllt mit kubischen Epithelzellen, die einschichtige rundliche oder längliche kleine Follikel bilden; daneben liegen sie freilich auch wieder zu soliden kleinen Zellhaufen zusammen. Solcher Follikel oder Zellhäufchen finden sich bis zu 20 in einer Alveole. Die Bindegewebsbalken sind fast überall durchzogen von soliden Strängen dunkelgefärbter Zellen, die offenbar in den Kapillaren, die im Bindegewebe verlaufen, wuchernde Krebsmassen sind.

Die Milzmetastasen zeigen das Bild einfacher nekrotischer Herde. Der Knoten in der Nebenniere zeigt genau den Bau wie der Halstumor; dazwischen einzelne Partien von fast normalem Schilddrüsenbau, mit Kolloid gefüllte Follikel, die aus einschichtigem Epithel gebildet sind.

Wir haben also einen epithelialen Tumor der Schilddrüse vor uns, der in Lungen und Nebennieren Metastasen gebildet hat. In den Lungenmetastasen ist es besonders deutlich, dass die Metastasierung auf dem Blutweg vor sich gegangen ist, da hier die Krebszellen in den interalveolären Kapillaren wuchern. In der Nebennierenmetastase ist funktionierendes Schilddrüsen Gewebe neben rein carcinomatösen Zellhaufen.

Wenn wir die Langhans'sche Einteilung [Langhans (50), Kocher (48), Zehbe (82) u. a.] der epithelialen malignen Geschwülste der Schilddrüse auch für die Formen beim Hund anwenden, so müssen wir diesen Fall als

Struma carcinomatosa bezeichnen, denn der histologische Befund ist vorhanden, den Langhans für die krebsige Struma fordert: Einwuchern von Epithel in das bindegewebige Stroma und Zellstränge von sehr wechselnder Form und Grösse in einem unregelmässigen, fibrösen Stroma.

Fall II. Adenocarcinom.

Am 25. März 1913 wird ein 12 Jahre alter männlicher Jagdhund eingeliefert mit Kropf und Dyspnoe.

Status: An der rechten Halsseite sitzt eine derbe, faustgrosse Geschwulst; an der linken Seite eine ähnliche, etwa hühnereigrosse Geschwulst.

Das Tier wird getötet.

Sektionsbefund: Die Geschwulst an der rechten Halsseite präsentiert sich als eine faustgrosse Schwellung der Schilddrüse. Ihre Oberfläche ist höckerig, ihre Konsistenz teils derb, teils fluktuierend. Die Schilddrüse der linken Halsseite ist etwa halb so gross und ähnlich beschaffen. Der Isthmus ist verschwunden.

Die Lungen sind graurot und von zahlreichen miliaren- bis bohnergrossen, derben, weisslichen, zum Teil mit einem entzündeten Hof umgebenen Herden durchsetzt. Viele von diesen Knoten liegen unter der Serosa und prominieren über die Oberfläche. Der Schnitt durch die Knötchen ist grauweiss und trocken.

Die Schilddrüse ist auf dem Schnitt feucht und zeigt marmoriertes Aussehen. Die übrigen Organe alle o. B.

Mikroskopischer Befund: Thyreoidea. Ziemlich breite Bindegewebszüge teilen den Tumor in grössere Felder ab. Einzelne dieser Felder sind ausgefüllt mit verschiedenen grossen Follikeln, die aus einschichtigem, kubischem Epithel bestehend kolloidhaltige Lumina umschliessen; also ganz das Bild der normalen Hundethyreoidea; zuweilen sind die Follikel auch so ausgedehnt, dass man stellenweise das Bild der Struma colloidosa vor sich zu haben glaubt, zumal in diesen Teilen das Epithel vollständig abgeplattet ist. An anderen Stellen sind wohl auch noch normale Schilddrüsenfollikel, dazwischen aber finden sich solide Zellstränge, die freilich noch alveolären Bau erkennen lassen. Andere Felder sind vollständig ausgefüllt von soliden Zellsträngen, die aus kleinen, runden Zellen bestehen, so dass man fast geneigt sein möchte, ein Rundzellensarkom zu diagnostizieren. Wenn man aber am Mallorypräparat diese Stellen kontrolliert, sieht man auch hier überall deutlich noch alveolären Bau angedeutet; die Zellen liegen immer in Reihen angeordnet, die durch ganz feine Bindegewebssepten getrennt, teilweise sogar radiär liegen. Im Zentrum dieser Felder finden sich oft ausge dehnte Nekrosen, die von einem Leukozytenwall umgeben sind.

Lungenmetastasen. Bedeutend einfacher sind die Lungenmetastasen gebaut. Im normalen Lungengewebe liegen zerstreut grössere und kleinere Knoten, die aus soliden Zellsträngen bestehen, die auch wieder durch feines Bindegewebe zu kleinen Feldern abgeteilt sind. Auch hier ist der alveoläre Bau deutlich erkennbar, besonders an den Randpartien.

Histologisch ist die Malignität des Tumors nicht nachweisbar, nirgends ist destruierendes Wachstum zu erkennen. Infolge des biologischen Verhaltens müssen wir den Tumor aber doch als Carcinom ansehen, das seinen Ausgang von dem Schilddrüsenparenchym nimmt. Nach der Langhans-

schen Einteilung handelt es sich also um eine wuchernde Struma, das Adenocarcinom der Schilddrüse, wie v. Eiselsberg (22) diese Tumoren zuerst benannte.

Fall III. Adenocarcinom.

Männlicher 8jähriger Schnauzer mit Kropf. Das Tier hat seit einiger Zeit nicht mehr fressen wollen, auch sonst einen kranken Eindruck gemacht.

Status: Die ganze vordere Halsseite wird von einem fast kindskopfgrossen, derben, unter der Haut in der Tiefe vollständig verschieblichen, kugeligen Tumor eingenommen, der sich beim Schluckakt nach oben verschiebt.

Operation in Lokalanästhesie: Kragenschnitt; Zurückpräparieren der Haut nach oben und unten. Durchtrennung der Muskulatur in der Medianlinie. In der Tiefe kommt der mit der Schilddrüse zusammenhängende derbe Tumor zum Vorschein, der nach oben einen Fortsatz, sonst kugelige Form hat. Der Tumor wird herausgewälzt und nach Partienligaturen abgetragen. Muskel- und Hautnaht.

Der Hund verweigert nach der Operation jegliche Nahrungsaufnahme und geht am dritten Tag ein.

Sektionsbefund: Nahtstelle glatt, ohne Sekretverhaltung. Fettpolster sehr mässig entwickelt. Multiple runde, hirsekorn- bis erbsengrosse, auf dem Durchschnitt markig weisse, hervorspringende Knoten in allen, besonders zahlreich in den oberen und hinteren Lungenabschnitten. Einige auffallende Stellen in der Milz (fragliche Metastasen). Keine Drüsenvergrösserungen. Uebrige Organe ohne abnormen Befund.

Mikroskopische Untersuchung: Grosse Partien des Tumors zeigen ganz normalen Schilddrüsenbau. Daneben finden sich Läppchen, in denen die mit Kolloid gefüllten Follikel weit auseinander liegen, getrennt durch Zellmassen, die entweder zu Kugeln oder zu soliden Strängen beieinander liegen. Wieder andere Läppchen sind fast vollständig von soliden Zellsträngen ausgefüllt, es finden sich nur noch ganz vereinzelt ganz kleine kolloidhaltige Follikel. Auch Partien, die im Aussehen an die papilläre Form erinnern, sind vorhanden. Ausgesprochen destruierendes Wachstum ist an keiner Stelle im Tumor zu finden, wenn auch in den Bindegewebssepten zuweilen Zellinseln eingestreut sich finden; aber es kommen ja auch Inseln von normalem Schilddrüsengewebe in den Bindegewebsbalken und der Kapsel eingelagert vor.

Die Lungenmetastasen sind kaum gegen das umgebende Lungengewebe abgegrenzt. Sie bestehen aus fast normalem Schilddrüsengewebe, d. h. aus kolloidhaltigen Follikeln, die nur durch reichlichere Zellmassen, als sie in der normalen Schilddrüse sich finden, etwas auseinander gedrängt sind. Hier bei den Lungenmetastasen ist ein deutliches Einwuchern der Zellstränge in das Lungengewebe zu sehen.

Aus dem Tumor lässt sich nur die Diagnose Adenom stellen; das biologische Verhalten zeugt aber von der Malignität, so dass wir auch diesen Fall als Adenocarcinom auffassen müssen.

Zwei Fälle möchte ich noch kurz zur Vervollständigung der Statistik anführen, da sie sich unter dem Material unseres Instituts vorfinden.

Fall IV. Vom Abdecker wurde uns ein kindskopfgrosser Tumor eingeliefert, der aus der Halsgegend eines Hundes stammt. Eine Sektion dieses Falles war natürlich nicht mehr möglich. Die mikroskopische Untersuchung ergab die Diagnose: Fibro-Osteoid-Sarkom. Aus vereinzelt Resten von Drüsenzellen lässt sich annehmen, dass der Tumor seinen Ausgang vielleicht von der Schilddrüse genommen hat.

Fall V. Männlicher Dalmatiner, mit Kropf eingeliefert.

Status: Einseitiger, etwa hühnereigrosser Kropf von mässig fester Konsistenz. Das Tier verweigert jegliche Nahrungsaufnahme und geht nach einigen Tagen ein.

Sektion: Linke Thyreoidea hühnereigross, derb. Rechter Lappen von normaler Grösse. Keine Drüsenschwellungen zu finden. Lungen: Im rechten Oberlappen ein Knoten von etwa 1 cm Durchmesser, der leicht über die Oberfläche prominert und sich derber anfühlt als das umgebende Lungengewebe. An den Nieren zahlreiche ältere Infarktmarken. Im rechten Hoden ist ein haselnussgrosser derber Knoten. Die übrigen Organe o. B.

Mikroskopischer Befund: Die Struma zeigt an verschiedenen Stellen sehr verschiedenartige Bilder. Nur noch ganz wenig normales Schilddrüsengewebe ist vorhanden. Ein grosser Teil der Schilddrüse zeigt stark gewuchertes Bindegewebe mit reichlich Blutgefässen, an einigen Stellen auch Blutungsherde. An anderen Stellen sind neben nekrotischen Partien grosse Massen von Zellen, die teils in Strängen, teils regellos zusammenliegen, von wenig Bindegewebe durchzogen. Ein Vordringen der Zellen in die Kapsel ist nicht zu sehen. Es lässt sich nur die Diagnose Epitheliom stellen.

Der Knoten in der Lunge sieht aus wie ein zirkumskriptor bronchopneumonischer Herd; vielleicht handelt es sich um eine beginnende Geschwulstzellenpneumonie.

Im Hoden ist ein umschriebener Herd, der durch eine Bindegewebskapsel vom Hodenparenchym deutlich abgegrenzt ist, aber einzelne Hodenkanälchen in sich eingeschlossen hat. Dieser Knoten besteht aus hellen, dicht gelagerten Zellen. Am Mallorypräparat sieht man, dass ganz feine Bindegewebszüge ein Netz bilden, in dem die Zellen meist strangförmig angeordnet liegen. Die Zellen haben wenig Plasma und einen grossen hellen Kern mit deutlichem Nukleolus. Es handelt sich auch hier um Epithelzellen, die zwar ähnlich aussehen, wie die Zellen des Schilddrüsentumors, ihnen aber doch nicht ganz gleichen.

Es lässt sich also nicht mit Sicherheit entscheiden, ob es sich um einen Primärtumor des Hodens handelt, oder um eine Metastase des Schilddrüsenepithelioms. Da wir ja aus der Kasuistik gesehen haben, dass die Schilddrüsentumoren sehr mannigfaltig in der Metastasierung sich verhalten können, möchte ich zu der Anschauung neigen, dass der vorliegende Fall ein maligner Schilddrüsentumor mit Metastasenbildung im Hoden ist; deshalb habe ich diesen Fall der Kasuistik noch angefügt.

Im Folgenden habe ich die 75 Fälle aus der Literatur und die von mir angeführten 5 Fälle noch in einer Uebersichts-Tabelle zusammengestellt mit besonderer Berücksichtigung der Metastasenbildung.

Fall Nr.	Autor	Diagnose	Metastasen in	Verhalten der Halsvenen	Lymphdrüsen
51	Douvill u. Ger- main	Carcinom	mit Metastas.	—	—
52—58	Bussano	1 Epitheliom	—	—	—
		1 Carcinoma fibros.	—	—	—
		2 × Carcin. myxo- matodes	—	—	—
		2 × Sarkome	—	—	—
		1 Carcinoma colloid.	—	—	—
59	Woudenberg . . .	Sarkom	—	—	—
60	Lindsay	Carcinom	Lungen	—	—
61 u. 62	Ferlini	Carcinome	—	—	—
63—69	Schaaf	1 Carcinoma fibros.	—	—	—
		2 Mischtumoren	—	—	—
		4 Adenocarcinome	mit Metastas.	—	—
70	Kegel	Carcinom	Lungen, Milz, Nieren	Durchbruch in die linke Jugul.	Lgl. cervical.
71	Kitt	Struma ossea	—	—	—
72	Hammer	Adenocarcinom	—	—	—
73	Hammer	Adenocarcinom	Lungen, Zitze, Milz	—	—
74	Hammer	Carcinom	Lungen, Herz, Leber, Nieren	—	Bronchial- drüsen
75	Hammer	Carcinom	Lungen	—	—
76	Ewald	Carcinom	Lungen und Nebenniere	—	—
77	Ewald	Adenocarcinom	Lungen	—	—
78	Ewald	Adenocarcinom	Lungen	—	—
79	Ewald	Fibro-Osteoidsark.	—	—	—
80	Ewald	Epitheliom	Hoden?	—	—

Diese tabellarische Uebersicht zeigt ja leider viele Lücken. Trotzdem können wir einige annähernde Prozentzahlen daraus entnehmen, die gerade für maligne Hundestrumen wichtig sind.

Unter den angeführten 80 Fällen finden sich:

Carcinome	63
Sarkome	6
Mischtumoren	7
Unbestimmt	4

In den weitaus meisten Fällen liegt also der malignen Struma beim Hund eine carcinomatöse Entartung der Schilddrüse zugrunde.

Wichtiger scheint mir der Ort der Metastasierung. Es finden sich unter den 80 Fällen, soweit Angaben vorliegen, Metastasen in

Lungen	in 33 Fällen,	Hoden	in 2 Fällen,
Milz	9 "	Haut	1 Fall,
Nieren	6 "	Nebenniere	1 "
Herz	4 "	Mamma	1 "
Leber	4 "	Darm	1 "

Wenn wir die nicht sicher malignen Tumoren abrechnen, so finden wir also in nahezu der Hälfte der Fälle Metastasen in der Lunge.

Die regionären Lymphdrüsen sind nur in 6 Fällen ergriffen, die Bronchialdrüsen überhaupt nur, wenn auch gleichzeitig Lungenmetastasen vorhanden waren.

Wir müssen uns nun die Frage vorlegen, wie es kommt, dass gerade die malignen Tumoren der Schilddrüse so überaus häufig Metastasen in den Lungen erzeugen, und zwar oft nur in den Lungen; also auf hämatogenem Wege metastasieren, obgleich De Graag (28) die Lungen für einen schlechten Boden für Geschwulstzellen hält.

Wenn, wie in 6 von den angeführten Fällen, die Geschwulstmassen direkt in die Vena jugularis eingewuchert sind, ist ja die Metastasierung auf dem Blutweg klar; es werden kleine Geschwulstpartikelchen von der Vena jugularis weggeschwemmt, die dann natürlich, wenn nicht gerade ein offenes Foramen ovale vorliegt, von den Lungenkapillaren abgefangen werden und hier weiterwachsen können. Anders liegen die Fälle, bei denen auch mikroskopisch kein Durchbruch von Tumorgewebe in die Gefäßlumina nachweisbar ist, die aber doch auf dem Blutweg metastasieren.

Um dieser Frage der Metastasierung näher treten zu können, müssen wir uns kurz die anatomischen bzw. histologischen Verhältnisse der Schilddrüse vergegenwärtigen.

Die Schilddrüse besteht aus Lappen und Läppchen, die durch fibrilläres Bindegewebe abgeteilt sind. Das Drüsenparenchym wird von rundlichen Follikeln gebildet, die aus einem einschichtigen kubischen Epithel bestehen. Die einzelnen Follikel sind nur durch ganz feine Bindegewebssepten voneinander getrennt. Die Blutversorgung ist eine sehr reiche. Die Kapillaren bilden nach Ebner (18) „ausgedehnte Netze um die Drüsenbläschen, die häufig für die trennende Scheidewand zweier Bläschen gemeinsam sind; die Kapillaren sind oft so weit, dass zwei bis drei Blutkörperchen nebeneinander Platz finden und liegen der Aussenfläche der Epithelzellen der Follikel dicht an, ja, dringen stellenweise so zwischen dieselben vor, dass mehr als zwei Drittel der Wand von den Epithelzellen umfasst werden“.

Ueber das Verhalten der Lymphgefäße wissen wir Genaueres durch die Arbeiten von Frey (25), Boëchat (6), Baber (3), Zeiss (83) u. a.; über die Lymphbahnen in der Thyreoidea speziell des Hundes haben Regaud und Petitjean (63), ferner Matsunga (55) gearbeitet, die die genaueren Verhältnisse an Injektionspräparaten untersucht haben. Matsunga fand eine grosse Menge verzweigter interfollikulärer Gefäße. Feinste Lymphästchen treten zwischen die Epithelzellen der Follikelwand ein und enden zwischen Kolloid und innerem Epithelrand oder umschlingen die Epithelzellen. Um die Venen bilden die interfollikulären Aeste feine Schlingen und teilweise auch grössere Sinus. Aus diesen interfollikulären

Stämmchen werden interlobäre, die sich unter der Kapsel netzartig verbinden. Aus diesem Netz entspringen die Bahnen zu den Halslymphdrüsen. Matsunga konnte also eine direkte Verbindung des Lymphsystems mit dem interfollikulären Raum nachweisen.

Umsomehr ist es doch zu verwundern, dass die malignen Schilddrüsentumoren so selten auf dem Lymphweg metastasieren.

Freilich besitzen die Follikel der Schilddrüse keine *Membrana propria* wie andere Drüsen [Zielinska (84), Ebner (18) u. a.], so dass also die Epithelzellen nur durch die Kapillarwand vom Blutstrom getrennt sind. Wenn wir nun noch annehmen, dass die Gefässwand bei einer Drüse mit innerer Sekretion besonders durchlässig sein muss, so können wir jedenfalls erkennen, dass die Möglichkeit des Eindringens von Geschwulstzellen eine sehr leichte ist [v. Eiselsberg (22), Huguenin (33)], zumal wahrscheinlich auch ein Zusammenhang zwischen der Sekretion der Schilddrüse bzw. der Abfuhr ihres Sekretes und dem Blutgefässsystem, speziell den Kapillaren besteht.

Wenn auch Zielinska (84), Ebner (18), Baber (3), Zeiss (83) u. a. Kolloid in den Lymphgefässen nachweisen zu können glauben, ist doch einmal nicht sicher bewiesen, dass das tatsächlich Kolloid war, was sich in ihren Präparaten so wie das Follikelkolloid färbte, wie Ebner selbst zugibt; zweitens ist nicht bewiesen, sogar unwahrscheinlich, wie ich später noch ausführen werde, dass das Kolloid, wie wir es in den Follikeln angehäuft finden, das wirksame Sekret der Schilddrüse darstellt. Wie His (32) zuerst an Embryonen zeigte, kann man an den Schilddrüsenepithelzellen auch eine körnige Aussenzone beobachten, die es wahrscheinlich macht, dass die Follikelepithelien ein Sekret direkt in die ihnen an der Aussenseite anlagernden Kapillaren abgeben.

Ich möchte gerade die Tatsache, dass die Epithelgeschwülste der Schilddrüse fast immer auf dem Blutweg metastasieren, als Beweis dafür ansehen, dass das Follikelepithel in näherem biologischem Zusammenhang mit den Blutkapillaren als mit den Lymphgefässen steht; dieser Umstand gibt dann auch der Annahme, dass die Schilddrüse wenigstens einen Teil ihres Sekretes in die Blutbahn direkt entleert, eine neue Begründung!

Eine weitere interessante Frage ist die folgende: Wie kommt es, dass bei fast genau gleichem Bau epithelialer Schilddrüsentumoren einmal kolloidbildende Metastasen gefunden werden, in anderen Fällen Metastasen, die nur aus soliden Zellmassen bestehen?

Schmidt (65) und Wölfler (78) vertreten den Standpunkt, dass die kolloidhaltigen Follikel in den Schilddrüsentumoren bzw. ihren Metastasen nicht Reste von normalem Schilddrüsengewebe darstellen, sondern dass es sich um aus soliden Zellsträngen neugebildete Follikel handelt. Wölfler (78, 79) sucht diese Annahme unter Zuziehung der ontogenetischen Ent-

wicklung der Schilddrüse zu beweisen. Er erwähnt auch, dass sich speziell in der Thyreoidea neugeborener Hunde solide interazinöse Zellhaufen finden.

Wir haben ja auch nach Erdheims (23) Untersuchungen in dem Auftreten von Fettkörnchen in den Epithelzellen der Schilddrüse ein Mittel, mit dessen Hilfe wir erkennen können, ob es sich um alte oder neugebildete Zellen handelt; auch Erdheim sieht die Follikel in den Adenocarcinomen der Schilddrüse für neugebildet an.

Schmidt (65) sieht den Beweis für die Neubildung der Follikel in den Schilddrüsentumoren im Verhalten des Bindegewebes zu den Follikeln und fährt dann weiter fort: „Histologisch gleichen die kolloidbildenden Follikel der Geschwulst durchaus denen der normalen Drüse, so dass die Schilddrüsenkarzinome in der Tat als eine Gruppe von Krebsen aufzufassen sind, bei welchen sehr häufig und vollkommen die morphologischen Eigenschaften und sekretorischen Funktionen des Muttergewebes auf die Geschwulstzellen vererbt werden“, und sagt zum Schluss: „Es ist also bewiesen, dass bei metastasierenden carcinomatösen Schilddrüsentumoren nicht nur in der primären Neubildung, sondern auch in den sekundären Eruptionen die sekretorischen Fähigkeiten des Mutterbodens erhalten sein können.“

Warum produzieren aber dann nicht alle Metastasen der Adenocarcinome Kolloid. Es kommen, wie oben erwähnt, Metastasen vor, die nur aus soliden Zellsträngen bestehen (z. B. Fall II). Man könnte ja annehmen, dass es sich hier um junge Metastasen handelt, die vielleicht erst später kolloidführende Follikel bilden. Dagegen spricht aber die Tatsache, dass bei diesen Fällen auch in Metastasen, die im Zentrum schon nekrotisch werden, nichts von Follikelbildung zu finden ist. Mir scheint es daher wahrscheinlich, dass in den Follikeln zweierlei, wenigstens in ihrem biologischen Verhalten verschiedene Zellen sich finden, wie sie Langendorf (49) ja sogar durch die Färbung unterschieden haben will, von denen die einen Kolloid liefern; über das physiologische Verhalten der andern Zellart lässt sich vor der Hand noch nichts sagen. Es lässt sich dann nur konstatieren, dass die Adenocarcinome der Schilddrüse, die kolloidführende Metastasen liefern, von den „Kolloidzellen“, die ändern von den „Hauptzellen“, wie Langendorf die beiden Arten bezeichnet, ihren Ausgangspunkt nehmen.

Ich werde auf diese Fragen noch zurückkommen, wenn ich erst noch einige Untersuchungen besprochen habe, aus denen sich weitere Anhaltspunkte dafür ergeben werden.

Im Anschluss an die vorangehenden kasuistischen Beiträge zur Frage der malignen Hundestrumen möchte ich im folgenden zweiten Teil meiner Arbeit wenigstens kurz einige experimentelle Untersuchungen erwähnen, die zwar noch nicht abgeschlossen sind, sondern erst in einer späteren

Arbeit näher behandelt werden sollen. Die bis jetzt erzielten Befunde möchte ich aber doch hier an dieser Stelle beschreiben, da sie uns mit den Resultaten des ersten Teils meiner Arbeit wichtige Schlüsse über die sekretorische Tätigkeit der Schilddrüse erlauben.

Ich wollte der immer noch vielumstrittenen Frage etwas näher treten, ob normales Thyreoideagewebe oder Gewebe von benignen Strumen imstande ist, Metastasen zu bilden, d. h. also, sich im Körper gewissermassen selbst zu implantieren, wenn die betreffenden Zellen in die Blutbahn gelangen.

Cohnheim (15) war ja der erste, der annahm, dass ein einfacher Gallertkropf Metastasen machen könne. Ferner haben Beilby (4), de Crignis (14), Poser (61), Unger (74), Steinhaus (56) und Oderfeld in ihrer ersten Arbeit und andere mehr eine Metastasierung benigner Kropfformen für möglich gehalten. Steim (71) schliesst nur aus dem Auftreten von Metastasen auf die Malignität. Huguenin (33) vertritt dagegen den Standpunkt, dass alle mitgeteilten Fälle von Metastasierung gutartiger Kröpfe nicht als beweisend gelten können, da bei keinem Fall eine ganz genaue mikroskopische Kontrolle der ganzen Schilddrüse gemacht wurde, und behauptet, dass, wie in dem von ihm veröffentlichten Fall, auch sonst immer ein, wenn auch noch so kleiner carcinomatöser Herd in der Schilddrüse vorhanden sein muss, sobald einmal Metastasen gebildet sind.

Aus den im ersten Teil dieser Arbeit angeführten histologischen Daten wissen wir ja, dass für die Follikelepithelzellen der Thyreoidea besonders günstige Bedingungen zum Durchbruch in die Blutbahn und dadurch zur Metastasierung auf hämatogenem Weg vorhanden sind. So wäre es ja ganz gut denkbar, dass auch Epithelzellen, die weniger Wucherungstendenz wie die Krebszellen haben, z. B. die Zellen benigner Strumen, oder sogar normale Schilddrüsenzellen in die Blutbahn gelangen können und sich an einem Ort, wo sie günstige Lebensbedingungen vorfinden, weiter entwickeln können. Dann müsste z. B. ein Trauma zur Metastasenbildung von normalem Thyreoideagewebe führen können.

Ueber die Implantationsfähigkeit des Schilddrüsenorgans sind ja schon zahlreiche Versuche gemacht worden. Ich erwähne vor allem die Untersuchungen von Schiff (66), der als erster beim Hund die Thyreoidea-verpflanzung in die Bauchhöhle mit Erfolg ausführte; von v. Eiselsberg (22), der in Fascie und Peritoneum transplantierte; von Kocher (47), der Schilddrüsenorgane ins Knochenmark verpflanzte; von Payr (57), der die Milz als Implantationsstelle wählte; ferner seien noch die Versuche von Cinotti (13), Poggio (60) und Christiani (12) erwähnt. Aus all diesen Untersuchungen geht hervor, dass Schilddrüsenorgane sicher zum mindesten für einen längeren Zeitraum funktionstüchtig anwachsen kann.

In meinen Versuchen wollte ich feststellen, ob die Schilddrüsenzellen, in die Blutbahn gebracht, sich selbst irgendwo implantieren können. Dabei suchte ich die natürlichen Verhältnisse der Metastasenbildung möglichst nachzuahmen und ging folgendermassen vor: Ich exstirpierte teils normalen, teils an strumakranken Hunden die Thyreoidea der einen Seite. Unter möglichst peinlicher Wahrung der Asepsis wurde die exstirpierte Drüse durchschnitten, mit einem scharfen Skalpell von der Schnittfläche ein Zellbrei abgeschabt, der dann in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt den Hunden jeweils wieder sofort in die Vena jugularis der gleichen Seite injiziert wurde. Die meisten auf diese Weise operierten Hunde haben die Operation gut überstanden und sollen erst in einiger Zeit getötet und untersucht und die Resultate der Untersuchungen dann veröffentlicht werden.

Zwei Hunde sind einige Wochen nach der Operation eingegangen und das Resultat, das in beiden Fällen vollkommen übereinstimmt, möchte ich im folgenden schon kurz wiedergeben.

Der Erfolg der Injektion von Drüsenzellen in die Blutbahn war in diesen beiden Fällen ein vollständig negativer. Auch Gratia und Liénaux (29), die Geschwulstzellen durch intravenöse Injektion übertragen wollten, hatten keine Erfolge damit aufzuweisen.

Interessant ist aber der Befund über das Verhalten der histologischen Struktur der exstirpierten Drüsenhälfte zu den später durch die Sektion gewonnenen Präparaten der belassenen Schilddrüsenlappen.

G. v. Wagner (76) hat 1884 als erster nachgewiesen, dass die Exstirpation einer Hälfte der Schilddrüse eine Hypertrophie der anderen bewirkt. Er hat bei je einem Hund und einer Katze das Experiment ausgeführt.

v. Eiselsberg (22) konnte unter neun halbseitigen Exstirpationen zweimal deutliche Hypertrophie des Thyroidearestes konstatieren. Edmunds (20), de Voogt (75) u. a. fanden ebenfalls Hypertrophie nach halbseitiger Exstirpation. Alquier (1) fand nach einseitiger Exstirpation eine Vermehrung besonders der kleinen Alveolen; diese Abweichungen beginnen mit dem fünften Monat nach der Operation zu verschwinden, nach 15 Monaten ist der Bau der belassenen Thyreoideahälfte wieder vollständig normal.

Bei allen angeführten Autoren handelt es sich um halbseitige Exstirpation von normalen Schilddrüsen, wenigstens ist bei ihren Fällen nichts von strumösen Veränderungen erwähnt.

In meinen beiden Fällen handelt es sich aber um von vornherein pathologisch veränderte Schilddrüsen, und zwar liegt bei beiden Hunden die gleiche Veränderung vor; es ist das Bild des diffusen papillären Adenoms, und zwar bestehen beide Male die Follikel aus Zylinderepithel.

Schon Wölfler (79) erwähnt einmal, dass gerade für die Hundestruma die papilläre Form charakteristisch sei, und spricht dabei die Vermutung aus, dass der papilläre Bau durch arterielle Hyperämie bedingt ist. Auch Marine (54) fand für die meisten Hundestrumen den papillären Bau charakteristisch.

Ich gebe zunächst kurz die Protokolle der beiden Fälle wieder.

Fall I. Männlicher junger Hund. Jagdhund, Dobermann. Eingeliefert am 2. Februar 1914 mit doppelseitiger Struma.

Operation am 3. Februar; genau nach der oben beschriebenen Versuchsanordnung.

10. Februar. Der Hund macht einen kranken Eindruck und zeigt Symptome (Unruhe, Abmagerung), die auf Hypothyreoidismus leichten Grades hinweisen.

18. Februar. In den letzten Tagen hat das Tier jede Nahrungsaufnahme verweigert und ist diese Nacht eingegangen.

Sektionsbefund. Das Tier ist extrem abgemagert; kein Fett in der Bauchhöhle, Magen und Därme vollständig leer. Alle inneren Organe zeigen sonst vollständig normales Aussehen.

Halsorgane: Die Operationswunde ist fast vollständig geschlossen, keine Sekretverhaltung, kein Eiter. Von Thrombose oder Embolie ist nichts zu finden. Ein Anhaltspunkt für den Tod des Tieres ist also aus dem makroskopischen Sektionsbefund nicht zu ersehen.

Mikroskopischer Befund: Der exstirpierte Lappen der Schilddrüse zeigt überall das gleiche Bild einer diffusen, parenchymatösen, papillären Struma, sehr ähnlich dem Bild, wie wir es von der menschlichen Basedowstruma her kennen, nur fehlen die desquamierten Epithelien.

Das bindegewebige Stroma besteht fast nur aus ganz feinen Zügen, in denen die Kapillaren verlaufen. Diese feinen Bindegewebszüge umschliessen die Follikel, die, viel grösser als bei der normalen Thyreoidea, von einem hohen einschichtigen Zylinderepithel gebildet werden. Die sehr grossen Follikel sind nicht rund, sondern ganz unregelmässig. Ins Innere springen Knospen und papilläre Wucherungen vor, die auch von dem Zylinderepithel gebildet werden. Das Epithel ist überall nur einschichtig. Die Lumina der Follikel sind mit Kolloid gefüllt. Vereinzelt finden sich zwischen den Follikeln noch solide Zellstränge und Zellhaufen.

Der durch die Sektion gewonnene linke Lappen der Schilddrüse zeigt nach den 14 Tagen, die seit der Operation vergangen waren, ein ganz anderes Bild: Die Follikel sind eher noch grösser geworden, mit Kolloid gefüllt, zum Teil konfluiert. In die Augen springend ist vor allem der Unterschied im Aussehen des Epithels. An Stelle des Zylinderepithels ist in den Follikeln jetzt nur kubisches, zum Teil sogar ganz plattes Epithel zu finden. Der papilläre Bau ist stellenweise ganz verschwunden, in anderen Follikeln sind nur noch Andeutungen davon vorhanden. Im Kolloid der Follikel liegen überall zerstreut einzelne abgestossene Epithelzellen. Dieser Bau ist für den ganzen Drüsenlappen der gleiche; es ist fast vollständig das Bild der Struma colloides aus der papillären Form geworden. Die soliden Zellstränge meist aufgebraucht. In den Lungen eine deutliche Desquamation und Pneumonie, die wohl schliesslich den Tod des Tieres herbeigeführt hat.

Fall II. Junger männlicher Dobermann. Eingeliefert am 10. Februar 1914 mit beiderseitigem hühnereigrossem Kropf. Das Tier stammt von einer auch an doppelseitigem Kropf kranken Hündin. [Ueber Vererbung von Strumen beim Tier vgl. Eichner (21) und Löken (53)].

18. Februar. Operation in der oben angegebenen Weise.

25. Februar. Die Operationswunde ist aufgeplatzt, eitert.

3. März. Der Hund ist gestorben.

Sektion: Die Halswunde vereitert. Alle Organe zeigen starke Stauung. Stark geschwollene Mesenterialdrüsen. Todesursache: Septischer Ikterus.

Mikroskopische Untersuchung: Der exstirpierte Lappen der Schilddrüse zeigt ein dem vorigen Fall vollkommen gleiches Bild; wir haben es auch mit einer diffusen, papillären Struma mit Zylinderepithel zu tun.

Der Thyreoidearest zeigt wieder dieselbe Veränderung, wie sie im Fall I eingetreten war. Das Epithel ist abgeplattet, der papilläre Bau nur noch an ganz wenig Stellen vorhanden. Das solide Zellmaterial zum grössten Teil verschwunden.

Also in beiden Fällen ist nach 14 Tagen aus der papillären Struma im Thyreoidearest eine Struma colloidalis geworden.

Im ersten Teil meiner Arbeit, bei Besprechung der Sekretion der Schilddrüse, habe ich schon die Meinung geäußert, dass das Kolloid nicht das wirksame Sekret der Schilddrüse ist. Diese Ansicht möchte ich jetzt weiterführen und sagen: Das Kolloid ist nicht das wirksame Sekret der Schilddrüse, aber die Kolloidproduktion gibt uns einen Anhaltspunkt, aus dem wir auf die Sekretionstüchtigkeit der Schilddrüse schliessen können; wenn die Drüse stark sezernieren muss, wird auch viel Kolloid gebildet, das aber einfach in den Follikeln aufgespeichert wird.

Begründen kann ich meine Ansicht durch den Befund der beiden eben geschilderten Fälle: Ich habe die Hälfte der sezernierenden Drüse weggenommen, also muss der Rest umsomehr Sekret liefern. Wäre nun das Kolloid das für den Körper wichtige und notwendige Sekret der Schilddrüse, so müssten wir doch in den erwähnten Fällen, bei denen ein Teil der Drüse fehlte, in dem Drüsenrest eine Abnahme des Kolloids finden. Ganz im Gegenteil finden wir aber eine so kolossale Zunahme und Aufspeicherung von Kolloid, dass schon nach 14 Tagen die Lumina vergrößert, die papillären Wucherungen verdrängt sind, und dass das Zylinderepithel stellenweise ganz platt gedrückt ist. Dass diese Kolloidstauung nur durch Mangel an Abfuhrwegen, die für die kompensatorische Hypersekretion nicht mehr ausreichen, bedingt sein könnte, muss man ja auch in Betracht ziehen. Bei der reichen Versorgung mit Blut- und Lymphgefässen scheint mir dies doch sehr unwahrscheinlich.

Ich denke mir nach dem oben Ausgeführten die sekretorische Tätigkeit der Schilddrüse also folgendermassen:

Die Epithelzellen der Schilddrüsenfollikel liefern ein Sekret, das sie in die, die Follikel aussen umfliessenden Kapillaren abgeben. Bei dieser

Sekretproduktion entsteht eine weitere Substanz, vielleicht ein für den Körper unbrauchbares Abfallprodukt, das Kolloid; dieses wird in das Innere der Follikel ausgeschieden, dort aufgespeichert und auf dem Lymphweg, der ja mit dem Follikellumen kommuniziert, abtransportiert. So wäre auch die Tatsache erklärt, dass von vielen Autoren Kolloid in den Lymphbahnen der Schilddrüse nachgewiesen werden konnte. Ob das wirksame Sekret und das Kolloid von denselben Zellen, oder, wie oben angenommen wurde, vielleicht von zwei verschiedenen Zellarten, die nebeneinander in den Follikeln vorkommen, geliefert wird, müssen spätere Untersuchungen entscheiden.

Jedenfalls hoffe ich durch die vorliegende Arbeit gezeigt zu haben, dass wir durch die Wege, die die atypisch wuchernden Zellen bei Schilddrüsentumoren, z. B. bei der Metastasierung, einschlagen, auch Rückschlüsse auf die sekretorische Tätigkeit der Zellen machen können.

Literaturverzeichnis.

1. Alquier, L., Histologische Veränderungen des im Körper nach einseitiger Thyreoidektomie zurückgelassenen Schilddrüsenlappens beim erwachsenen Hund. *Compt. rend. de la soc. de biologie. T. LXVIII.* p. 755.
2. Ball, Struma einer akzessorischen Schilddrüse beim Hund. *Journ. de méd. vét.* p. 651.
3. Baber, Contributions to the minute anatomy of the thyroid gland. *Philos. Transact. Vol. 166 and 172.*
4. Beilby, Affections of the thyroid gland. *Albany medical annales.* 1907, Jan.
5. Blanc und Carougeau, Epitheliom der Schilddrüse mit rückschreitender Differenzierung beim Hund. *Lyon Journ.* 1896. p. 114.
6. Boëchat, Recherches sur la structure normale du corps thyroïde. Thèse. Paris 1872.
7. Bussano, 7 Fälle von Neubildungen in der Schilddrüse des Hundes. *La clin. vet. Sez. prat. settim.* 1909.
8. Cadiot, Sarcome primitif du corps thyroïde chez le chien. *Bull. de la soc. centr. de méd. vét.* 1893. p. 170.
9. Cadiot, Ueber den Krebs bei Tieren. *Rec. de méd. vét.* Vol. LXXXIV. p. 5 et 87.
10. Casper, Statistik der Geschwülste bei Tieren. *Deutsche tierärztl. Wochenschrift.* Bd. 6. S. 297.
11. Casper, Geschwülste der Tiere. II. Teil. Die bösartigen Geschwülste. Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der Pathologie. 3. Jahrg. 1896. 2. Abt.
12. Christiani und Kummer, Ueber funktionelle Hypertrophie überpflanzter Schilddrüsenstückchen beim Menschen. *Münchener med. Wochenschr.* 1906. Nr. 49.
13. Cinotti, Ueber Schilddrüsenversuche in der Tierheilkunde. *Il nuovo Ercolani.* 1909. p. 337.

14. De Crignis, Zur Kasuistik der metastasierenden, anscheinend gutartigen Strumen. Frankfurter Zeitschr. f. Path. 1913. Bd. 14.
15. Cohnheim, Einfacher Gallertkropf mit Metastasen. Virchows Archiv. Bd. 68, S. 547.
16. Cuillé und Sendrail, Sarkomatöser Kropf beim Hunde mit Metastasen nach der Lunge. Revue vét. 1898. p. 590.
17. Douvill und Germain, Generalisierter Krebs beim Hund, ausgehend von der Schilddrüse. Rec. de méd. vét. 1909. p. 293.
18. Ebner, Schilddrüse. Köllikers Handbuch der Gewebelehre. Bd. 3.
19. Eberth, Epitheliom der Schilddrüse beim Hund. Virchows Archiv. 1872. Bd. 55.
20. Edmunds, Effects of partial thyreoidectomy in animals. Proceed. of the Royal soc. T. LIX.
21. Eichner, Struma. Wochenschr. f. Tierheilkde. Bd. 49. S. 780.
22. v. Eiselsberg, Die Krankheiten der Schilddrüse. Deutsche Chirurgie. Bd. 38.
23. Erdheim, Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoidea. Zieglers Beitr. Bd. 33.
24. Ferlini, 4 Fälle von Kropf. La clin. vet. Sez. scient. bimestr. 1910. p. 241.
25. Frey, Die Lymphbahnen der Schilddrüse. Vierteljahrsschr. d. Nat.-Gesellsch. in Zürich. 1863. Bd. 8.
26. Fröhner, Ueber das Vorkommen der Geschwülste beim Hund. Monatshefte f. Tierheilkde. Bd. 6. S. 90.
27. Fröhner, Allgemeine Chirurgie. S. 108.
28. De Graag, Ueber Strumen mit Knochenmetastasen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 11. Heft 5.
29. Gratia und Liénaux, Recherches expérimentales sur l'inoculabilité du cancer. Annales belg. Vol. XLIII. p. 596. Vol. XLV. p. 492.
30. Guerrini, Ueber einen Fall von Struma sarcomatosa der Schilddrüse mit sekundärer Hypertrophie der Nebenniere usw. Monatshefte f. prakt. Tierheilkunde. Bd. 19. Heft 9.
31. Hammer, Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Anatomie der Glandula thyreoidea bei Haussäugetieren. Dissert. Freiburg i. Br. 1912.
32. His, Anatomie menschlicher Embryonen. III. S. 102.
33. Huguenin, Kasuistisches und Kritisches zur Lehre des Carcinoms der Schilddrüse. Zeitschr. f. Chir. 1904. Bd. 73.
34. Hutyra, Medullarcarcinom der Schilddrüse. Oesterreichische Vierteljahrsschrift. Neue Folge. IV. S. 20.
35. Joest, Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen. 1904. S. 253.
36. Johne, Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen. 1890. S. 38.
- 36a. Johne, Ebenda. 1891. S. 41.
37. Johne, Ebenda. 1892. S. 48.
38. Johne, Ebenda. 1893. S. 60.
39. Johne, Ebenda. 1894. S. 56.
40. Johne, Ebenda. 1895. S. 53.
41. Johne, Ebenda. 1896. S. 51.

42. Johne, Ebenda. 1897. S. 49.
43. Johne, Ebenda. 1901. S. 182.
44. Johne, Ebenda. 1902. S. 230.
45. Kegel, Ueber einen Fall von Schilddrüsenkarzinom beim Hund. Dissert. München 1911.
46. Kitt, Pathologische Anatomie der Haustiere. 1911. Bd. 2. S. 482ff.
47. Kocher, Ueber Schilddrüsen transplantation. Archiv f. klin. Chir. Bd. 87.
48. Kocher, Zur klinischen Beurteilung der bösartigen Geschwülste der Schilddrüse. Zeitschr. f. Chir. Bd. 91.
49. Langendorff, Beiträge zur Kenntnis der Schilddrüse. Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. Suppl. 1889.
50. Langhans, Ueber die epithelialen Formen der malignen Struma. Virchows Archiv. Bd. 189.
51. Liénaux, Struma aberrans. Annales de méd. vét. 1895.
52. Lindsay, Ein Fall von bösartigem Kropf beim Hund. The Journ. of comp. path. and therap. T. XXIII. p. 59.
53. Löken, Struma congenita beim Hund. Norsk. Veterinaertidskr. Bd. XXIII. p. 274.
54. Marine, Bull. of John Hopkins Hosp. 1907.
55. Matsunga, Die parenchymatösen Lymphbahnen der Thyreoidea. Archiv f. Anat. u. Physiol. Anat. Abt. 1909. S. 339.
56. Oderfeld und Steinhaus, Ueber Metastasen von normalem Schilddrüsen-gewebe. Pathol. Zentralbl. Bd. 14.
57. Payr, Transplantation von Schilddrüsen-gewebe in die Milz. Archiv f. klin. Chir. Bd. 80.
58. Petit, Ein Osteoepitheliom in der Schilddrüse beim Hund. Bull. de la soc. centr. de méd. vét. T. LXXXIV. p. 587.
59. Piana, Clin. vet. 1895. p. 151.
60. Poggio, Chronische Nebenschilddrüseninsuffizienz und Schilddrüsen-einpflanzung. Rivista critica di clinica medica. 1913. No. 49.
61. Poser, Ueber Metastasenbildung gutartiger Kröpfe. Dissert. Jena 1906.
62. Rievel, Krebserkrankungen bei Tieren. Zeitschr. f. Krebsforschung. Bd. 3.
63. Regaud und Petitjean, Vergleichende Untersuchungen über den Ursprung der lymphatischen Gefäße der Schilddrüse usw. Bibl. anat. 1905. Vol. XIV.
64. Schaaf, Ueber Häufigkeit und Bau der Schilddrüsentumoren des Hundes. Dissert. Bern 1910.
65. Schmidt, Ueber Sekretionsvorgänge in Krebsen der Schilddrüse usw. Virchows Archiv. 1897. Bd. 148.
66. Schiff, Résumé d'une nouvelle série d'expériences sur les effets de l'ablation des corps thyroïdes. Revue méd. de la Suisse romande. 1884.
67. Schöne, Sarkom und Carcinom in einer Schilddrüse beim Hund. Virchows Archiv. 1909. Bd. 195.
68. Semmer, Ueber allgemeine Carcinose und Sarkomatose bei den Haustieren. Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. Bd. 14. S. 245.
69. Siedamgrotzky, Osteoidchondrom der Schilddrüse beim Hund. Sächsische Jahresberichte. 1871.

70. Siedamgrotzky, Epitheliom der Schilddrüse beim Hund. Sächsische Jahresberichte. 1872.
 71. Steim, Ueber kolloidhaltige Metastasen des Schilddrüsenkrebses. Dissert. Freiburg i. Br. 1904.
 72. Sticker, Ueber den Krebs der Tiere. Archiv f. klin. Chir. Bd. 65.
 73. Sticker, Transplantables Lymphosarkom des Hundes. Zeitschr. f. Krebsforschung. Bd. 1. Heft 5.
 74. Unger, Lymphdrüsenmetastasen einer benignen Struma. Dissert. Freiburg i. Br. 1907.
 75. De Voogt, Kritisch experimentelle beschouwingen over de schildklier. Dissert. Leiden 1896.
 76. v. Wagner, Ueber die Folgen der Exstirpation der Schilddrüse. Wiener med. Blätter. 1884. Nr. 25.
 77. Wells, Multiple primary malignant Tumors. Journ. of Path. and Bakt. 1901.
 78. Wölfler, Entwicklung und Bau der Schilddrüse. Berlin 1880.
 79. Wölfler, Ueber die Entwicklung und den Bau des Kropfes. Archiv f. klin. Chir. Bd. 29.
 80. Woudenberg, Ueber Vergrößerung der Schilddrüse bei Haustieren. Virchows Archiv. 1909. Bd. 196.
 81. Zahn, Chondroosteoidsarkom der Schilddrüse und Lungen beim Hund. Zeitschr. f. Chir. Bd. 23.
 82. Zehbe, Zur Frage der bösartigen Epithelgeschwülste der Schilddrüse. Virchows Archiv. Bd. 197.
 83. Zeiss, Mikroskopische Untersuchungen über den Bau der Schilddrüse. Dissert. Strassburg 1877.
 84. Zielinska, Beiträge zur Kenntnis der normalen und strumösen Schilddrüse des Menschen und des Hundes. Virchows Archiv. Bd. 136.
 85. Zschokke, Einiges vom Sektionstisch. Schweizer Archiv. 1885. S. 117 und 173.
 86. Zietzschmann, Carcinom im Myocard vom Hund im Anschluss an Schilddrüsenkrebs. Sächsische Veterinärberichte. 1904. S. 269.
-