

R. Hinze¹ · O. Gimm² · M. Brauckhoff² · U. Schneyer³ · H. Dralle² · H. J. Holzhausen¹

¹ Institut für Pathologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

² Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie,
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

³ Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

„Physiologische“ und „neoplastische“ C-Zell-Hyperplasien der Schilddrüse

Morphologisch und biologisch distinkte Entitäten?

Zusammenfassung

C-Zell-Hyperplasien (CCH) treten regelmäßig im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN2) separat oder in der Umgebung hereditärer medullärer Schilddrüsenkarzinome (MTC) auf, werden gelegentlich aber auch bei sporadischen C-Zell-Karzinomen und ohne jede Tumorassoziation beobachtet.

Um die Anwendbarkeit der etablierten morphologischen Begriffe „physiologische“ und „neoplastische“ CCH zu überprüfen, wurden 18 Fälle mit einer inzidenten, sporadischen, nicht MTC-assoziierten CCH histologisch untersucht und die dabei auftretenden morphologischen Veränderungen beschrieben. Es wurden CCHs unterschiedlicher Ausprägung bis hin zum Bild einer sog. „neoplastischen“ CCH beobachtet. Eine MEN2-Assoziation der CCH konnte nachträglich für 16/18 Fälle molekulargenetisch ausgeschlossen werden.

Morphologisch kann weder zwischen sporadischer und hereditärer noch zwischen reaktiver und tumorassoziierter CCH sicher unterschieden werden. Die hereditäre, MEN2-assoziierte CCH entspricht einer Präneoplasie. Sporadische CCHs besitzen ein variables biologisches Potential. Welche Rolle C-Zell-Hyperplasien als Präneoplasie sporadischer MTC spielen, ist bisher nicht endgültig geklärt. Somit ist eine rein morphologische Unterscheidung der CCH in eine „phy-

siologische“ und eine „neoplastische“ Form ohne Berücksichtigung des *RET*-Status abzulehnen.

Schlüsselwörter

C-Zell-Hyperplasie · MEN2 ·
Medulläres Schilddrüsenkarzinom · RET

Kalzitonin-produzierende C-Zellen lassen sich in unterschiedlicher Zahl in jeder Schilddrüse (SD) nachweisen. In der Mehrzahl der Fälle sind sie nur mit Hilfe immunhistochemischer Verfahren mit Antikörpern gegen Kalzitinin (KT), karzinoembryonales Antigen (CEA) oder Chromogranin A erkennbar. Die physiologische Funktion des KT greift im Kalziumstoffwechsel an. Ob diese Rolle beim Menschen tatsächlich relevant ist, bleibt anzuzweifeln, da weder der Verlust von C-Zellen (z. B. nach totaler Thyreoidektomie) noch ihre Überfunktion (z. B. Hyperkalzitininämie beim medullären Schilddrüsenkarzinom MTC) nachweislich den Knochenstoffwechsel beeinflusst [10]. Der KT-Spiegel im Blut kann basal und nach Stimulation mit Pentagastrin bestimmt werden. Ein pathologischer KT-Wert/ Pentagastrintest

stellt mit zunehmender Häufigkeit eine Indikation zur Thyreoidektomie dar [13] und konfrontiert den Pathologen mit der Frage nach der zugrunde liegenden C-Zell-Läsion.

Eine quantitative Vermehrung der C-Zellen wird entsprechend etablierter morphologischer Kriterien als Hyperplasie bezeichnet, wenn in beiden SD-Seitenlappen in mindestens einem Gesichtsfeld mehr als 50 C-Zellen bei einer 100fachen Vergrößerung erkennbar sind [2, 9, 11]. Der Begriff der „neoplastischen“ C-Zell-Hyperplasie (CCH) beinhaltet morphologische und biologische Kriterien und impliziert nach Perry et al. [9] eine Assoziation mit familiären Formen des MTCs. So entwickeln Patienten im Rahmen eines multiplen endokrinen Neoplasie-Syndroms Typ 2 (MEN2) wahrscheinlich in nahezu 100% der Fälle eine CCH und in mehr als 70% im weiteren Verlauf ein MTC [3, 6, 7, 15, 16]. Deshalb wird die hereditäre CCH als echte Präneoplasie im Sinne eines „Carcinoma *in situ*“ betrachtet. Sporadische (nicht-MEN2-assoziierte) CCHs werden ohne erkennbare Ursache und als Begleitphänomen bei einer

Dr. med. Raoul Hinze
Institut für Pathologie,
Martin-Luther-Universität,
Magdeburger Straße 14, 06097 Halle,
E-Mail: raoul.hinze@medizin.uni-halle.de

R. Hinze · O. Gimm · M. Brauckhoff
U. Schneyer · H. Dralle · H. J. Holzhausen

Physiological and neoplastic C-cell hyperplasia of the thyroid – morphologically and biologically distinct entities?

Abstract

C-cell hyperplasia (CCH) occurs regularly in the setting of type 2 multiple endocrine neoplasia (MEN2), either separately or in association with medullary thyroid carcinoma (MTC). It can also accompany sporadic MTC and appear without any tumour association. To test the practicability of the terms “physiologic” and “neoplastic,” 18 cases with incidental sporadic, non-MTC associated CCH were investigated and the morphological patterns were described. We found CCH of various degrees, including so-called neoplastic CCH. In 16 of the 18 cases, a MEN2 setting could be ruled out by mutation analysis of the RET proto-oncogene. Morphologically, one can not distinguish with certainty between sporadic and hereditary or reactive and tumour-associated CCH. While MEN2-associated CCH can be regarded as true preneoplasia, sporadic CCH possesses variable biologic potential. The preneoplastic potential of sporadic CCH is still obscure. A pure morphological distinction between “physiologic” and “neoplastic” CCH regardless of the RET status should not be used.

Keywords

C-cell hyperplasia · Type 2a multiple endocrine neoplasia · Medullary thyroid carcinoma · RET

Originalien

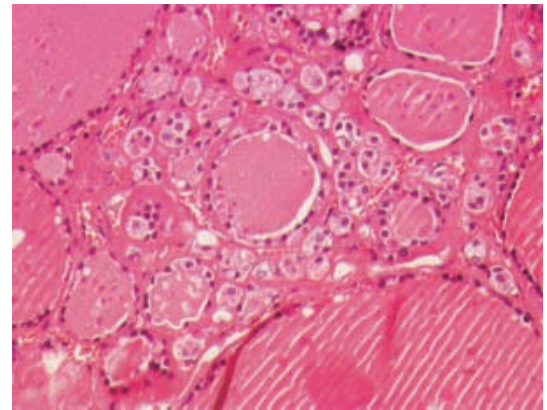


Abb. 1 ► Sporadische CCH mit kleinfollikulärem Baumuster (HE, Vergr. 200fach)

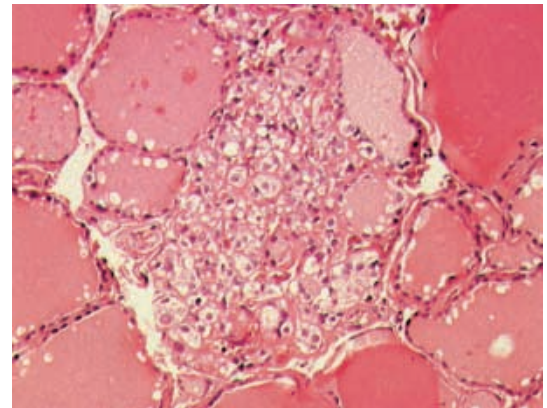


Abb. 2 ► Sporadische CCH mit konfluentem Baumuster (HE, Vergr. 200fach)

Reihe thyreoidaler und extrathyreoidaler Erkrankungen und in einigen Fällen in der Umgebung sporadischer C-Zell-Karzinome gefunden. Die biologische Rolle dieser CCH-Formen ist bisher nicht hinreichend geklärt [2, 3, 9, 10, 13, 14].

Ziel der vorliegenden Studie war es, die morphologischen Entwicklungsmuster der sporadischen CCH zu beschreiben und zu überprüfen, inwieweit die etablierten morphologischen Hyperplasiekriterien eine klinische und biologische Relevanz besitzen.

Material und Methoden

Untersucht wurden Thyreoidektomie-Präparate von 18 Patienten ohne bekannte MEN2-Anamnese, bei denen entweder bereits zum Zeitpunkt der Operation ein erhöhter KT-Wert bestand ($n=9$) oder bei der histologischen Aufarbeitung zufällig eine CCH nachweisbar war ($n=9$). Bei bereits bekannter Hyperkalzitoninämie wurden die SD-Präparate vollständig histologisch aufgearbeitet, bei zufälligen CCH-Befunden das SD-Restgewe-

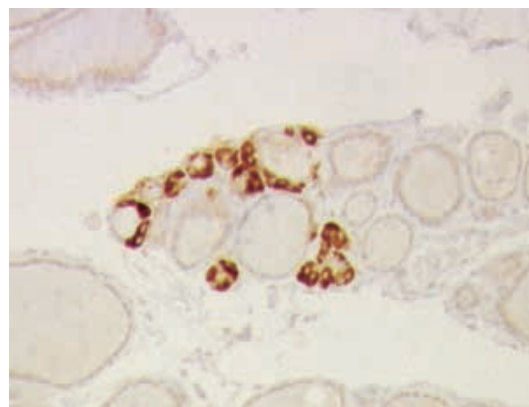


Abb. 3 ◀ Diskrete (grenzwertige) sporadische CCH mit überwiegend fokalem Baumuster (Chromogranin A, Vergr. 100fach)

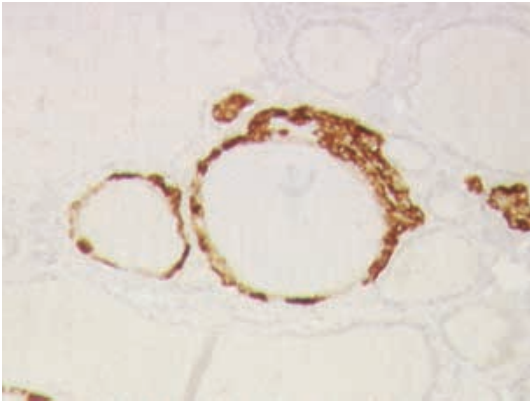


Abb. 4 ◀ **Diffuse sporadische CCH mit partieller Verdrängung der vorbestehenden Follikelepithelien und Ausbildung halbmondförmiger, kappenartiger Proliferate (Chromogranin A, Vergr. 200fach)**

be, sofern noch zugänglich, entsprechend nachuntersucht. Nach orientierenden immunhistochemischen Färbungen mit einem Antikörper gegen KT (Verdünnung 1:2, Beckmann-Coulter) wurden die Blöcke mit der höchsten C-Zell-Dichte ausgewählt und Serienschnitte mit Antikörpern gegen Kalzitinin, Chromogranin A (DAK-A3, 1:50, Dako), CEA (CEJ065, 1:2, Beckman-Coulter) und Kollagen Typ IV (CIV22, 1:20, Dako) nach der ABC-Methode gefärbt [6]. Der Grad der CCH wurde semiquantitativ erfasst: „+“ bei maximal 50 Zellen, „++“ bei 50–200 Zellen und „+++“ bei über 200 Zellen pro Gesichtsfeld bei 10facher Objektiv- und 10facher Okularvergrößerung (Sehfeld: 22, Olympus-Mikroskop BX40). Ferner wurde die Zahl der C-Zellen pro Follikel erfasst („+“: maximal 10 C-Zellen pro Follikel und „++“ bei mehr als 10 Zellen) und die maximale Größe solitärer C-Zell-Proliferate mit einem Okularmikrometer bestimmt.

Der Grad der Zellatypie (Varianz der Zellkerngröße und -form: „o“: keine, „(+“: minimal, „+“: gering, „++“: deutlich) und die Erkennbarkeit der CCH im HE-Schnitt („o“: nicht erkennbar, „(+“: Verdacht auf CCH, „+“: eindeutig im HE-Schnitt erkennbar) wurde semiquantitativ beurteilt (Tabelle1). Das Baumuster der CCH wurde in Anlehnung an Wolfe und DeLellis [2, 16] in „fokal“ (einzelne C-Zellen innerhalb des Follikels), „diffus“ (ringartige C-Zell-Proliferate mit partieller Verdrängung der Follikelepithelien) und „nodulär“ (knotige Proliferate mit vollständiger Verdrängung des Follikelepithels) eingeteilt.

Die *RET*-Mutationsanalyse erfolgte durch direktes Sequenzieren der Exons 10, 11, 13, 14, 15 und 16 wie zuvor beschrieben [4].

Ergebnisse

Die wesentlichen morphologischen und klinischen Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst sowie in den Abb. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 und 12 dargestellt.

Morphologie

Bei diskreten Formen einer sporadischen CCH stellten sich C-Zellen innerhalb der folliculären Basalmembran dar, wobei sie entweder zwischen den Folli-

kelepithelien oder in einer zweiten Reihe unterhalb einer kontinuierlichen Follikelepithelzellige erkennbar waren (Abb. 3 und 10). Bei moderater CCH entwickelten sich entweder knotige, z. T. halbmondförmige Proliferate innerhalb der Follikel, die mit einer Aussackung der Basalmembran verbunden waren, oder es entstanden kleine mikrofollikuläre Proliferate, die nahezu vollständig aus C-Zellen bestanden (Abb. 1, 2, 4, 5, 6 und 11). Es resultierten in ausgeprägten Fällen konfluente C-Zell-Cluster, die sich aus kleinen, z. T. unregelmäßig geformten, aber von einer Basalmembran umschlossenen C-Zell-Knoten zusammensetzten (Abb. 7 und 12). Die für mikroinvasive MTC (Abb. 9) typische desmoplastische Stromareaktion fehlte in allen untersuchten Fällen. Die im Vergleich zur Follikelepithelzelle größeren und runden C-Zellen hatten ein helles breites Zytoplasma und wiesen in Einzelfällen deutliche Kerngrößenschwankungen auf. Ausgedehnte CCHs waren bereits im HE-Schnitt erkennbar (Abb. 1 und 2).

Die exakte Bestimmung des Baumusters und eine Quantifizierung setzte eine immunhistochemische Untersu-

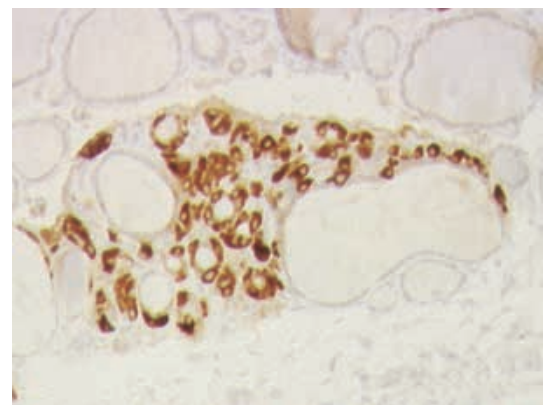


Abb. 5 ▶ **Vordergründig kleinfollikuläre C-Zell-Proliferate zwischen vorbestehenden Follikeln (Vergleiche Abb. 1). (Chromogranin A, Vergr. 200fach)**

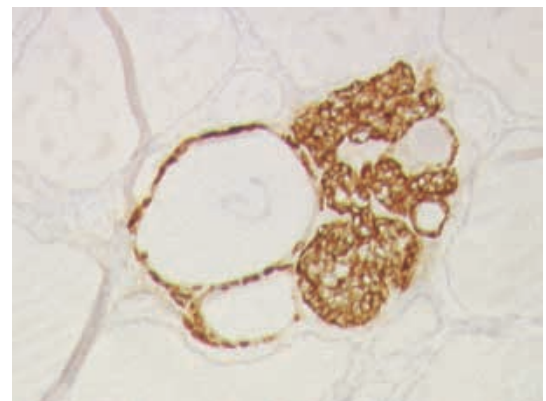


Abb. 6 ▶ **Große noduläre C-Zell-Proliferate mit vollständiger Verdrängung des Follikelepithels (Chromogranin A, Vergr. 200fach)**

Tabelle 1

Zusammenfassung der klinischen und morphologischen Daten

Fall	Alter	Geschlecht	SD-Befund (Nebenbefund)	C-Zell-Hyplasie						KT präoperativ	
				Muster	Dichte	Pro Follikel	Maximale Knoten-größe [mm]	Atypie	HE-Schnitt	Basal [pg/ml]	Stimuliert [pg/ml]
1	29	w	Palp.-Thyreoiditis PTC rechts (pT1a)	fok/dif/nod	++	++	0,2	++	+	9	59
2	35	w	Lymphozytäre Thyreoiditis (Diabetes mellitus)	fok/dif	+	+	<0,1	+	(+)	5,7	14
3	36	m	SCN (Myokarditis)	fok/dif	+	+	0,15	+	(+)	n.b.	n.b.
4	38	w	Autoimmunthyreoiditis	dif	+	+	<0,1	-	-	n.b.	n.b.
5	43	m	(Sekundärer HPT bei Niereninsuffizienz)	fok/dif/nod	+	+	0,2	+	(+)	n.b.	n.b.
6	43	w	SCN, FA, SZN	fok/dif/nod	+++	++	0,25	++	+	n.b.	n.b.
7	44	m	SCN	fok/dif/nod	+	+	<0,1	+	(+)	20,3	50,6
8	45	m	SCN, FA	fok/dif/nod	+++	++	0,2	++	+	n.b.	n.b.
9	48	w	PTC (pT1a) Palp.-Thyreoiditis (HPT)	fok/dif/nod	+++	++	0,3	+	+	29,8	156
10	54	m	SCN	fok/dif/nod	+	+	0,1	+	-	14	68
11	54	m	SZN	fok/dif/nod	+++	++	0,3	++	+	n.b.	n.b.
12	56	w	SCN	fok/dif/nod	++	+	<0,1	(+)	(+)	n.b.	n.b.
13	58	m	Unauffällig	fok/dif	+	+	<0,1	(+)	(+)	16,9	137
14	59	m	SCN	fok/dif/nod	+++	++	0,2	++	+	12,8	112
15	63	m	PTC links (pT1a)	fok/dif/nod	+++	++	0,3	++	+	50	244
16	68	n.b.	n.b.	fok/dif/nod	++	+	0,2	+	+	„Stark erhöht“	
17	71	m	SCN	fok/dif/nod	++	+	0,2	+	(+)	22	150
18	72	m	SCN	fok/dif/nod	++	+	0,2	++	+	n.b.	n.b.

^a Die Graduierung der Kriterien „Muster“, „Dichte“, „Atypie“ und Erkennbarkeit im „HE-Schnitt“ erfolgte nach den im Abschnitt „Material und Methoden“ aufgeführten Kriterien. w weiblich, m männlich, n.b. nicht bekannt, Palp.-Thyreoiditis Palpationsthyreoiditis, PTC papilläres Schilddrüsenkarzinom, SCN Struma colloidosa nodosa, SZN solide Zellnester, NSD Nebenschilddrüse, FA follikuläres Schilddrüsenadenom, HPT Hyperparathyreoidismus, fok fokal dif diffus, nod nodulär

chung voraus. Antikörper gegen KT, CEA und Chromogranin A markierten alle C-Zellen. KT zeigt dabei die stärkste Heterogenität der Färbintensität. In zwei Fällen stellten sich sog. „solide Zellnester“ innerhalb der CCH dar.

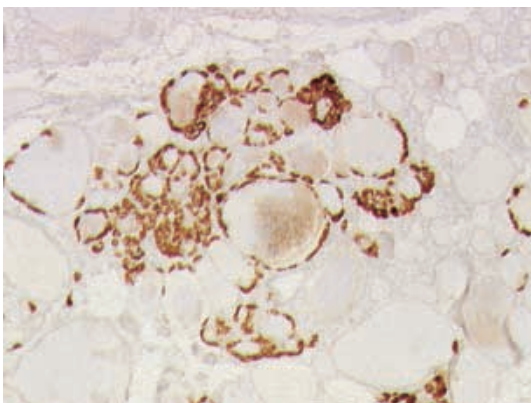


Abb. 7 ◀ **Ausgeprägte sporadische CCH mit Kombination unterschiedlicher Baumuster (Chromogranin A, Vergr. 50fach)**

RET-Status

Von 16 der 18 Patienten konnte DNS aus paraffin-eingebettetem Normalgewebe oder nachträglich aus dem peripheren Blut gewonnen und eine Keimbahnmu-

tation des *RET*-Proto-Onkogens ausgeschlossen werden.

Klinische Angaben

Folgende wesentliche Begleiterkrankungen lagen vor: Struma colloidosa nodosa ($n=9$), Thyreoiditis vom Autoimmuntyp ($n=2$), Palpationsthyreoiditis ($n=2$), follikuläres SD-Adenom ($n=2$), papilläres SD-Karzinom ($n=3$), Hyperparathyreoidismus ($n=2$) und terminale Niereninsuffizienz ($n=1$).

Diskussion

Morphologische Hyperplasiekriterien

Ein etabliertes morphologisches Kriterium für die Diagnose einer Hyperplasie der C-Zellen stellt nach der Auffas-

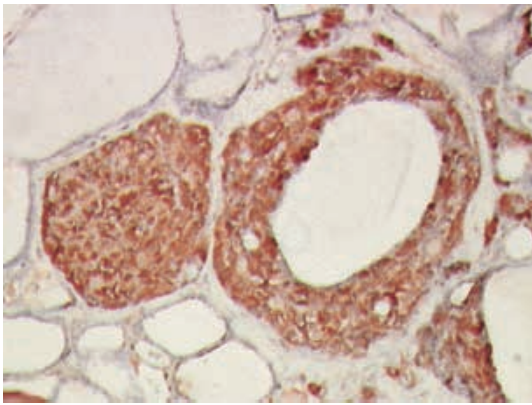


Abb. 8 ◀ **MEN2-assoziierte CCH mit diffuser (rechts) und nodulärer Hyperplasie (links; Kalzitonin, Vergr. 200fach)**

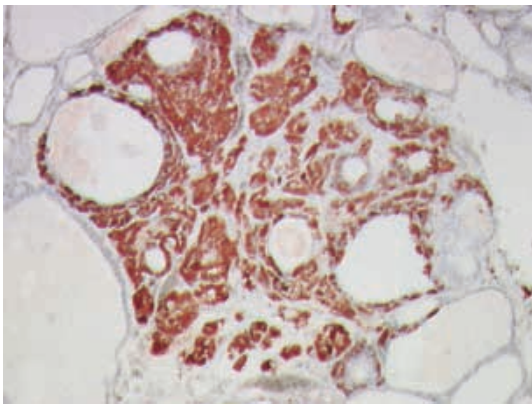


Abb. 9 ◀ **Übergang einer atypischen CCH in ein frühinvasives MTC mit Konfluenz unregelmäßig geformter C-Zell-Komplexe und beginnender desmoplastischer Stromareaktion bei MEN2a (Kalzitonin, Vergr. 100fach)**

sung zahlreicher Autoren eine Zahl von mehr als 50 KT-positiven Zellen pro 100fachem Vergrößerungsfeld in beiden SD-Seitenlappen dar [8, 9, 11]. Dieser Grenzwert ist, so praktikabel er auch sein mag, bezüglich seiner biologischen Relevanz zweifelhaft. In einer umfangreichen Autopsiestudie von Guyetant et al. [5] wiesen 33% der Untersuchten eine über diesem Grenzwert liegende C-Zell-Zahl auf. Ferner fanden wir und andere immer wieder CCHs als Zufallsbefund bei Patienten, die diesbezüglich zuvor in keinerlei Weise klinisch auffällig geworden waren [8].

Es spricht also viel dafür, dass die Variabilität der C-Zell-Dichte in der Normalbevölkerung deutlich größer ist, als ein Grenzwert von 50 Zellen pro 100fachem Vergrößerungsfeld suggeriert und dass eine im oben genannten Sinne morphologisch definierte Hyperplasie per se keinen Krankheitswert besitzt. Darüber hinaus ergibt sich keine strenge Korrelation zwischen der C-Zell-Dichte und dem basalen/stimulierten KT-Spiegel im Blut. Im Einzelfall treten positive Pentagastrinteste auch ohne morphologisches Korrelat auf [13].

Assoziierte oder reaktive Veränderungen

CCHs werden bei verschiedenen Erkrankungen der SD und anderer Organe in stark wechselnder Häufigkeit beobachtet, z. B. in der Umgebung von nicht medullär differenzierten SD-Tumoren, ferner bei Autoimmunthyreoiditis oder aber auch bei Hyperparathyreoidismus und Hypergastrinämie. Es handelt sich bei diesen Formen der CCH wahrscheinlich um zufällig assoziierte oder reakti-

ve Veränderungen, ohne dass deren ursächlicher Entstehungsmechanismus bisher hinreichend geklärt ist [1, 3, 9, 11].

Formen der Hyperplasie

Zahlreiche Autoren unterscheiden eine „physiologische“ und eine „neoplastische“ Form der CCH [9]. Die „neoplastischen CCH“ weist in der Definition nach Perry et al. [9] vor allem einen höheren Grad der zytologischen Atypie auf, der dazu führen soll, dass diese Veränderung bereits im HE-Schnitt erkennbar ist. Die Nachweisbarkeit der CCH im HE-Schnitt ist nach unserer Erfahrung nicht nur vom Grad der Atypie, sondern auch von der Quantität der C-Zellen und nicht zuletzt von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Ferner impliziert der Terminus „neoplastische CCH“ eine autonome Proliferation der C-Zellen und ein gesteigertes Risiko der Progression in Richtung eines medullären Karzinoms. Beide Bedingungen treffen für die CCH im Rahmen einer MEN2-Erkrankung zu, da Genträger im Laufe ihres Lebens eine CCH entwickeln und diese meist multifokal unabhängig vom Grad ihrer Ausprägung in ein MTC übergeht.

Völlig ungeklärt ist die biologische Relevanz einer CCH, wenn keine Keimbahnmutation des *RET*-Proto-Onkogens vorliegt. Während die meisten Autoren bisher davon ausgehen, dass eine peritumorale CCH bei sporadischen MTCs eher die Ausnahme darstellt ([1, 14, 15, 16], unter 5% im eigenen Untersuchungsgut), fanden Kaserer et al. [7, 12, 13] diese Assoziation insbesondere bei kleineren Tumoren deutlich häufiger. Dies könnte darauf hinweisen, dass auch ein Teil der sporadischen MTCs aus einer CCH hervorgeht. Der wissenschaft-

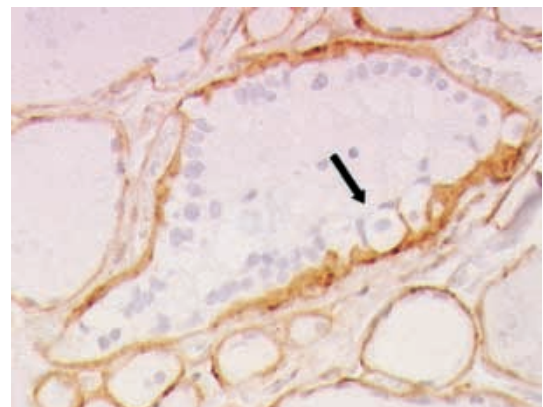


Abb. 10 ▶ **Stadium der sporadischen CCH – Basalmembrandarstellung: Unterminierung der Follikel-epithelien durch zytoplasmareiche C-Zellen innerhalb der folliculären Basalmembran (Pfeil) (Kollagen Typ IV, Vergr. 400fach)**

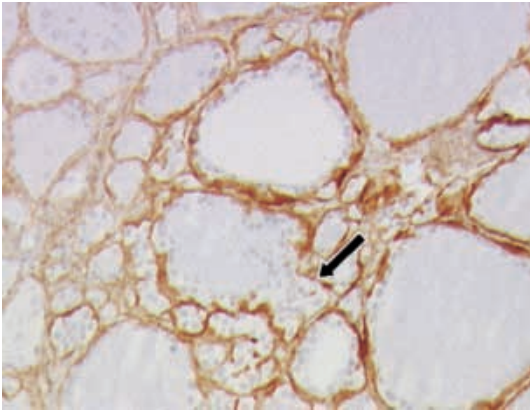


Abb. 11 ◀ Stadium der sporadischen CCH – Basalmembrandarstellung: knotige Ausbuchtung der Basalmembran im Bereich eines diffusen C-Zell-Proliferates (Pfeil) (Kollagen Typ IV, Vergr. 200fach)

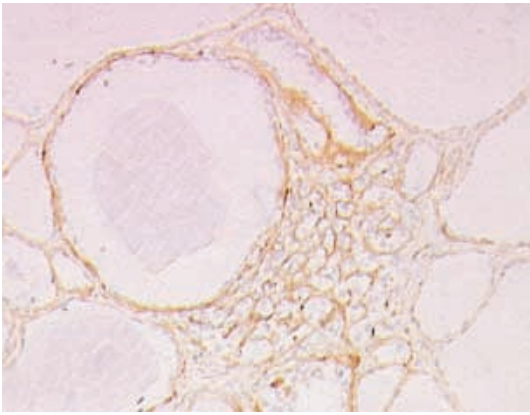


Abb. 12 ◀ Stadium der sporadischen CCH – Basalmembrandarstellung: perifollikuläres konfluentes kleinknotiges Hyperplasiemuster ohne Zeichen der Invasivität (Kollagen Typ IV, Vergr. 100fach)

liche Beweis dafür steht bisher aber noch aus.

Eine eindeutige morphologische Unterscheidung zwischen einer sporadischen und einer hereditären CCH ist nicht möglich. Weder die absolute C-Zell-Zahl, noch der Grad der Atypie erlaubt dabei eine zuverlässige Abgrenzung. Allerdings zeigt die MEN2-assoziierte CCH nach unseren Erfahrungen meist ein ungleichmäßigeres Verteilungsmuster innerhalb der SD und öfter ein noduläres Wachstumsmuster mit Ausbildung großer solitärer C-Zell-Knoten (Beispiel in Abb. 8) sowie als Ausdruck ihrer malignen Potenz häufig mikroinvasive Anteile selbst bei nur diskreter CCH.

KT-Spiegel

Von einem präoperativ basal und/oder stimuliert erhöhtem KT-Spiegel kann nicht zwangsläufig auf die Dignität der C-Zell-Läsion rückgeschlossen werden. So findet man normale oder grenzwertige KT-Werte bei deutlicher CCH und mikroinvasiven Karzinomen [12] und

andererseits stark pathologische Werte bei sporadischer CCH ohne MTC. Werte über 560 pg/ml (stimuliert) sind allerdings hoch prädiktiv für ein MTC [13].

Ursachen der sporadischen CCH

Die Ursachen für eine sporadische CCH sind vielschichtig. Neben einer wahrscheinlich rein reaktiven C-Zell-Vermehrung, z. B. bei Hypergastrinämie, könnte eine Assoziation von milder CCH mit sog. „soliden Zellnestern“ in der Schilddrüse, wie wir sie in zwei Fällen beobachtet haben, auf einen harmlosen embryologischen Entwicklungsfehler für einen Teil der Fälle hinweisen.

Prädiktive Relevanz der morphologischen Charakteristika

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die von Perry et al. [9] etablierte Definition für die „physiologische“ und „neoplastische“ CCH mit ihrer Verknüpfung morphologischer Charakteristika und biologisch prädiktiver Relevanz nach heutigem Kenntnisstand in dieser Form

nicht mehr aufrecht erhalten werden kann. Eine MEN2 assoziierte CCH besitzt unabhängig von ihrer Ausprägung eine neoplastische Potenz, während nach Ausschluss einer MEN2-Erkrankung auch eine ausgedehnte CCH nach derzeitigem Kenntnisstand nicht die sichere Wertigkeit einer Präneoplasie besitzt. Der Begriff der „neoplastischen“ CCH ist u. E. nach ausschließlich für MEN2-Patienten zu akzeptieren.

In jedem Falle einer eindeutigen CCH sollte u. E. nach eine Keimbahnmutation des *RET*-Proto-Onkogens ausgeschlossen werden. Dies ist insbesondere deshalb notwendig, weil Keimbahnmutationen des *RET*-Proto-Onkogens auch de novo entstehen können (negative Familienanamnese) und eine Entwicklung von hereditären MTC auch noch nach dem 50. Lebensjahr möglich ist.

Fazit für die Praxis

C-Zell-Hyperplasien können bei der klinischen Fragestellung einer abzuklärenden Hyperkalzitoninämie oder als Zufallsbefund im Schilddrüsenresektat nachgewiesen werden. Wenn ein pathologischer Kalzitininwert die Indikation zur Operation darstellt, muss zum Ausschluss eines MTC ggf. das gesamte OP-Präparat vollständig histologisch aufgearbeitet werden. Da morphologisch nicht mit Sicherheit zwischen einer sporadischen und einer hereditären (MEN2-assoziierten) CCH-Form unterschieden werden kann, sollte beim Vorliegen einer CCH eine Keimbahnmutation des *RET*-Proto-Onkogens ausgeschlossen werden. Der Begriff einer „neoplastischen“ CCH ist nur für hereditäre CCH-Formen gerechtfertigt, da eine sporadische CCH nach derzeitigem Kenntnisstand nicht eindeutig als Präneoplasie betrachtet werden kann. Der Nachweis einer peritumoralen CCH ist nicht beweisend für eine familiäre Form des C-Zell-Karzinoms. Während nach Ausschluss einer Keimbahnmutation des *RET*-Proto-Onkogens keine weiteren klinischen Maßnahmen notwendig sind, müssen *RET*-Mutationsträger einschließlich ihrer Familienangehörigen klinischerseits beraten und langfristig kontrolliert werden.

Danksagung. Unser Dank gilt den Herren Prof. H.J. Knieriem (Duisburg) und Dr. U. Feek (Marburg) für die konsiliarische Bereitstellung von Paraffinmaterial und Frau G. Bauer für die immunhistochemischen Untersuchungen.

Literatur

1. Bussolati G, Papotti M, Pagani A (1995) Diagnostic problems in medullary carcinoma of the thyroid. *Pathol Res Pract* 191:332–344
2. DeLellis RA (1995) Multiple endocrine neoplasia syndromes revisited. Clinical, morphologic, and molecular features. *Lab Invest* 72:494–505
3. DeLellis RA (1997) C-cell hyperplasia: A current perspective. *Adv Anat Pathol* 4:17–22
4. Gimm O, Neuberger DS, Marsh DJ, Dahia PL, Hoang Vu C, Raue F, Hinze R, Dralle H, Eng C (1999) Over-representation of a germline RET sequence variant in patients with sporadic medullary thyroid carcinoma and somatic RET codon 918 mutation. *Oncogene* 18:1369–1373
5. Guyétant S, Rousselet MC, Durigon M, Chappard D, Franc B, Guerin O, Saint-Andre JP (1997) Sex-related C cell hyperplasia in the normal human thyroid: a quantitative autopsy study. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 42–47
6. Hinze R, Gimm O, Taubert H, Bauer G, Dralle H, Holzhausen HJ, Rath FW (2000) Regulation of proliferation and apoptosis in sporadic and hereditary medullary thyroid carcinomas and their putative precursor lesions. *Virchows Arch* 437:256–263
7. Hinze R, Holzhausen HJ, Gimm O, Dralle H, Rath FW (1998) Primary hereditary medullary thyroid carcinoma – C-cell morphology and correlation with preoperative calcitonin levels. *Virchows Arch* 433:203–208
8. Kaserer K, Scheuba C, Neuhold N, Weinhausel A, Vierhapper H, Haas OA, Niederle B (1998) C-cell hyperplasia and medullary thyroid carcinoma in patients routinely screened for serum calcitonin. *Am J Surg Pathol* 22: 722–728
9. Perry A, Molberg K, Albores-Saavedra J (1996) Physiologic versus neoplastic C-cell hyperplasia of the thyroid: separation of distinct histologic and biologic entities. *Cancer* 77:750–756
10. Poppe K, Verbruggen LA, Velkeniers B, Finne E, Body JJ, Vanhaelst L (1999) Calcitonin reserve in different stages of atrophic autoimmune thyroiditis. *Thyroid* 9: 1211–1214
11. Rosai J, Carcangiu ML, DeLellis RA (1992) Tumors of the thyroid gland. In: Rosai J, Sobin LH (eds) *Atlas of tumor pathology, Fascicle 5*; Armed Forces Institute of Pathology; Washington, DC
12. Scheuba C, Kaserer K, Kotzmann H, Bieglmayer C, Niederle B, Vierhapper H (2000) Prevalence C-cell hyperplasia in patients with normal basal and pentagastrin-stimulated calcitonin. *Thyroid* 10:413–416
13. Scheuba C, Kaserer K, Weinhausel A et al. (1999) Is medullary thyroid cancer predictable? A prospective study of 86 patients with abnormal pentagastrin tests. *Surgery* 126:1089–1095
14. Schmid KW, Böcker W (1997) Schilddrüse. In: Remmele W (ed) *Pathologie Bd 4*. Springer, Berlin, pp 579–616
15. Schröder S, Holl K, Padberg BC (1992) Pathology of sporadic and hereditary medullary thyroid carcinoma. *Recent Results Cancer Res* 125:19–45
16. Wolfe HJ, Melvin KEW, Cervi-Skinner SJ, Al Saadi AA, Juliar JF, Jackson CE, Tashjian AH (1973) C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 289:437–441

R. Virchow

Sämtliche Werke (Hrsg. von Christian Andree), Band 21, Abteilung I Medizin, Vorlesungs- und Kursnachschriften aus Würzburg Wintersemester 1852/53 bis Sommersemester 1854, bearbeitet von Christian Andree

Berlin, Wien, Blackwell: Wissenschafts-Verlag, 2000. 457 S. (ISBN 3-89412-455-5), geb., DM 598,-

Rudolf Virchow ist der „Vater“ der modernen, naturwissenschaftlich orientierten Pathologie. Dies ist eine „Binsenwahrheit“, und dennoch lohnt es sich, dieser Wahrheit auf den Grund zu gehen. Dazu eignen sich in besonderer Weise auch Nachschriften von Vorlesungen und Kursen, die Virchow im Wintersemester 1852/53 bis Sommersemester 1854 in Würzburg gehalten hatte. Diese von Studierenden angefertigten Nachschriften sind desto wertvoller, als Virchow seine Vorlesungen ohne Manuskript präsentiert hatte, sind mithin eine Dokumentation von Struktur und Inhalten seiner Unterrichtsveranstaltungen und geben darüber hinaus tiefen Einblick in die Vorstellungen Virchows zur Allgemeinen und speziellen Pathologie während seiner wissenschaftlich sehr fruchtbaren sieben Würzburger Jahre (1849–1856) [vgl. dazu den Festvortrag von H.-W. Altmann:

„Virchow in Würzburg“. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* 76, XLV - LXVI (1992)].

Schon in der Vorlesung des WS 1852/53 werden die Grundvoraussetzungen der Zellulärpathologie in aller Deutlichkeit hervorgehoben. Die Zelle sei „der äußere anatomische Ausdruck des Lebens“, müsse „als die organische Einheit aufgefaßt“ werden, eine neu entstehende Zelle sei ein „neuer Träger des Lebens“. Auch wenn „jedes Element nach seinen ihm innewohnenden Gesetzen“ lebe, so „sind die einzelnen Einheiten in ihrem Bestande aufeinander angewiesen“.

Interessant sind auch die Erörterungen zum Krankheitsbegriff. Krankheit wird als Leben unter abnormen Bedingungen definiert. Eine Krankheit sei „eine modifizierte Erscheinung des Normalen“. Man müsse sich bemühen („sich der Kunst des Individuellen befleißigen“), die Reihe von chemischen und physikalisch mechanischen Beziehungen zu erkennen, durch die dann krankhafte Erscheinungen des Organismus hervorgerufen würden. Jedenfalls könne man Leben und Krankheit nicht als zwei nebeneinander bestehende Erscheinungen auffassen.

Schon nach Durchsicht der durch den Herausgeber ergänzten Gliederung wird der Leser unschwer Abschnitte entdecken, die sein persönliches Interesse finden. Lesenswert sind nach wie vor z.B. die Erörterungen über die Krankheiten der Gefäße und hier insbesondere zur Atheromatose (Virchow hat bekanntermaßen Atheromatose

und (bzw.) Atherosklerose als Arteritis interpretiert), ferner zu Blutgerinnungsvorgängen mit der Unterscheidung von wandständigen und vollständig obliterierenden Blutgerinnseln. Darüber hinaus wird die Pathogenese der Thrombosen erörtert. Weiterhin sei noch besonders auf die Darlegungen zu den verschiedenen Manifestationen einer Entzündung hingewiesen.

Während die Vorlesungen nach den Kriterien der Allgemeinen und speziellen Pathologie gegliedert sind, ist der pathologisch-anatomische Kurs (SS 1853 und WS 1853/54) kasuistisch nach Art eines Demonstrationskurses strukturiert und basiert naturgemäß, von Ausnahmen abgesehen, auf Autopsiebefunden. Der Kurs mit seinen nach wie vor interessanten Kasuistiken ist eine wertvolle Ergänzung zu den Vorlesungen.

Virchows Vorlesungen waren ungewöhnlich stark besucht und insofern sehr attraktiv, dies ungeachtet ihres hohen Anspruchs an die Hörer. In einem Brief von Ernst Haeckel vom 16. Nov. 1853 (dieser Brief ist im Vorwort des Herausgebers ausführlich wiedergegeben) heisst es dazu: „Der Vortrag Virchows ist nämlich schwer, aber außerordentlich schön; ich habe noch nie solche prägnante Kürze, gedrungene Kraft, straffe Konsequenz, scharfe Logik und doch dabei höchst anschauliche Schilderung und anziehende Belebung des Vortrags gesehen, wie sie hier vereinigt ist“.

Herausgeber dieses sehr sorgfältig edierten und gut ausgestatteten Werkes ist der Medizinhistoriker Prof. Dr. phil. Christian Andree, gewiss der beste und kompetenteste Kenner von Leben, Wirken und Werk Rudolf Virchows. Dieses Buch ist Teil einer Gesamtausgabe der Werke Virchows (Band 21, Abteilung I Medizin), die insgesamt etwa 71 Bände umfassen wird und die sich in verschiedene Abteilungen untergliedert (Medizin; Politik; Anthropologie, Ethnologie und Urgeschichte; Briefe). Bislang sind 10 Bände dieses gewiss monumentalen Unternehmens erschienen. Je nach Interessenlage kann man unter den vielen Bänden thematisch auswählen. Ob man zu bestimmten Themen systematisch oder nur punktuell nachliest, die Lektüre wird in jedem Falle anregend sein und zu persönlichem „Gewinn“ führen. Das gilt insbesondere auch für den aktuellen Band mit den jetzt in Druckform vorliegenden Vorlesungs- und Kursnachschriften aus Würzburg.

D. Harms (Kiel)