

(Aus dem Pathologischen Institut der deutschen Universität in Prag  
[Vorstand: Prof. *A. Ghon*.])

## **Zur Pathologie der basophilen Zellen der Hypophyse. Zugleich ein Beitrag zur Pathologie des Morbus Basedowi und Addisoni.**

Von

**Priv.-Doz. Dr. Erik J. Kraus,**  
I. Assistent am Institut.

Mit 1 Textabbildung.

(*Ein gegangen am 9. Juni 1923.*)

Während unsere Kenntnisse auf dem Gebiete der Physiologie des Gehirnanhanges durch die zahlreichen Arbeiten der letzten 20 Jahre eine nicht geringe Bereicherung erfahren haben, ist unser Wissen über die Funktion der einzelnen Zellformen der Hypophyse ungemein dürftig.

Am besten studiert erscheinen in dieser Beziehung die *eosinophilen Zellen*. Von diesen wissen wir aus der Pathologie, daß sie bei blastomatöser, selten rein hyperplastischer Wucherung in einem großen Teil der Fälle das Krankheitsbild der Akromegalie erzeugen, und zwar dann, wenn der eosinophile Zellapparat durch die Wucherung nicht nur eine quantitative Stärkung erfährt, sondern mit der Vermehrung auch eine entsprechende Reife und Funktionstüchtigkeit der Zellen verbunden ist. Sind diese Bedingungen nicht erfüllt, kann ein eosinophiler Tumor der Hypophyse auch ohne Akromegalie bestehen. — Es existieren ferner Beziehungen zwischen den EZ<sup>1)</sup> und dem Zuckerstoffwechsel. Denn die auffallend häufige Kombination von Glykosurie bzw. Diabetes mellitus mit Akromegalie ist durch den Druck des Hypophysentumors auf den Boden des 3. Ventrikels allein ebenso wenig zu erklären, wie anzunehmen ist, daß in allen Fällen von Akromegalie mit Glykosurie oder Diabetes mellitus von Haus aus eine der Hypophysenaffektion koordinierte Pankreaserkrankung vorliegt. Vielmehr ist anzunehmen, daß durch die Hyperfunktion der EZ bei der Akromegalie die Zuckerbildung abnorm gesteigert wird und das Pankreas infolge der Überbelastung erschöpft und insuffizient wird, wenngleich nicht in Abrede gestellt werden soll, daß es Akromegaliefälle gibt, die mit echtem Dia-

---

<sup>1)</sup> EZ = eosinophile Zellen, BZ = basophile Zellen, HZ = Hauptzellen.

betes als einer koordinierten Erkrankung kombiniert sind. Für die nahen Beziehungen zwischen den EZ der Hypophyse und dem Zuckertstoffwechsel sprechen ferner die Befunde, die ich in einer früher erschienenen Arbeit über die Hypophyse beim Diabetes mellitus ausführlich beschrieben habe. Ich konnte damals an einem größeren Material von Diabetikerleichen wesentliche, wenngleich nicht in allen Fällen nachweisbare Veränderungen der Hypophyse feststellen, die vorwiegend durch Abnahme des Hypophysengewichtes, Verminderung und namentlich Kleinheit der EZ, oft kombiniert mit regressiven Veränderungen an den Zellkernen, gelockertes Gefüge der eosinophilen Teile der Hypophyse usw. charakterisiert sind. — Wenngleich über die Ursache und Bedeutung der Reduktion des eosinophilen Zellapparates bei Diabetes mit Sicherheit nichts ausgesagt werden kann und ich seinerzeit nur eine hypothetische Erklärung für diese Erscheinung geben konnte, so geht doch aus diesen Befunden hervor, daß die EZ zum Kohlenhydratstoffwechsel in naher Beziehung stehen. — Die Befunde, die ich später in der Hypophyse von Katzen mit Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation in einer größeren Untersuchungsreihe erheben konnte, bestätigen diese Annahme.

Von den *Hauptzellen* wissen wir, daß sie, wie vorwiegend aus den Untersuchungen des Verfassers hervorgeht, die Matrix für die granulierten Zellen, die sog. Chromophilen, darstellen und daß diese nach erfolgter Körnerelimination sich wiederum zu HZ umwandeln, was man namentlich bei den basophilen Zellen deutlich verfolgen kann. Ob die HZ eine selbständige Funktion besitzen und welcher Art diese ist, erscheint unbekannt. Wir wissen nur, daß sie es sind, die durch Vermehrung und Vergrößerung in der Gravidität als Schwangerschaftszellen der Hypophyse ein charakteristisches Gepräge verleihen und sich nach beendeter Schwangerschaft wieder in HZ zurückverwandeln (*Erdheim* und *Stumme*).

Gar nichts bekannt ist über die Funktion der *basophilen Zellen*. Sie rangieren zahlenmäßig nach den EZ, sind im allgemeinen etwas größer als diese, größer granuliert und liegen vorwiegend in den vorderen Anteilen der Mantelschicht, von wo sie in die zentralen Partien des Vorderlappens stellenweise bis in den Bereich der Marksubstanz hineinreichen. Sie treten in Form größerer oder kleinerer, meist unzusammenhängender Komplexe auf, zum Unterschied von den EZ, die, wie man sich leicht an Horizontalschnitten überzeugen kann, in den hinteren und seitlichen Teil des Vorderlappens große, mehr geschlossene Zellmassen darstellen. Mit zunehmendem Alter des Individuums treten im Zelleib der Basophilen isotrope Lipoidtröpfchen auf, die an Größe die Lipoideinlagerungen der EZ übertreffen und bei ganz alten Individuen das Protoplasma der BZ oft dicht durchsetzen. Auch doppel-

brechendes Lipoid findet sich nicht selten im Protoplasma der BZ (*E. J. Kraus*). Die Tatsache, daß die Anhäufung lipoider Substanzen mit dem Alter der Zelle stark zunimmt, die Zellen der jugendlichen Hypophyse dagegen sowie die Schwangerschaftszellen und die Zellen der Hypophysenadenome als jugendliche Zellformen frei oder sehr arm an Lipoidsubstanzen sind (*Erdheim*), spricht, wie ich seinerzeit ausgeführt habe, nicht für einen Sekretionsvorgang, sondern eher für eine regressive, wenngleich physiologische Erscheinung im Sinne einer aus dem Stoffwechsel der Zelle resultierenden Schlackenbildung. — Es ergaben ferner Untersuchungen des Verfassers über das Kolloid der menschlichen Hypophyse, daß es in erster Linie die BZ sind, in deren Zelleib fast regelmäßig, allerdings in sehr schwankender Menge, Kolloid auftritt, das gleiche, das den Inhalt der Cysten in der Marksubstanz bildet. Auf Grund einer besonderen Kolloidfärbung unterscheidet Verfasser vom farbechemischen und morphologischen Standpunkt in der Hypophyse wie in der Schilddrüse 3 Kolloidarten, die er je nach ihrem tinktoriellen Verhalten bei der genannten Färbung mit polychromen Methylenblau- Tannin- Säurefuchsin als gerbsäurefestes (violett gefärbtes) Kolloid, fuchsinophiles (rotgefärbtes) Kolloid und fuchsinophobes (lichtblaugefärbtes) Kolloid bezeichnet. In den BZ tritt nun weit mehr als in den EZ und augenscheinlich physiologisch, gerbsäurefestes Kolloid auf, ohne daß ein bestimmtes Alter besonders bevorzugt würde. So sah ich gerbsäurefestes Kolloid in den chromophilen Zellen, besonders in den BZ, bereits bei Säuglingen im 1. Lebensmonat. *Oft erweisen sich fast alle BZ bei Anwendung der genannten Kolloidfärbung als gerbsäurefest, eine Veränderung, die sich schon im Hämalaun-Eosin-Präparat aus der Homogenisierung des Zelleibes und der eigentümlichen blaßblauen bis blaurötlichen Farbe der BZ vermuten läßt.* Eine Zunahme der kolloidhaltigen Zellen im Alter konnte ich ebenso wenig beobachten wie eine gesetzmäßige Abhängigkeit dieser Erscheinung von irgendwelchen krankhaften Veränderungen im Organismus. — Der Prozeß, der dieser Einlagerung von Kolloidmassen in das Protoplasma der Hypophysenzellen zugrunde liegt, dürfte, falls er nicht zu weit fortgeschritten ist, reversibler Natur sein und der Zelle die Rückkehr zum Status quo ante ermöglichen, da doch eigentlich nur ein verschwindend kleiner Teil der chromophilen im Vorderlappen der kolloiden Einschmelzung verfällt, während in der Marksubstanz selbst größere Teile des Parenchyms zu den bekannten Kolloidezysten umgewandelt werden. — Gleich *Erdheim* halte auch ich das Kolloid der Hypophyse nicht für ein innersekretorisches Produkt, sondern für eine Schlacke, die m. A. nach ebenso wie die Lipoidsubstanzen aus dem Stoffwechsel der Hypophysenzellen stammt. Wäre das Kolloid dieser Zellen ein physiologisch bedeutsames Sekret, so wäre es nicht verständlich, daß Hypo-

physezellen, die z. B. durch einen Tumor komprimiert und atrophisch sind, ganz besonders stark kolloidhaltig befunden werden. — Neben dem gerbsäurefesten Kolloid findet sich auch fuchsinophiles Kolloid im Protoplasma der BZ<sup>1)</sup>, namentlich in der Marksubstanz, wo, wie erwähnt, oft größere Parenchymkomplexe zu Kolloid einschmelzen. Die 3., fuchsinophile Kolloidart, die in der Hypophyse ebenso wie in der Schilddrüse oft ganz vermißt wird, habe ich im Zelleib der BZ nicht mit Sicherheit feststellen können. —

Eine eigene Bewandtnis hat es mit denjenigen BZ, die oft in großen Mengen, vorwiegend bei älteren Menschen vom Vorderlappen in den Hinterlappen einwandern und möglicherweise für die Pigmentbildung im Hinterlappen von Bedeutung sind. Über die Bedeutung der Einwanderung der BZ in den Hinterlappen herrscht vollständige Unklarheit. Auffallend erscheint das ungleich starke Auftreten der basophilen Wucherungen im Hinterlappen und das Fehlen jeder nachweisbaren quantitativen Beziehung zu den BZ des Vorderlappens. Die Erfahrung lehrt, daß irgendeine Gesetzmäßigkeit im Mengenverhältnis der BZ der beiden Lappen nicht besteht, daß *vielmehr die basophilen Wucherungen im HL bezüglich ihrer Menge eine weitgehende Unabhängigkeit von den Schwesternzellen des VL zeigen*. Denn wir sehen im VL oft reichlich Basophile und fast gar keine im HL, das andere Mal wenig Basophile im VL und sehr viele im HL oder reichlich Basophile in beiden Lappen bzw. das Gegenteil. *Diese Tatsache läßt daran denken, daß die BZ im VL und die im HL eine verschiedene Aufgabe zu erfüllen haben.* —

Bei dieser Annahme wäre das in quantitativer Beziehung oft ganz entgegengesetzte Verhalten der BZ in den beiden Lappen eher verständlich. — Der Umstand, daß wir in der Tat, im Gegensatz zum VL, Körnerelimination an den Basophilen des HL normalerweise ebenso wenig beobachten wie ihre Entstehung aus Hauptzellen, bzw. Übergangszellen, spricht dafür, daß ihnen vielleicht eine andere Rolle zugedacht ist als ihren Schwesternzellen im VL, wobei wir es im HL augenscheinlich mit einer Art Dauerform der BZ zu tun haben, *die bei ihrem Eindringen in die Neurohypophyse die Fähigkeit der zyklischen Metamorphose der chromophilen Hypophysenzelle eingebüßt haben dürften. Es scheinen die BZ im HL auf der Höhe des Reifezyklus gewissermaßen erstarnte Chromophile zu sein, die sich nicht mehr in HZ zurückverwandeln.* Und darin besteht, abgesehen von der verschiedenen Lokalisation, meines Erachtens der Hauptunterschied zwischen den BZ des VL und denen des HL.

Den seinerzeit von mir beschriebenen *Übergangszellen* eine besondere innersekretorische Funktion zuzuschreiben, besteht m. E. keine Ver-

<sup>1)</sup> In den EZ glaube ich fuchsinophiles Kolloid nicht mit Sicherheit gesehen zu haben.

anlassung, da es sich bei diesen Zellen normalerweise nur um eine flüchtige Zwischenform bei der Entstehung der chromophilen Zellen, namentlich der Basophilen aus den HZ handelt und ihre Zahl unter physiologischen Verhältnissen viel zu gering ist, als daß ihnen eine größere Rolle in endokriner Beziehung zuzuschreiben wäre. Unter pathologischen Bedingungen können sie allerdings in großen Mengen auftreten, so bei der progressiven Paralyse, worauf ich schon vor mehreren Jahren hingewiesen habe, ohne daß ich eine sichere Erklärung für diese Erscheinung hätte geben können. Die bei Thyreoaplasie und Kretinismus in der Hypophyse auftretenden Zellwucherungen, die zu einer Vergrößerung des Organs Anlaß geben, haben viel Ähnlichkeit mit den Übergangszellen, scheinen sogar mit diesen identisch zu sein.

Als weitere Zellform im Vorderlappen der Hypophyse seien die seinerzeit von mir beschriebenen „fötalen“ Zellen erwähnt, Zellen von schmaler, hochzylindrischer Form, die den Gefäßwänden und Bindegewebssepten palissadenförmig aufsitzen und bandförmige Zellstränge bilden ohne scharfe Grenzen gegen das benachbarte Parenchym. Sie finden sich sehr inkonstant, *auffallend häufig bei Diabetikern*, und liegen mit Vorliebe in den seitlichen Teilen des Vorderlappens nahe der Kapsel. Sie stellen Reste aus der ersten Embryonalzeit dar und besitzen als ausgeschaltete Keime wohl kaum eine besondere Funktion.

Über die Art, wie der Hinterlappen funktioniert, wissen wir so gut wie gar nichts.

Der Hauptzweck dieser Mitteilung ist, auf die Tatsache aufmerksam zu machen, daß bei 2 endokrinen Erkrankungen, *dem Morbus Basedowii und dem Morbus Addisoni*, *augenscheinlich sehr oft schwere pathologische Veränderungen in der Hypophyse, vor allem auch an den basophilen Zellen nachzuweisen sind*, ohne daß dieses bisher in der Literatur entsprechende Beachtung gefunden hätte. —

Die Untersuchungen der letzten 10 bis 12 Jahre haben uns zwar mit dem Vorkommen basophiler Tumoren der Hypophyse vertraut gemacht (Erdheim, Nothdurft, E. J. Kraus u. a.), im übrigen jedoch ist unser Wissen auf dem Gebiete der Pathologie dieser Zellart kaum bereichert worden, bis auf die Beobachtung des Verfassers, daß bei der progressiven Paralyse eine auffallende Vermehrung der Übergangszellen, der ungranulierten Vorstufen der basophilen Zellen, meist mit Vermehrung dieser selbst, vorkommt, und die Mitteilungen von Berbinger und Höppli über Basophilenvermehrung bei gewissen Nierenkrankungen, wobei amyloide und entzündliche Veränderungen der Nieren mehr als alle anderen Nierenerkrankungen von dieser Erscheinung begleitet sind. Wenn auch bei nierengesunden Individuen ein oft sehr beträchtlicher Reichtum an Basophilen in der Hypophyse beobachtet wird, so soll dieser doch bei Nierenkranken unvergleichlich häufiger

vorkommen. Über die Ursache der Basophilenvermehrung bei den genannten Nierenprozessen können die beiden Autoren nichts Bestimmtes aussagen.

Bei genauer histologischer Untersuchung der Hypophyse in 4 Fällen von Morbus Basedowi fand ich nun in 3 Fällen neben anderen Veränderungen, auf die ich noch zu sprechen komme, schwere Veränderungen an den basophilen Zellen, wie sie meines Wissens bisher bei dieser Erkrankung nicht beschrieben worden sind. — Der erste, der auf pathologische Veränderungen der Hypophyse beim Basedow hingewiesen hat, scheint *Benda* gewesen zu sein, der vor allem eine Verkleinerung der Hypophyse in 2 von 3 Fällen beschreibt, während im 3. Falle bloß der Vorderlappen verkleinert erschien. Histologisch fanden sich verschmälerte Zellstränge aus kleinen Chromophilen. — *Comte* beschreibt die Hypophyse in 2 Fällen von Basedow und findet ein Gewicht von 0,415 bzw. 0,850 g. Die chromophilen und chromophoben Zellen waren zahlreich, der Kolloidgehalt in einem Falle sehr reichlich, in dem anderen spärlich. — Nach *Pettavel* zeigt die Hypophyse beim Basedow in einem Fall normales Gewicht und histologisch keine Besonderheiten, bis auf eine starke Hyperämie, die auch von anderen Autoren erwähnt wird, in einem anderen Falle Hyperämie und Verminderung der Chromophilen, und zwar besonders der Eosinophilen. In 2 Fällen von Basedow fand *Kon* einmal die Hypophyse 0,6 g schwer und histologisch normal, das andere Mal mit spärlicher Entwicklung der chromophilen Zellen und verschmälerten Drüsensträngen. — Verminderung der Chromophilen wird auch von *Rautmann* angegeben; ebenso von *Rössle* in einem Fall von gleichzeitigem Morbus Basedowi und Addisoni, wobei namentlich die Basophilen sehr spärlich vertreten waren. *Askanazy* fand die Hypophyse beim Morbus Basedowi nicht wesentlich verändert.

Wenngleich die bisher spärlichen und wenig genauen Hypophysenbefunde beim Basedow z. T. recht verschieden lauten, so geht doch aus den Arbeiten hervor, daß Verkleinerung der Hypophyse und Verminderung der chromophilen Zellen relativ oft beobachtet wurde. —

Meine eigenen Fälle sollen zeigen, daß neben der Gewichtsverminderung und der Verminderung der Chromophilenzahl, die sich in erster Linie auf die Eosinophilen bezieht, auch noch mehr oder weniger schwere *regressive Veränderungen*, vor allem an den *basophilen Zellen* vorkommen können, wenngleich sich solche auch an den anderen Zellformen erkennen lassen.

Fall 1<sup>1)</sup>. Julia K., 25 Jahr alt, ♀. Chirurgische Klinik. Klinische Diagnose: *Morbus Basedowi*, Kachexia, Vitium Cordis.

<sup>1)</sup> Die histologische Untersuchung der Hypophysen erfolgte an zahlreichen horizontal gelegten Stufenschnitten aus verschiedenen Höhenabschnitten. Zur Färbung wurden neben Hämatoxylin-Eosin stets elektive Granulafärbungen

Sektion am 22. I. 1923, ungefähr 36 Stunden post mortem.

*Pathol.-anat. Diagnose:* Status nach Strumektomie wegen Morbus Basedowi (24 Stunden ante mortem). Ein ca. kirschgroßer zurückgebliebener Strumarest, entsprechend dem rechten Schilddrüsenlappen. Pneumonie in beiden Unterlappen. Hyperplasie des Thymus und des *Waldeyerschen Rachenrings* sowie der Follikel im Dünndarm. Hypoplasie des Uterus und der Tuben; cystische Degeneration der Ovarien. Geringe Atrophie und diffuse Verfettung der Leber. Geringer Milztumor. Reste von Endokarditis an den Aortenklappen und Mitrals; offenes Foramen ovale.

Aus dem Sektionsprotokoll: Körper 160 cm lang, von sehr grazilem Knochenbau und schwacher Muskulatur. Fettpolster am Abdomen 1 cm, am Oberschenkel 1½ cm dick. Mammae sehr klein und flach, Achselhöhlen unbehaart, Genitale spärlich behaart. Haupthaar dunkel, reichlich. Gebiß gut.

Von klinischen Angaben sei bemerkt, daß Patientin keine spontane Glykosurie aufwies. Die Belastungsprobe der Zuckertoleranz wurde nicht vorgenommen. In der Klinik keine Menses. Nie geboren.

*Histologische Untersuchung der endokrinen Organe:*

*Hypophyse* 0,55 g. Vorderlappen: Die EZ etwas vermindert, auffallend klein, zum größten Teil mit verkleinerten, dunklen Kernen, locker gefügt, innig mit kleinen, meist dunkelkernigen Zellen vom Typus der HZ sowie mit augenscheinlich nackten Zellkernen vermengt. In der Mantel- und Markschicht neben kleinen EZ vielfach kleine Zellen mit spärlichem, aber scharf begrenztem, gut färbbarem, ungranuliertem Zelleib, Zellen, die stellenweise zusammen mit hauptzellenähnlichen und nacktkernigen Zellen rundliche, auffallend locker gefügte Herde bilden. In der Mantelschicht ziemlich viele entgranulierte BZ mit pyknotischen Kernen. Halbwegs gut gefärbte BZ stark vermindert; nur in Schnitten aus dem basalen Viertel der Hypophyse etwas reichlicher. Da und dort kleine Komplexe normal größer, aber schwach granulierter BZ, meist mit etwas geschrumpften Kernen. In der Marksubstanz multiple, kleine Kolloidcystchen. — Hinterlappen: Spärliche BZ, klein, mit dunkeln geschrumpften Kernen und spärliches Pigment.

*Zirbeldrüse*: 0,1 g, mit typischer Läppchenstruktur, zartem Interstitium. Die Pinealzellen zum großen Teil mit dunklen, unregelmäßig geformten Kernen und sehr spärlichem, schlecht darstellbarem Zelleib, stellenweise in kleinen dichten Haufen angeordnet. Viele Zellkerne mit typischer Kerbung; sehr wenige homogene Kerneinschlüsse. Stellenweise reichlich Corpora arenacea.

Die resezierte *Schilddrüse* zeigt histologisch zum größten Teil das Bild einer Kolloidstruma und nur stellenweise Veränderungen, die für eine Basedowstruma charakteristisch sind (*Struma basedowificata*).

Die *Epithelkörperchen* nicht untersucht.

*Thymus* 67 g. Die Thymusläppchen durch ganz zarte, gefäßführende Septen in kleine, rundliche Felder geteilt, die zum größten Teil aus kleinen Thymuszellen bestehen. Markgewebe findet sich nur in geringer Menge. Die *Hassalschen Körperchen* mäßig reichlich, zum Teil ganz auffallend groß, bestehen meist im Zentrum aus einem Brei nekrotischer Zellen und an der Peripherie aus einer einfachen oder doppelten Lage platter Zellen.

*Pankreas* 51½ g, stark verdaut, für die histologische Untersuchung nicht geeignet.

verwendet, und zwar die Chrom-Hämatoxylinlackfärbung von *E. J. Kraus* für die eosinophilen und die von *Erdheim* empfohlene Kresofuchsinfärbung für die basophilen Zellen. Außer der Hypophyse wurde in allen Fällen auch noch eine Reihe anderer endokriner Organe, im Fall 3 das ganze endokrine System anatomisch-histologisch untersucht.

*Nebennieren* (zusammen) 10,8 g, mit etwas weniger Mark als normal. *Rinde* diffus verfettet, teils ganz zart, teils intensiv, am stärksten in der ZR (Z. reticularis), am wenigsten in der ZG (Z. glomerulosa); ohne pathologische Veränderung. *Mark*: Die Markzellen nur spärlich chromaffin, sehr pleomorph und ungleich groß, teils mit mehr solidem, gut gefärbtem, teils mehr wabigem, lichtem und schlecht darstellbarem Zelleib und ungleich großen runden oder ovalen, teils lichten, teils dunklen Kernen.

*Ovarien* (zusammen) 9,5 g. Die Primordialfollikel stark vermindert; keine reifenden und reifen *Graaf*schen Follikel. Reichlich bis erbsengroße Cysten mit einreihigem, desquamiertem Epithel und geronnenen Eiweißmassen als Inhalt. Sehr spärlich kleine Corpora candidantia, reichlich Corpora fibrosa. Um die Cysten und die Corpora fibrosa meist ein dünner, vielfach unterbrochener Saum verfetteter Thecazellen.

Anmerkung: *Leber* diffus verfettet.

Fall 2. Therese K., 29 Jahr alt, ♀. Propäd. Klinik. Klinische Diagnose: *Morbus Basedowii*.

Klinische Angaben: Menses mit 17 Jahren, regelmäßig. Die letzten 9 Monate amenorrhöisch. Nie geboren. Im Harn kein Zucker.

Sektion am 16. XII. 1922.

*Pathol.-anat. Diagnose*: Starke Atrophie der Leber mit Verfettung und Ikterus (gelbe Leberatrophie). Lipoidnephrose. Geringer Milztumor. Basedowstruma. Hochgradige allgemeine Atrophie. Aus dem Sektionsprotokoll: Körper 150 cm lang, muskelschwach, mit sehr spärlichem Panieulus adiposus; Mammae sehr klein Leber 1160 g.

*Histologische Untersuchung der endokrinen Organe*:

*Hypophyse* 0,45 g. Vorderlappen: Die EZ in ganz auffallender Weise vermindert, durchschnittlich kleiner als normal, mit etwas verkleinerten, runden, vorwiegend dunklen Kernen. An Stelle der fehlenden EZ meist sehr locker gefügte, kleine, protoplasmarme, unregelmäßig geformte Zellen, zum Teil mit zerfasertem Zelleib und mit verschiedenen geformten, meist undurchsichtigen Kernen. Die BZ sehr reichlich, zum großen Teil schwach gefärbt, ohne erkennbare Körnelung, gegeneinander nicht scharf abgegrenzt; stellenweise homogenisiert und zum Teil in Verflüssigung begriffen. Ziemlich reichlich finden sich Zellen (augenscheinlich ehemals Basophile) mit porösem, schwach gefärbtem, gegeneinander nicht abgrenzbarem Zelleib und mit ausgesprochener Kernpyknose. Neben normal großen, stark basophilen Elementen finden sich noch verkleinerte, mit Hämatoxylin schwach blaugefärbte BZ mit dunklem, zum Teil geschrumpftem Kern. In der Mantelschicht ziemlich reichlich entgranulierte BZ, vielfach mit unscharfen Zellgrenzen und pyknotischem Kern. An verschiedenen Stellen, namentlich in der Mantelschicht, liegen wabige, blaß-gefärbte Zellen mit dunklen Kernen, vermengt mit sehr locker gefügten, dunkelkernigen HZ-ähnlichen Elementen, die durch fadenförmige Protoplasmabrücken miteinander verbunden sind; daneben Herde aus locker gefügten HZ-ähnlichen Zellen allein. Die HZ in mäßiger Menge, teils mit verkleinerten, undurchsichtigen, teils mit größeren und etwas lichteren Kernen, meist diffus verstreut unter den anderen Zellformen. In der Marksustanz wenige kleine Kolloidcystchen. Hinterlappen: Stellenweise sehr reichlich BZ, zum großen Teil schwach gefärbt, klein, mit unscharfen Zellgrenzen und zum Teil pyknotischen Kernen. Pigment äußerst spärlich.

*Zirbeldrüse* makroskopisch o. B., histologisch nicht untersucht.

*Schilddrüse* 92 g, zeigt histologisch das typische Bild einer Basedowstruma.

Ein *Epithelkörperchen* ganz auffallend klein, aus schmalen Strängen kleiner, protoplasmareicher HZ mit vorwiegend dunklen Zellkernen bestehend. Sehr wenige

HZ mit größerem, farblosem Zelleib, vereinzelt oxyphile Zellen von *Welsh*. Spärliche Fettzellen.

*Thymus* nicht vergrößert, histologisch nicht untersucht.

*Pankreas* nicht gewogen, stark verdaut. Histologisch augenscheinlich ohne schwere Veränderungen.

*Nebennieren* (zusammen) 6 g. Rinde stark diffus verfettet, postmortale etwas verändert, augenscheinlich ohne pathologischen Befund. Mark: Markzellen mit zerfasertem, schlecht darstellbarem Zelleib und verschieden großen, runden oder ovalen, distinkt gezeichneten und nur zum Teil dunklen, undurchsichtigen Kernen. Chromaffinität wegen Formolfixierung fraglich.

*Ovarien* (zusammen) 6,2 g. Die Primordialfollikel deutlich vermindert, sehr wenige kleine reifende Follikel, keine reifen *Graa/schen* Follikel. Wenig kleine Cysten mit einreihigem Epithel ausgekleidet und mit geronnenem Inhalt gefüllt. Mehrere Corpora candidantia und fibrosa. *Spärliche Blutungen im Stroma. Daselbe im Bereich der noch erhaltenen Primordialfollikel auffallend stark verfettet.* Das übrige Stroma nur zart verfettet. Um einige Cysten und Corpora fibrosa ein schmäler, vielfach unterbrochener Saum verfetteter Thecazellen.

Anmerkung: *Leber* zeigt diffuse Verfettung und teilweise Nekrose des Leberparenchyms mit vollkommenen Zerstörung der Leberstruktur und starken Ikterus. Das portobiliäre Bindegewebe zum Teil vermehrt, von Rundzellen durchsetzt, mit geringer Gallengangswucherung.

Fall 3. Antonie S., 39 Jahr alt, ♀. Propädeutische Klinik. Klinische Diagnose: *Morbus Basedowii*.

Sektion am 27. III. 1923.

*Pathol.-anat. Diagnose:* Struma basedowiana. Mächtiger Exophthalmus mit Ulcus corneae, starker Fettgewebswucherung in beiden Orbitae und Verdünnung des Orbitaldaches beiderseits. Kleine Hypophyse, kleine Nebennieren. Hyperplasie des Thymus. Braune Atrophie des Myokards, Atrophie der Leber, weniger der Milz und Nieren bei hochgradiger allgemeiner Atrophie. Starker Haarausfall.

Aus dem Sektionsprotokoll: Körper 151 cm lang, äußerst stark abgemagert, Skelett zart, Muskulatur sehr schwach.

Von klinischen Angaben sei erwähnt, daß spontane Glykosurie nicht bestand. Die Belastungsprobe der Kohlenhydrattoleranz wurde nicht vorgenommen. Menses erst unregelmäßig, in den letzten 2 Monaten Amenorrhöe. Nie geboren.

*Histologische Untersuchung der endokrinen Organe:*

*Hypophyse* 0,48 g. Vorderlappen hyperämisch, die EZ ziemlich stark vermindert und auffallend klein, meist mit verkleinerten dunklen Kernen. Die BZ sind recht reichlich, jedoch zum Teil schwer verändert. Sie erscheinen stellenweise schwach gefärbt und in eine syncytiale, grobvakuolierte Masse zusammengeflossen und zeigen geschrumpfte dunkle Zellkerne. Die Kresofuchsinfärbung zeigt nur schwach oder gar nicht färbbare Granula. Die HZ sind ziemlich reichlich, vielfach vermischt mit kleinen ungranulierten Zellen, ungefähr vom Typus der ÜZ (Übergangszellen). Beide Zellformen zeigen vielfach verkleinerte dunkle und auch unregelmäßig geformte Zellkerne. An manchen Stellen sieht man die 2 Zellformen zu ganz locker gefügten Herden angeordnet. An der Grenze beider Lappen spärliche kleine Kolloidcystchen. Hinterlappen: Keine BZ, spärliches Pigment.

*Zirbeldriise* 0,47 g. Die Pinealzellen mit spärlichem, schlecht darstellbarem Zelleib, wenige mit eingeschlossenem Zellkern, ziemlich viele mit einem homogenen Kerneinschluß. Ein Teil der Pinealzellen mit unregelmäßigen, zum Teil stark geschrumpften Zellkernen und stellenweise zu dichten Haufen angeordnet. Stroma zart, reichliche Corpora arenacea.

*Schilddrüse* 105 g, zeigt histologisch das typische Bild einer Basedowstruma: verschiedene große, unregelmäßig geformte Bläschen mit zylindrischem, vielfach lichtem oder vakuolisiertem Epithel. Außerdem Bläschen mit reichlich desquamiertem Epithel im Lumen sowie Parenchymkomplexe, die keine Bläschen erkennen lassen und sich aus locker gefügten Zellen mit spärlichem zerfaserten schwach färbbaren Protoplasma und mit unregelmäßigen, geschrumpften, zum Teil dunklen Zellkernen zusammensetzen. Die entfalteten Bläschen leer oder mit dünnem, fuchsinophilem Sekret. Mitten in dem basedowisch veränderten Parenchym finden sich einzeln oder in kleinen Haufen meist große Bläschen, die entweder normal erscheinen oder nur eine Andeutung basedowischen Veränderung verraten und gerbsäurefestes Kolloid enthalten. Das Interstitium stellenweise deutlich verdickt. Vereinzelt miliare Tuberkel.

*Thymus* 42 g. Meist keine scharfe Grenze zwischen Rinde und Mark. In beiden Teilen reichlichst dichtstehende kleine Thymuszellen. Im Rindenparenchym zahlreiche runde Aussparungen, in denen meist je eine große Zelle mit reichlichem lichtem und vakuolisiertem Protoplasma und einem großen unregelmäßig geformten, lichten Zellkern liegt. Im Protoplasma dieser Zellen, die offenbar veränderte Zellen des epithelialen Reticulums sind, finden sich sehr häufig offenbar phagozytierte runde, dunkle Zellkerne, wie sie in den kleinen Thymuszellen vorkommen. Im Mark zahlreiche, zum Teil sehr große, fast durchwegs nekrotische Hassalsche Körperchen.

4 *Epithelkörperchen* (zusammen) 0,09 g. Mäßig viele Fettzellen. Die HZ meist klein und protoplasmaarm. Ein kleiner Teil mit etwas reichlicherem, lichtem Protoplasma. Die Kerne der HZ o. B. Die oxyphilen Zellen stellenweise sehr reichlich, oft in größeren Herden. Stellenweise erscheinen die genannten Zellen auffallend groß, ganz licht gefärbt und zeigen einen kleinen, pyknotischen Kern. Stroma zart.

*Pankreas* 37 g. Die Inseln zeigen vielfach hydropische Degeneration und nachfolgende Atrophie im Sinne von Weichselbaum. Daneben viele, zum Teil sehr große Inseln mit protoplasmaarmen, zum Teil dunkelkernigen Epithelien. Die Durchschnittszahl der Inseln pro 50 qmm beträgt 112. Die Tubuli erscheinen in verschiedenem Grade, oft hochgradig atrophisch. Interstitium unverändert. Im Sudanpräparat erscheinen die Inseln eine Spur oder gar nicht verfettet.

*Nebennieren* (zusammen) 8,15 g, mit relativ wenig Mark. Rinde: Kapsel leicht verdickt. Die ZG zum größten Teil atrophisch, mit kleinen protoplasmaarmen dunkelkernigen Zellen. Die ZR mäßig pigmentiert, ziemlich stark hyperämisch. Alle 3 Zonen der Rinde verfettet: teils diffus, dabei aber zart, teils herdförmig und intensiv. Doppelbrechendes Lipoid im allgemeinen wenig, am reichlichsten in der ZG.

*Ovarien* (zusammen) 11,2 g. Die Primordialfollikel äußerst spärlich, fast gänzlich verschwunden. Mehrere verschieden große cystische Follikel mit mehrschichtigem Epithel. Keine reifen Graaf'schen Follikel. Zahlreiche Corpora candidantia und fibrosa. In der Rinde zahlreiche kleine, frische Blutaustritte. Um einzelne Corpora candidantia und fibrosa sehr reichlich verfettete Thecazellen in geschlossenen Massen, viel spärlicher um einzelne der erwähnten cystischen Follikel.

In dem folgenden Falle zeigen die basophilen Zellen keine pathologischen Veränderungen, während sich im übrigen die gleichen Veränderungen in der Hypophyse nachweisen lassen wie in den ersten 3 Fällen (Gewichtsverminderung, abnorme Kleinheit der Eosinophilen usw.).

Fall 4. Anna R., 41 Jahr alt, ♀. I. Med. Klinik. Klinische Diagnose: *Morbus Basedowii*.

Sektion am 22. III. 1920, 30 Stunden post mortem.

*Pathol.-anat. Diagnose:* Dreilappige Struma parenchymatosa mit multiplen bis kirschgroßen, zum Teil kolloid degenerierten Adenomknoten. Kleine Hypophyse, kleines Pankreas, kleine Nebennieren und kleine Ovarien. Allgemeine Atrophie. Verfettung der Leber. Empyem der Gallenblase. Geringer allgemeiner Ikterus.

*Klinische Angaben:* Menses in den letzten 3—4 Jahren sehr unregelmäßig, bis 1 Jahr ausbleibend. 1 Partus. Kein Zucker im Harn.

*Histologische Untersuchung der endokrinen Organe:*

*Hypophyse* 0,45 g. Vorderlappen: Die EZ etwas vermindert und im Durchschnitt sichtlich kleiner als normal. An Stelle der EZ ziemlich viele HZ und kleine ÜZ. Die BZ in entsprechender Menge ohne pathologische Veränderung. In der Marksubstanz stellenweise in kolloider Einschmelzung begriffenes Parenchym neben spärlichen Kolloidfollikeln. — Hinterlappen: Sehr spärliche BZ und sehr spärliches Pigment.

*Zirbeldrüse* makroskopisch o. B., histologisch nicht untersucht.

*Schilddrüse* 150 g, zeigt histologisch das typische Bild einer Basedowstruma, in die mehrere kolloid degenerierte Adenomknoten eingelagert erscheinen.

*Thymus* nicht vergrößert, histologisch nicht untersucht.

*Epithelkörperchen* nicht untersucht.

*Pankreas* 55 g, stark verdaut und infolgedessen histologisch nicht untersucht.

*Nebennieren* (zusammen) 8,1 g. *Rinde* diffus verfettet. In der ZR und in den medialen Teilen der ZF (Z. fasciculata) mäßig reichlich doppelbrechendes Lipoid. Die ZR hyperämisch. Keine pathologischen Veränderungen an den Rinden-zellen. — *Mark*: Die Markzellen verschieden groß und verschieden gestaltet. Der größere Teil von ihnen mit solidem, gut färbbarem und gut abgegrenztem Zelleib. Der kleinere Teil mit zerfasertem, schlecht darstellbarem Zelleib. Spärliche chrom-braune Zellen. Die Zellkerne in verschiedener Größe und Form, teils distinkt gezeichnet, teils undurchsichtig.

*Ovarien*: Etwas kleiner als normal. In mehreren Schnitten keine Primordial-follikel und keine *Graaf'schen* Follikel, dagegen mehrere *Corpora candidantia* und *fibrosa*; daneben ein altes *Corpus luteum* mit partieller bindegewebiger Um-wandlung und Blutpigment. Da und dort einige Cystchen mit niedrigem, einreihi-gem Epithel und schmalem, stellenweise unterbrochenem Saum verfetteter Theca-zellen. Stellenweise lockere Haufen verfetteter Thecazellen um einzelne kleine *Corpora fibrosa*.

#### *Epikrise.*

Kurz zusammengefaßt ergibt die morphologische Untersuchung der Hypophyse in 4 Fällen von Basedow vor allem eine meist ganz beträchtliche *Gewichtsverminderung* des Organs (so namentlich in den Fällen 2, 3 und 4), wobei sich ein Durchschnittsgewicht der 4 unter-suchten Hypophysen von 0,48 g gegen das normale Durchschnitts-gewicht von ungefähr 0,6 g ergibt. In allen 4 Fällen erscheinen die *eosinophilen Zellen* in verschiedenem Maße vermindert, im Falle 2 sogar ganz auffallend stark, im Durchschnitt beträchtlich verkleinert, so besonders im Falle 1 und 3, und vielfach mit verkleinerten, dunklen Zellkernen. — Die Zahl der *basophilen Zellen* erscheint in den meisten Fällen (2, 3 und 4) zwar nicht vermindert, doch finden sich verschieden *schwere patholo-*

gische Veränderungen an ihnen: so vor allem *Kernpyknose, Abnahme und selbst völliger Schwund der Granulierung, Homogenisierung mit Verlust scharfer Zellgrenzen, Verflüssigung der Zellen, überreichliche Körnerelimination, Vakuolisierung des Zelleibes und Zusammenfließen der Zellen in eine syncytiale Masse*. Da die ganzen Hypophysen in Paraffin eingebettet wurden, ist es unmöglich, zu entscheiden, wieweit pathologische Verfettung bei diesen Veränderungen eine Rolle spielt. Im Gegensatz zu den ersten 3 Fällen zeigen die BZ im 4. Falle keinen pathologischen Befund. Die Menge der BZ im Hinterlappen schwankt sehr beträchtlich und ist unabhängig von der Menge der BZ im Vorderlappen. Auch im Hinterlappen zeigen die BZ pathologische Veränderungen, Verkleinerung des Zelleibes, schwache Färbbarkeit und Kernpyknose. Die Hauptzellen sind vielfach auf Kosten der EZ vermehrt und besitzen oft geschrumpfte, dunkle Kerne. In manchen Fällen begegnet man scheinbar nackt kernigen HZ und zahlreichen protoplasmaarmen, ungranulierten Zellen, die an kleine ÜZ erinnern, und die zusammen mit gewöhnlichen HZ oft sehr locker gefügte, lichte Herde bilden. — Der Kolloidgehalt der Marksubstanz erscheint im allgemeinen nicht abnorm, der Pigmentgehalt der Neurohypophyse ist spärlich, das Stroma ohne pathologische Veränderung.

Sehr ähnliche Veränderungen an den Zellen der Hypophyse wie beim Morbus Basedowi fanden sich in 3 Fällen von *Morbus Addisoni*, während ein 4. Fall einen fast negativen Hypophysenbefund bot. Das Hypophysengewicht erscheint im Gegensatz zum Morbus Basedowi in keinem der 4 Fälle vermindert.

Fall 1. 36jähr. Mann. Sektion am 17. VI. 1914.

*Pathol.-anat. Diagnose:* Totale Zerstörung beider Nebennieren durch käsige Tuberkulose. Starke Pigmentierung der Haut. Zahlreiche Pigmentflecke in der Wangen- und Zungenschleimhaut. (*Morbus Addisoni*.) Chronische käsige Tuberkulose beider Lungenspitzen, käsige Tuberkulose der linken Niere.

*Hypophyse* 0,68 g, 4 Stunden post mortem fixiert.

*Vorderlappen:* Die EZ wesentlich vermindert. Zwischen ihnen sehr reichlich entgranulierte Zellen und ziemlich viele HZ. Die meisten EZ klein, vielfach mit zerfasertem Zelleib. Reife, schön granulierte BZ auffallend wenig. Viele BZ in Körnerelimination begriffen. In der Mantelschicht ungemein große Mengen von entgranulierten, ursprünglich basophilen Zellen. Zwischen ihnen zahlreiche HZ. Ein großer Teil der Entgranulierten und der HZ mit undurchsichtigen, unregelmäßig geschrumpften Kernen. In der Marksubstanz eine 11 : 4,5 mm messende Kolloidcyste mit vorwiegend gerbsäurefestem Inhalt.

*Hinterlappen:* Basophile Wucherungen sehr spärlich. Pigment sehr ungleich verteilt, meist herdförmig, in der unteren Hälfte des Hinterlappens reichlich, in der oberen spärlich.

Fall 2. 34jähr. Mann. Sektion am 6. XI. 1913.

*Pathol.-anat. Diagnose:* Cirrhose der Nebennieren mit sehr starker Verkleinerung beider. Pigmentierung der Haut sowie der Lippen- und Zungenschleim-

haut (*Morbus Addisoni*). Atrophie der Leber und des Pankreas. Adipositas universalis mäßigen Grades.

*Hypophyse* 0,65 g.

*Vorderlappen:* Ganz auffallend erscheint die große Armut an EZ. Sie sind verschieden groß, meist sehr klein und mit zahlreichen HZ innig vermengt. In der Mantelschicht, und zwar vorwiegend im mittleren Anteil, finden sich sehr zahlreiche, verschiedene große, zum Teil adenomähnliche Zellhyperplasien von rundlicher Form, zwischen denen das Interstitium deutlich verdickt erscheint, und von denen namentlich die größeren eine zarte bindegewebige, nicht immer ununterbrochene Kapsel besitzen. Diese Zellwucherungen setzen sich zusammen aus HZ, ÜZ und schwach granulierten Basophilen, die meist klein und unregelmäßig geformt und recht mangelhaft gekörnt sind und zum größten Teil unregelmäßig geschrumpfte und sehr dunkle Zellkerne haben. Normale reife BZ finden sich nur da und dort, vorwiegend in der Marksubstanz. Hier finden sich auch zahlreiche HZ und ÜZ. In den seitlichen Zellen der Mantelschicht begegnet man einer ziemlich großen Menge entgranulierter Zellen basophiler Herkunft, die in eine beinahe zusammenfließende, feinwabige Masse mit durchwegs geschrumpften, dunklen Kernen umgewandelt sind. Das Zwischengewebe des VL erscheint vielfach deutlich verdickt. In der Marksubstanz wenige kolloidhaltige Cysten.

*Hinterlappen:* BZ sehr reichlich, nur zum geringsten Teil durch Kleinheit und schwache Granulierung von der Norm abweichend. Pigment recht reichlich. An der Grenze beider Lappen mehrere größere Rundzelleninfiltrate.

Fall 3. 45jähr. Frau. Sektion am 8. VI. 1921.

*Pathol.-anat. Diagnose:* Käsig-schwielige Tuberkulose beider Nebennieren, augenscheinlich mit vollständiger Zerstörung derselben. Starke Pigmentierung der Haut sowie der Lippen- und Wangenschleimhaut (*Morbus Addisoni*). Atrophie des Pankreas. Geringe Adipositas universalis.

Klinische Angaben: 6 Partus, 3 Abortus. Menses bis zum Exitus angeblich regelmäßig.

*Hypophyse* 0,65 g.

*Vorderlappen:* Die Zahl normal großer, reifer EZ stark vermindert. Viele EZ sehr klein. Reichlich Stränge aus kleinen protoplasmaarmen, dichtgedrängten, ganz schwach oder kaum eosinophilen Zellen oder aus Zellen ohne erkennbare Chromophilie und mit undeutlichen Zellgrenzen. Normale reife BZ anscheinend überhaupt nicht vorhanden. Dagegen finden sich an deren Stelle namentlich in der Mantelschicht reichliche Stränge sehr kleiner, protoplasmaärmer, dicht zusammengedrängter Zellen, die entweder nur eine Spur Basophilie oder gar keine chromophile Reaktion aufweisen und sehr undeutliche Zellgrenzen und zum Teil geschrumpfte dunkle Zellkerne zeigen. Daneben reichliche Nester von HZ, die oft als runde, undurchsichtige, anscheinend nackte Zellkerne imponieren.

*Hinterlappen:* An Stelle der basophilen Wucherungen geringe Mengen kleiner protoplasmaärmer Zellen ohne erkennbare Chromophilie, mit kleinen dunklen Kernen. Stellenweise mäßige Mengen von Pigment.

Zirbeldrüse 0,1 g, Schilddrüse 23,3 g, 3 Epithelkörperchen 0,06 g, histologisch ohne Besonderheiten.

Pankreas 47 g. Die Tubuli vielleicht eine Spur verschmälert, die Langerhanschen Inseln sehr ungleich groß, durchschnittlich 98 pro 50 qmm, ohne pathologische Veränderungen.

Ovarien: rechtes 20 : 28, linkes 19 : 28 mm, dieses mit einigen über erbsengroßen Cysten. Histologisch: keine Primordialfollikel, keine Graafschen Follikel, sehr reichlich Corpora candidantia, einige pigmentierte Corpora fibrosa, ein altes, zum Teil fibröses, stellenweise pigmentiertes Corpus luteum, keine lipoidhaltigen Thecazellen.

*Epikrise.*

Das Hypophysengewicht erscheint in allen 3 Fällen annähernd normal, eher eine Spur vermehrt, und zwar 0,66 g im Durchschnitt. *Die eosinophilen Zellen sind wesentlich, in einem Falle sogar ganz auffallend stark vermindert, erscheinen meist sehr klein, zum Teil mit zerfasertem Zelleib und reichlich mit HZ vermischt. — Normale, schön granubasophile Zellen fanden sich nur in ganz geringer Zahl, fehlen in einem Falle anscheinend vollständig. Um so zahlreicher sind pathologisch veränderte Basophile, und zwar findet man Kernpyknose, überreichliche Körnerelimination, Umwandlung der Basophilen in eine wabige, fast zusammenfließende Masse, Kleinheit und unregelmäßige Form des Zelleibes, mangelhafte Körnelung und undeutliche Zellgrenzen.* — Die Hauptzellen sind zum Teil auf Kosten der anderen Zellformen vermehrt und zeigen manchmal pyknotische Kerne ohne erkennbaren Zelleib. — Im Falle 2 finden sich adenomähnliche Zellhyperplasien aus HZ, kleinen ungranulierten Zellen und kleinen, unregelmäßig geformten schwach basophilen Zellen, Herde, in deren Umgebung das Interstitium, wie auch sonst vielfach, verdickt erscheint, wodurch ein Bild entsteht, *das an einen cirrhotischen Prozeß mit Regeneration erinnert.* — Normale BZ finden sich in diesem Falle nur spärlich an einzelnen Stellen. Die *Basophilen im Hinterlappen* sind im Falle 2 reichlich und nur zum geringsten Teil verändert, im Falle 3 in geringer Menge und durchwegs pathologisch, im Falle 1 sehr spärlich und o. B.

Es ergibt sich somit zwischen den Veränderungen der Hypophyse beim Morbus Basedowi und Morbus Addisoni eine weitgehende Übereinstimmung bis auf den Unterschied im Hypophysengewicht, das beim Morbus Addisoni nicht verändert gefunden wurde.

Der 4. von mir untersuchte Fall von Morbus Addisoni zeigt die beschriebenen Veränderungen nicht, wenngleich auch hier ähnliche Kernveränderungen in einem Teil der chromophilen Zellen nachweisbar sind.

Fall 4. Marie Z., 43 Jahr alt, ♀. Handelsspital. Klinische Diagnose: *Encephalitis epidemica?*

*Pathol.-anat. Diagnose:* Totale tuberkulöse Verkäsung der rechten Nebenniere, Cirrhose der linken Nebenniere. Starke Pigmentierung der Haut, der Lippen- und Wangenschleimhaut sowie des Zahnfleisches. Atrophie des Myokards, der Leber und der Ovarien, namentlich des rechten, bei allgemeiner Atrophie. Ödem des Gehirns und der Lunge. Struma nodosa partim cystica haemorrhagica.

Aus dem Sektionsprotokoll: Körper 157 cm lang, sehr mager, von sehr zartem Knochenbau.

Klinisch bestanden angeblich keine für Morbus Addisoni charakteristischen Symptome mit Ausnahme der starken Pigmentierung.

*Histologische Untersuchung der endokrinen Organe:* Hypophyse 0,6 g. Die EZ etwas weniger reichlich und im Durchschnitt etwas kleiner als sonst, zum Teil mit verkleinerten dunklen Zellkernen. Die BZ überaus reichlich, zum größeren

Teil gerbsäurefest, sehr oft mit kleinen, dunklen und auch unregelmäßig geformten Zellkernen. Stellenweise auffallend kleine BZ, die locker gefügt im Zentrum größerer basophiler Zellkomplexe liegen. Die HZ relativ recht reichlich, ohne pathologischen Befund. Im Vorderlappennparenchym häufig kleine Kolloidfollikel. Multiple, fast grießkorngroße Kolloidcystchen in der Marksustanz. Im Hinterlappen stellenweise reichliche BZ und ziemlich viel Pigment, unregelmäßig verteilt.

*Zirbeldrüse* makroskopisch o. B., zeigt histologisch deutlichen Läppchenbau. Die Pinealzellen relativ selten mit eingeschnittenem Kern und äußerst spärlichen homogenen Kerneinschlüssen. Corpora arenacea sehr reichlich.

Die *Epithelkörperchen* nicht untersucht.

Die *Schilddrüse* zeigt histologisch das Bild einer Struma nodosa mit kolloider Degeneration der Knoten und starker Atrophie des Schilddrüsenparenchyms zwischen diesen.

*Pankreas* 51 g. Das Epithel der Inseln, die sehr ungleich groß erscheinen, teils mit gut färbbarem, solidem Zelleib, teils schwach gefärbt, licht, wie porös und unscharf begrenzt. Das Epithel aller Inseln eine Spur lipoidhaltig. Die Zählung ergibt ungefähr 94 Inseln pro 50 qmm. Die Tubuli o. B. Die zentroacinären Zellen überall deutlich vermehrt in Form kleiner und kleinster Gruppen von Zellen mit einem farblosen, runden oder ovalen Zelleib und einem etwas dunklen, runden oder leicht ovalen Kern. Stellenweise kleine Häufchen acidophiler Zellen von *Weichselbaum*. Das Interstitium zart.

*Nebennieren*: Die rechte vollständig in einen pflaumengroßen käsigen Herd umgewandelt. Die linke, 1,5 g schwer, zeigt histologisch bis über erbsengroße, runde Knoten aus Rindenparenchym, die von derbem, nur stellenweise von vielen Rundzellen infiltriertem und zum Teil verkalktem Bindegewebe eingescheidet sind. Die Rindenknöten zeigen vielfach eine ZG, und zwar in der Peripherie, zentral oft eine Anordnung der Zellstränge nach Art einer ZF und daneben unregelmäßig geformte, verschiedene reichliche Herde bräunlich pigmentierter Rindenzenellen, die der ZR entsprechen würden. Diese Rindenknöten erscheinen diffus, jedoch schwach mit isotropem Lipoid verfettet und nur stellenweise mit ziemlich reichlichem, anisotropem Lipoid, das in Form kleiner Herde das Parenchym durchsetzt.

*Ovarien* (zusammen) 5,5 g. Augenscheinlich keine Primordialfollikel und keine *Graafschen* Follikel. Ein bohnengroßes Follikelhämatom mit einem stellenweise unterbrochenen Saum verfetteter Thecazellen. *Stellenweise kleine Blutaustritte im Stroma der Rinde*. Vereinzelt kleine Cystchen mit einem dünnen Saum verfetteter Thecazellen. Einige zum Teil pigmentierte Corpora fibrosa zum Teil mit einem mächtigen Wall verfetteter Thecazellen. Reichliche Corpora albicantia.

In Anbetracht unserer vollkommenen Unkenntnis der Funktion der basophilen Zellen in der Hypophyse erscheint es kaum möglich, die bei den beiden Erkrankungen beschriebenen Veränderungen derselben kausalgenetisch richtig zu deuten. Vor allem erhebt sich die Frage, ob die in der Hypophyse gefundenen Veränderungen für diese Erkrankungen spezifisch sind. Ich glaube, diese Frage dahin beantworten zu dürfen, daß wohl keine der beschriebenen Veränderungen für einen oder den anderen Prozeß spezifisch ist, daß denselben aber trotzdem eine gewisse pathognomonische Bedeutung nicht abgesprochen werden kann. Verminderung des Hypophysengewichtes und der Zahl und Größe der

eosinophilen Zellen mit regressiven Veränderungen derselben beginnen wir, wie ich zeigen konnte, auch beim Diabetes mellitus, namentlich der bösartigen Form bei jüngeren Menschen, ebenso wie auch bei schweren Pankreaserkrankungen ohne Diabetes oder höchstens mit transitorischer Glykosurie analoge Veränderungen im eosinophilen Apparat der Hypophyse auftreten können. In dieser Beziehung zeigt die Hypophyse beim Diabetes und beim Basedow eine große Ähnlichkeit, wenngleich die eben erwähnten Veränderungen beim Basedow hochgradiger und möglicherweise konstanter zu sein scheinen, hingegen dürften Veränderungen, wie ich sie in vorliegender Arbeit an den basophilen Zellen beschrieben habe, bei anderen Krankheitsprozessen in diesem Ausmaße kaum beobachtet worden sein. — Mir wenigstens ist kein Prozeß außer dem Morbus Basedowi und Morbus Addisoni bekannt, bei dem analoge Veränderungen der basophilen Zellen in einem solchen Grade nachweisbar wären<sup>1)</sup>. Dieser Umstand sowie die auffallende Häufung der erwähnten Befunde bei den 2 genannten Krankheiten machen es wohl mehr als wahrscheinlich, daß es sich nicht um zufällige Befunde handelt, daß wir es vielmehr hierbei mit Folgeerscheinungen der beiden Prozesse zu tun haben, wobei vielleicht an eine spezifische Toxinwirkung zu denken wäre, die ja bei den 2 Erkrankungen auch in anderen Organen ihren schädigenden Einfluß entfaltet, wie die Verfettung der Parenchyme beim Morbus Basedowi zur Genüge beweist.

Um festzustellen, wie oft abnorme Veränderungen an den basophilen Zellen, vor allem Verminderung ihrer Zahl bzw. regressive Veränderungen auch bei anderen Krankheitsprozessen vorkommen, habe ich ca. 135 histologisch untersuchte Hypophysen zum Vergleiche herangezogen und von ungefähr 93 wahllos herausgegriffenen Hypophysen von Individuen im Alter von 10—86 Jahren in folgenden Fällen eine auffallende Armut an Basophilen in der Hypophyse gefunden: Bei einer 45 a ♀ mit Bulbärparalyse, bei einer sehr fettleibigen 54 a ♀ mit Lungenemphysem, Atherosklerose und Cholelithiasis, bei einer sehr fettleibigen 71 a ♀ mit Endokarditis, allgemeiner Atherosklerose und Cholelithiasis und bei einem abgemagerten 76 a ♂ mit Vitium cordis, allgemeiner Atherosklerose und Encephalomalacie. — Wesentlich vermindert, wenngleich nicht hochgradig, waren die Basophilen bei einem 45 a ♂ mit Cholelithiasis und hämorrhagischer Pancreasnekrose, bei einer 48 a ♀ mit ausgedehnter Zerstörung der Nebennieren durch einen malignen Tumor, bei einem mittelmäßig genährten Mann mit Carcinom des Gesichtes und einer etwas fettleibigen 86 a ♀ mit allgemeiner Atherosklerose, Atrophie des Gehirns und Lungenemphysem und einer stark abge-

<sup>1)</sup> Auf die jüngst von mir beobachtete eigenartige Veränderung der Basophilen beim Diabetes komme ich am Schlusse noch zu sprechen.

magersten 66 a ♀ mit Lungenemphysem, allgemeiner Atherosklerose und Cholelithiasis. — Deutlich vermindert und zum Teil mit pyknotischen Kernen waren die Basophilen bei einem 64 a ♂ mit ausgedehnter Zerstörung der Nebennieren durch Carcinommetastasen. — Die Basophilen im Hinterlappen waren in den genannten Fällen sehr spärlich bis ungemein reichlich. — Unter 42 Diabetikerhypophysen zeigten nur die eines 26 a ♂ und die eines 36 a ♂ eine beträchtliche bzw. sehr starke Verarmung an Basophilen im Vorderlappen, in beiden Fällen mit Verkleinerung und Undurchsichtigkeit der Zellkerne.

*Vermehrung der basophilen Zellen* fand sich bei meinem Kontrollmaterial in folgenden Fällen: In ganz auffallend starkem Maße bei einer 62 a ♀ mit Diabetes, Atherosklerose der Aorta, Atrophie des Gehirns und Hypertrophie der Nebennieren (16 g), ferner bei einem 69 a ♂ mit essentiellem Hochdruck, allgemeiner Atherosklerose und geringgradiger arteriolarosklerotischer Schrumpfniere, einem 65 a ♂ mit chronischer Nephritis und einem 48 a ♂ mit progressiver Paralyse. Sehr reichliche basophile Zellen finden sich nicht selten bei alten Menschen und worauf *Berblinger* und sein Schüler *Höppli* ausführlich hingewiesen haben, bei chronischen Nierenaffektionen und zwar vorwiegend bei Amyloid-schrumpfniere und entzündlicher sowie arteriolarosklerotischer Schrumpfniere; ferner, wie aus meinen Hypophysenprotokollen hervorgeht, oft bei allgemeiner Atherosklerose der Gefäße, häufig bei progressiver Paralyse, gelegentlich bei atrophischer Lebercirrhose. Allerdings kommen bei allgemeiner Atherosklerose, wie die früher zitierten Befunde zeigen, auch Fälle mit auffallender Verminderung der Basophilen vor. —

Von welchen Momenten die absolute Menge der basophilen Zellen in der Hypophyse abhängt, das entzieht sich vollkommen einer sicheren Beurteilung. Die Vermehrung der Basophilen im Alter, bei Atherosklerose, bei Schrumpfnieren ist vielleicht (?) weniger die Folge dieser Prozesse selbst, als die Folge der bekanntlich mit diesen Prozessen sehr oft vergesellschafteten Nebennierenhypertrophie, die sich, wie aus den Untersuchungen von *Thomas* hervorgeht, vorwiegend auf die Rinde beziehen soll. —

Die Untersuchung einer Reihe anderer endokriner Organe bei den hier mitgeteilten Fällen von Morbus Basedowi und Addisoni ergibt folgende Veränderungen, die wohl alle auf das Grundleiden zurückzuführen sind: In der Zirbeldrüse begegnen wir in 2 Fällen von Basedow regressiven Veränderungen an den Pinealzellen und zwar Kernpyknose und eine eigenartige Haufenbildung der so veränderten Zellen. — Die *Epithelkörperchen* erscheinen, soweit sie untersucht worden sind, sehr klein und zeigen meist protoplasmaarme Hauptzellen, was der Behauptung *Rautmanns* widerspricht, daß beim Basedow in den Epithel-

körperchen hypertrophisch-hyperplastische Prozesse gefunden werden, ebenso wie meine Hypophysenbefunde die gleiche Behauptung *Rautmanns* bezüglich der Hypophyse strikt widerlegen. Die von mir in den Epithelkörperchen gesehenen Bilder entsprechen viel eher einer Atrophie, wie sie auch von *Mac Callum* erwähnt wird, wenngleich dieser Autor auch eine bindegewebige Induration beschreibt. — Der *Thymus* war in 2 von 4 Fällen mächtig entwickelt und in beiden Fällen durch *Nekrose* der meist sehr großen *Hassalschen Körperchen* charakterisiert. Auch dieser Befund entspricht nicht der Angabe *Rautmanns*, daß in großen Thymusdrüsen die *Hassalschen Körperchen* gut erhalten sind, während sie angeblich in kleinen, nicht hyperplastischen Drüsen weniger gut erhalten und zuweilen verkalkt gefunden werden. —

Was das *Pankreas* beim Basedow anbelangt, verfüge ich bloß über einen diesbezüglich genau anatomisch-histologisch untersuchten Fall. Es ist dies Fall 3, in dem das Pankreas eine gewaltige Gewichtsverminderung aufwies (37 g) und bei dem sich typische *hydropische Degeneration* der pro 50 mm<sup>2</sup> nicht verminderten Inseln mit nachfolgender Atrophie im Sinne *Weichselbaums* feststellen ließ, ohne daß in dem Falle Diabetes oder spontane Glykosurie bestanden hat. In einem anderen Falle betrug das Pankreasgewicht 51,25 g. Auch von anderen Autoren (*Pettavel, Landau*) ist beim Morbus Basedowi ein sehr geringes Pankreasgewicht, bzw. regressive Veränderungen (Atrophie der Inseln, Inselnekrose, usw.) angegeben. —

Was die Erklärung dieser Befunde im Pankreas beim Morbus Basedowi anbelangt, glaube ich, daß hierbei der folgende Gedankengang nicht ganz von der Hand zu weisen wäre. So wie Hypofunktion der Thyreoidea im Experiment und bei Myxödem eine Hypertrophie der *Langerhanschen Inseln* erzeugen soll, so scheint Hyperfunktion der dem Pankreas antagonistischen Thyreoidea durch Überbelastung das Pankreas zu schädigen und zur Atrophie zu bringen, worauf wenigstens in einem Teil der Fälle die Glykosurie bzw. der Diabetes der Basedowkranken zurückzuführen wäre. — Daß es im vorliegenden Falle trotz Basedow und schwerer Schädigung des Inselapparates zu keinem Diabetes gekommen ist, beweist nur, daß es wahrscheinlich noch anderer Momente (konstitutionelle Disposition, abnorme Erregbarkeit des Nervensystems usw.) bedarf, damit bei einem Individuum ein Diabetes entsteht.

Bezüglich der *Nebennieren* findet sich in der Literatur die Angabe, daß ihr Gewicht beim Basedow vielfach unter dem Mittel gelegen ist, daß die Rinde auffallend schmal, das Mark schlecht entwickelt gefunden wird. Namentlich die Markhypoplasie wird bei Morbus Basedowi häufig betont (*Pettavel, Rautmann*). Auch in meinen Fällen war das Nebennierengewicht meist vermindert, in einem Falle sogar bis auf 6 g für beide Nebennieren. In den Fällen mit Thymushyperplasie

war namentlich das Nebennierenmark auffallend schwach entwickelt. Nichtsdestoweniger muß die Kleinheit der Nebennieren beim Basedow noch eine andere Ursache haben als den Status thymicus, da das Nebennierengewicht auch in Fällen ohne Thymushyperplasie auffallend klein gefunden wird, wie der Fall 2 zeigt, in dem beide Nebennieren zusammen bloß 6 g wogen. — Bloß im Falle 3 waren in den Nebennieren Zeichen von Atrophie nachweisbar und zwar ausschließlich in der Zona glomerulosa. — Veränderungen, die man im Sinne von *Pettavel* als „celluläre Hypertrophie“ des Markes auffassen könnte, habe ich nicht beobachten können. Auch erscheint mir die Existenz einer solchen recht unwahrscheinlich, zumal sich die Hypertrophie eines Gewebes vor allem durch eine Volumenzunahme des Organs bemerkbar macht, die jedoch in keinem Falle nachweisbar war. — Daß trotz der stark fördernden Wirkung der hyperfunktionierenden Schilddrüse eine Markhyperplasie in der Nebenniere beim Basedow ausbleibt, erklärt *Asher* mit einer Erhöhung der Erregbarkeit des sympathischen Endapparates für den Reiz des Adrenalins. —

Die *Ovarien* erwiesen sich in 2 Fällen als sichtlich verkleinert; die Primordialfollikel waren in 3 Fällen deutlich vermindert bis äußerst spärlich, in einem Falle gar nicht nachweisbar; ebenso fehlten in allen Fällen die Graafschen Follikel. In 2 Fällen fanden sich *frische Blutungen im Stroma der Rinde*; in einem Falle war die sog. interstitielle Eierstockdrüse sehr stark entwickelt. Die Menstruationsstörungen, die laut klinischen Angaben in allen Fällen vorhanden waren, erscheinen durch die, übrigens öfters in der Literatur erwähnte Atrophie des Follikelapparates vollkommen erklärt. —

Die Frage, ob die außerhalb der Thyreoidea beim Morbus Basedow gefundenen Veränderungen der endokrinen Organe, soweit sie nicht rein zufällige Befunde darstellen, in kausale Beziehung zu der Erkrankung zu setzen sind, möchte ich für die einzelnen Organe in nachstehenden Sinne beantworten:

Die Veränderungen in der *Hypophyse*, die in vielen Fällen schwerer Natur sind, stellen wohl eine sekundäre Erscheinung dar, die organatologisch für den Basedow nicht in Betracht kommt. Die Veränderungen in der Hypophyse können nicht im Sinne von *Salmon* gedeutet werden, der in einer Insuffizienz der Hypophyse die Ursache des Basedow erblickt, wenngleich der anatomisch-histologische Befund der Hypophyse einem insuffizienten Organ entsprechen würde. Die Kleinheit der Hypophyse und die oft sehr starke Reduktion des eosinophilen Apparates kommt ätiologisch für den Basedow schon aus dem Grunde nicht ernstlich in Betracht, weil die gleichen Veränderungen in sehr vielen Fällen auch beim Diabetes mellitus vorkommen, ohne daß bei dieser Erkrankung Zeichen von Basedow bestünden. Es kämen also nur die Ver-

änderungen der basophilen Zellen hier in Betracht, die man in der Tat in einem solchen Grade kaum bei einer anderen Erkrankung antrifft<sup>1</sup>). Doch da es Fälle von Basedow gibt, in denen die basophilen Zellen intakt gefunden werden und ähnliche Veränderungen der basophilen auch beim Addison vorkommen, erscheint es wohl nicht möglich die Basophilenveränderung für den Basedow verantwortlich zu machen, abgesehen davon, daß wir die pathogenetische Bedeutung der Schilddrüsenveränderung beim Morbus Basedowi wohl als sichergestellt betrachten dürfen.

Was das Vorkommen der *Thymushyperplasie* beim Basedow anbelangt, so dürfte es sich wohl um eine häufige Kombination dieser Erkrankung mit einem Status thymicus oder thymicolumphaticus handeln, der meist, wie auch in meinen Fällen mit Hypoplasie des Nebennierenmarkes einhergeht; doch glaube ich, daß hier morphologische Untersuchungen nicht genügen, um die Rolle der Thymushyperplasie beim Morbus Basedowi aufzuklären.

Die auffallende Kleinheit des *Pankreas* und die regressiven Veränderungen des Inselapparates könnten eine Folge- und Teilerscheinung des in meinen Fällen durchwegs vorhandenen schweren Körperverfalles sein, andererseits auch in dem vorhin geäußerten Sinne gedeutet werden. —

Die Kleinheit der *Nebennieren* könnte vielleicht damit ihre Erklärung finden, daß infolge der durch die Basedowstruma hervorgerufenen Atrophie und Hypofunktion des Pankreas für die antagonistischen Nebennieren der Antrieb zur Gegenleistung geringer wird und als Ausdruck dieser funktionellen Anpassung eine Verkleinerung der Nebennieren resultiert. Einen Hyperadrenalinismus als Ursache des Basedow im Sinne von *Swiecicki* anzunehmen, haben wir auf Grund der morphologischen Befunde absolut keinen Anlaß.

Die Veränderungen der *Keimdrüsen* beim Basedow sind sicher sekundärer Natur, ebenso wie bei vielen anderen endokrinen Störungen, so z. B. bei Morbus Addisoni, Diabetes mellitus u. a. —

Überhaupt zeigt eine Reihe von endokrinen Organen in erster Linie die Hypophyse, in manchen Fällen vielleicht auch die Epithelkörperchen, in einem meiner Fälle auch das Pankreas<sup>2</sup>), dann auch die Nebennieren und vor allem die Ovarien (Hoden von Basedowkranken hatte ich keine Gelegenheit zu untersuchen) oft im anatomisch-histologischen Bilde eine weitgehende Ähnlichkeit, bzw. Übereinstimmung mit den Veränderungen der gleichen Organe beim Diabetes und zwar in erster Linie der bösartigen Form, wie sie bei jungen Menschen vorkommt, was mit als ein Beweis für den unspezifischen Charakter dieser Veränderungen

<sup>1)</sup> Abgesehen von den hier mitgeteilten Veränderungen beim Morbus Addisoni.

<sup>2)</sup> Trotz fehlender Glykosurie.

angesehen werden darf. Der unspezifische Charakter tritt selbst dort zutage, wo es sich um Veränderungen handelt, die in ursächlicher Beziehung zu dem betreffenden endokrinen Leiden stehen, so wie die Pankreasveränderungen beim Diabetes, die Nebennierenveränderungen beim Morbus Addisoni u. a. m. Noch weniger Anspruch auf Spezifität haben naturgemäß diejenigen Veränderungen, die sich sekundär im Verlauf einer bestehenden endokrinen Störung in bestimmten Organen des endokrinen Systems einstellen. Sie sind wohl der sichere Ausdruck einer Störung in diesem System, sind für bestimmte endokrine Prozesse selbst bis zu einem gewissen Grade pathognomonisch, ihre Genese bleibt jedoch vorderhand ungeklärt.

Was nun *die Veränderungen der Hypophyse beim Morbus Addisoni* anbelangt, so ist man verleitet, vor allem zur Erklärung der *regressiven Veränderungen*, die sich besonders an den *Basophilen* feststellen ließen, eine durch den Nebennierenausfall bedingte toxische Wirkung als Ursache anzunehmen. Andererseits wäre doch auch an eine evtl. bestehende Wechselwirkung zwischen basophilen Zellen und Nebennieren zu denken. Die große Menge basophiler Zellen, wie wir sie z. B. bei Schrumpfnierenkranken und bei Atherosklerotikern, die meist auch große Nebennieren besitzen, finden und die auffallende Verminderung der Basophilen, wie ich sie in 3 von 4 Addisonfällen feststellen konnte, lassen immerhin an eine *vielleicht bestehende Wechselwirkung* zwischen diesen Zellen und den Nebennieren denken. Die Entscheidung dieser Frage sei weiteren Untersuchungen, die bereits im Gange sind, vorbehalten. — Bemerkenswert ist auch beim Morbus Addison die auffallende Kleinheit des Pankreas, auf die ich bereits früher einmal hingewiesen habe und die Verminderung der absoluten Zahl der *Langerhansschen Inseln*. Bei Annahme einer antagonistischen Wechselwirkung zwischen Nebennieren und Pankreas wäre vielleicht, die Vorstellung erlaubt, daß infolge der Hypofunktion der Nebennieren beim Addison der Antrieb zur normalen Tätigkeit für das Pankreas dermaßen abnimmt, daß das Organ durch Funktionseinschränkung atrophisch wird. Die Atrophie des Pankreas würde dann, wie ich in meinen Arbeiten über Diabetes vermutet habe, möglicherweise die Ursache für die Verminderung der Zahl und Größe der eosinophilen Zellen in der Hypophyse beim Morbus Addison darstellen. Weitere und vor allem experimentelle Untersuchungen erscheinen notwendig, um der Lösung dieses Problems näher zu kommen. Die Veränderungen in den weiblichen Keimdrüsen gleichen den beim Morbus Basedowi. Auch beim Addison steht die Verödung des Follikelapparates im Vordergrund. Ebenso waren in einem Falle frische Blutaustritte im Stroma der Rinde wie in den 2 Fällen von Basedow nachweisbar. —

Zum Schluß möchte ich als *weiteren Beitrag zur Pathologie der basophilen Zellen der Hypophyse* auf eine Veränderung aufmerksam machen;

die ich in einer derzeit in Druck befindlichen Arbeit über die Pathogenes des Diabetes mellitus in 4 von 22 untersuchten Diabetesfällen gesehen und beschrieben habe. Es handelt sich um eine Veränderung der Basophilen, die ich am ehesten als *hydropische Degeneration* mit nachfolgendem Zelluntergang auffassen möchte und die ich bisher bei keiner anderen Erkrankung gesehen habe, ohne diese Veränderung von vornherein als spezifisch für den Diabetes ansehen zu wollen. Es entstehen bei diesem Prozeß runde oder gelapptrandige, mehr

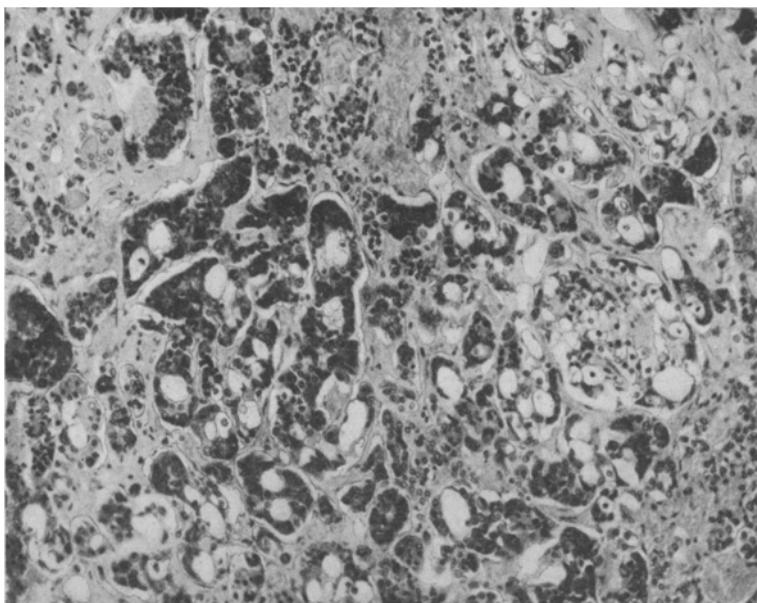


Abb. 1.

oder weniger scharf begrenzte Herde vorwiegend in der Mantelschicht des Vorderlapppens, Herde, die auf der Höhe der Veränderung schon bei schwacher Vergrößerung durch ihre auffallend lichte Farbe und ihr sehr stark gelockertes Gefüge auffallen, eine Erscheinung, die durch das Auftreten großer runder, scheinbar leerer Hohlräume (Abb. 1. Vergrößerung 1 : 140) und durch den starken Zellschwund innerhalb der basophilen Zellstränge bedingt ist. Das Protoplasma der erkrankten Zellen wird immer mehr und mehr reduziert, bis zum Schluß bloß große runde Lücken, die von dünnen Protoplasmabrücken umschlossen erscheinen, sowie spärlich pyknotische Kerne, die häufig im Innern der scheinbar leeren Hohlräume gelegen sind, übrig bleiben. Sicherlich liegt hier eine schwere regressive Veränderung der basophilen Zellen vor, ohne daß wir in ihre kausale Genese einen Einblick zu nehmen

imstande sind. Vor allem bleibt es unklar, warum diese Erscheinung nur in einem kleinen Teil der Fälle von Diabetes nachweisbar ist. Zu beachten wäre, daß es wiederum ein endokrines Leiden ist, bei dem diese eigenartige, schwere und ganz einheitliche Veränderung der basophilen Zellen gefunden wurde, und daß diese Veränderung ganz anderer Natur ist als die hier beschriebenen Veränderungen beim Morbus Basedowi und Morbus Addisoni.

### Nachtrag.

Während der Drucklegung der Arbeit hatte ich Gelegenheit, zwei weitere Fälle von *Basedow* zu untersuchen und möchte dieselben noch kurz anführen:

Der erste Fall betrifft eine 47 jähr. ♀ aus der II. med. Klinik. — Menses mit 15 Jahren, stets regelmäßig; in den letzten Monaten der Krankheit amenorrhöisch. Ein Partus, ein Abortus. Im Harn kein Zucker; Aceton und Acetessigsäure positiv. Keine Polyurie; kein Anhaltspunkt für Diabetes. — Sektion am 22. VI. 1923.

*Pathologisch-anatomische Diagnose:* Basedowstruma mit einigen bis kleinkirschgroßen, kolloidfreien Adenomknoten. Zweilappiger Thymus. Protrusio bulborum. Atrophie des Pankreas. Lipoidarme Nebennieren. Gyrierte derbe Ovarien mit Atrophie. Mäßige Hyperplasie der Follikel am Zungengrund, der Follikel im Dünndarm, sowie der peripheren Lymphknoten. Follikelmilz. Konstitutionale Cystennieren. Geringe Atherosklerose der Aorta. Chronische Kolitis. Fettige Degeneration der Nieren, weniger der Leber. Starke Caries der Zähne. Geringe Hyperostose des Schädeldaches.

(Körper 141 cm lang, stark abgemagert.)

#### *Histologische Untersuchung der endokrinen Organe:*

*Hypophyse:* 0,5 g. VL: Die EZ etwas vermindert und durchschnittlich etwas kleiner als normal. Die BZ reichlich; die HZ etwas vermehrt, oft in geschlossenen Strängen. In der rechten Hälfte der Mantelschicht eine fast hanfkorngröÙe, adenomähnliche Wucherung von HZ und ÜZ. Das Interstitium in den vorderen Anteilen der Mantelschicht leicht verdickt, das Parenchym daselbst etwas atrophisch; sonst keine bemerkenswerten Veränderungen an den Zellen des VL. In der Marksubstanz reichlich bis über hanfkorngröÙe Kolloidcysten. HL: An einzelnen Stellen erscheint das HL-Gewebe in kolloidähnliche Massen eingeschmolzen, die mit den vermehrten und vergröÙerten Kolloidcysten der Marksubstanz in Verbindung stehen. BZ finden sich in geringer Menge und sind auffallend klein, unregelmäßig geformt, gegeneinander oft nicht scharf abgrenzbar, meist sehr schwach granuliert, zum Teil mit zerfaserstem Zelleib und vielfach mit verkleinerten undurchsichtigen Kernen. Sehr wenig Pigment.

*Zirbeldrüse:* 0,12 g, mit zartem Interstitium, fast ohne Corpora arenacea. Die Pinealzellen häufig mit eingeschnittenem Kern und einem homogenen Kerneinschluß.

*Schilddrüse:* 116 g, zeigt histologisch das typische Bild einer Basedowstruma mit reichlichen lymphatischen Herden im Interstitium.

Zwei *Epithelkörperchen*, ungefähr von normaler Größe, mit zartem Interstitium, vorwiegend mit protoplasmaarmen HZ; stellenweise kleinen Komplexen von OZ\*), häufiger einzelnen OZ. Ein Epithelkörperchen mit auffallend reichlichen, kleinsten Kolloidfollikeln.

*Thymus*: 15,2 g, histologisch mit Zeichen physiologischer und akzidenteller Involution, wobei erstere überwiegen. Die *Hassalschen Körperchen* mäßig reichlich, vorwiegend aus nekrotischen Massen bestehend.

*Pankreas*: 38 g, durchwegs mit zartem Interstitium. Die Inseln, ungefähr 148 pro 50 qmm, sehr ungleich in der Größe (Rieseninseln neben kleinsten, aus wenigen Zellen zusammengesetzten Inseln), zum großen Teil mit typischer hydropischer Degeneration und folgender Atrophie im Sinne von *Weichselbaum*. Die Tubuli fast durchwegs etwas atrophisch. Die centroacinären Zellen stellenweise etwas vermehrt; vereinzelt Haufen acidophiler Zellen.

*Nebennieren* (zusammen): 10,7 g. Die ZG streckenweise deutlich atrophisch. Die ZR mäßig pigmentiert. Mehrere bis kleinbohnengroße Rindenadenome bzw. adenomähnliche Hyperplasien; eine davon in der ZR und stark pigmentiert. Die Marksubstanz gut chromierbar, ohne pathologischen Befund.

*Ovarien* (zusammen): 5,4 g. Rinde stark verschmälert, keine Primordialfollikel, keine *Graafschen Follikel*, keine *Corpora lutea*, mehrere *Corpora candidaria*, einige *Corpora fibrosa* mit Blutpigment. Hier und da eine kleine Follikelzyste. Das Stroma der Rinde stellenweise verfettet.

[Anmerkung: Die Leber zeigt histologisch geringgradige Cirrhose und eine diffuse Verfettung des Parenchyms.]

Der zweite Fall betrifft einen 53 jähr. ♂ aus der I. med. Klinik mit der Diagnose Morbus Basedowii und Hochdruck. Patient hatte in der letzten Zeit 20 kg an Körpergewicht verloren. Im Harn kein Zucker, tägliche Harnmenge bis 2250 ccm. Eiweiß positiv, reichlich granulierte und hyaline Zylinder. Blutdruck bis 205 mm Hg. — Sektion am 4. VII. 1923.

*Pathologisch-anatomische Diagnose*: Basedowstruma mit vereinzelten, bis kleinkirschgroßen, kolloid degenerierten Adenomknoten. Atherosklerose der Aorta und der peripheren Gefäße. Schrumpfniener. Geringe Hypertrophie des linken Ventrikels. Atrophie der Leber. Geringer chronischer Milztumor. Eitrig Bronchitis.

#### *Histologische Untersuchung der endokrinen Organe.*

*Hypophyse*: 0,72 g. VL: Die EZ im allgemeinen stark verkleinert und deutlich, wenngleich nicht sehr vermindert, vielfach mit kleinen, undurchsichtigen Kernen. Die BZ sehr reichlich, nur zum geringen Teil und zwar vorwiegend in der Mantelschicht pathologisch verändert, indem sie gegeneinander nicht abgrenzbar und infolge sehr schwacher Granulierung auffallend blaß gefärbt erscheinen und vielfach unregelmäßig geschrumpfte Kerne aufweisen. Die HZ entsprechend reichlich, zum Teil mit verkleinerten, dunklen Kernen. In der Marksubstanz spärlich kleine Kolloidezystchen. Das Interstitium des VL stellenweise etwas verdickt. — Im HL reichlich BZ, zum Teil klein und mit den gleichen Veränderungen wie ein Teil der BZ im VL. Pigment ziemlich reichlich.

*Zirbeldrüse*: 0,2 g, mit einem fast hanfkorngrößen, zentral verflüssigten, gliösen Herd und wenigen *Corpora arenacea*. Die Pinealzellen häufig mit eingeschnittenem Kern und homogenem Kerneinschluß.

\*) Oxyphile Zellen.

Die *Schilddrüse*, 74 g schwer, zeigt histologisch das Bild einer *Struma Basedowii* ficata mit starker Epitheldesquamation und vereinzelte kolloiddegenerierte, mehr oder weniger scharf begrenzte Adenomknoten; daneben ein junges, zirka erbsengroßes Carcinom.

Drei *Epithelkörperchen* (zusammen): 0,17 g, mit zartem Interstitium. Die HZ fast durchwegs klein und protoplasmaarm; die OZ reichlich, einzeln oder in kleinen, unscharf begrenzten Komplexen oder auch in größeren, scharf begrenzten Herden. Wenig Fettgewebszellen, wenige kleine Kolloidfollikel.

Der *thymische Fettkörper* zeigt starke physiologische Involution des Thymusparenchyms.

*Pankreas*, 65 g, infolge postmortaler Autolyse für eine histologische Untersuchung unbrauchbar.

*Nebennieren* (zusammen): 13,47 g, mit sehr reichlicher Marksubstanz, reichlichem Lipoidgehalt in der Rinde und stark pigmentierter ZR.

*Hoden* groß, mit erhaltener, wenngleich verminderter Spermatogenese, ziemlich stark verfetteter, peripherer Randzone; stellenweise mit größeren Anhäufungen lipoidhaltigen Zwischenzellen.

(Anmerkung: Die Nieren zeigen das Bild einer arteriolosklerotischen und entzündlichen Schrumpfniere.)

Auch in diesen zwei Fällen von *Basedow* finden sich an den basophilen Zellen der Hypophyse analoge Veränderungen, wie sie eingangs beschrieben sind, bloß in viel geringerer Ausdehnung, wobei dieselben im ersten Falle lediglich auf den Hinterlappen beschränkt erscheinen, während im zweiten Falle neben einem Teil der Basophilen des Hinterlappens auch ein kleiner Teil der Basophilen des Vorderlappens befallen ist. Die eosinophilen Zellen sind nur wenig verminderd, jedoch durchschnittlich kleiner als normal, was namentlich im zweiten Falle besonders hervortritt.

Die Epithelkörperchen zeigen auch in diesen Fällen fast durchwegs protoplasmaarme Hauptzellen.

Die Basedowstruma des zweiten Falles erscheint bemerkenswert durch ein ganz kleines, unreifes Carcinom von solidem Bau aus großen, ziemlich pleomorphen Zellen.

Im ersten Fall findet sich ein persistierender Thymus, der die bereits in zwei früheren Fällen beobachtete Nekrose der *Hassalschen Körperchen* in reichlichem Maße aufweist.

Von besonderem Interesse dürfte es sein, daß wie in einem der eingangs beschriebenen Fällen auch in einem dieser Fälle und zwar bei der 45 jähr. ♀ das Pankreas bei einem Gewicht von 38 g (!) eine ausgesprochene hydrophische Degeneration der Inseln mit nachfolgender Atrophie im Sinne *Weichselbaums* aufweist. Die Zahl der Inseln pro 50 qmm erscheint hierbei offenbar durch Zusammenrücken der Inseln infolge der Tubulusatrophie gegen die Norm vermehrt. Auch dieser Fall zeigte keine Glykosurie oder Diabetes; die Nieren waren histologisch frei von Glykogen. Das Ausbleiben diabetischer Symptome könnte in beiden Fällen vielleicht damit erklärt werden, daß die absolute

Zahl der Inseln keine oder keine wesentliche Verminderung erfahren hat, wie dies beim Diabetes der Fall ist.

Die Nebennieren des letzten Falles zeigen im Gegensatz zu den übrigen Basedowfällen eine wesentliche Vergrößerung mit besonders reicher Entwicklung der Marksubstanz, eine Erscheinung, die möglicherweise mit der bestehenden Schrumpfniere zusammenhängt.

Die Ovarien des ersten Falles sind wesentlich verkleinert und fallen durch die völlige Verödung des Follikelapparates auf; die Hoden des zweiten Falles zeigen keine schwereren Veränderungen, erscheinen vielmehr groß und mit ziemlich gut erhaltenen Spermatogenese. Auch hier zeigt sich ein gewisser Parallelismus zwischen dem Morbus Basedowii und dem Diabetes: während die *weiblichen* Keimdrüsen bei beiden Krankheiten in den meisten Fällen schwer geschädigt sind, scheinen die *männlichen* Keimdrüsen hierbei gar nicht oder weit weniger in Mitleidenschaft gezogen zu werden.

#### Literaturverzeichnis.

- Asher*, Zeitschr. f. Biol. **55** (zit. nach *Pettavel*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **27**. 1914). — *Askanazy*, zit. nach *Pettavel*, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **116**. 1912. — *Benda, C.*, Pathologische Anatomie der Hypophyse. Handb. d. pathol. Anat. des Nervensystems. Bd. II. 1904. — *Berblinger*, Zur Basophilenvermehrung im menschlichen Hirnanhang. Zentralbl. f. pathol. Anat. **30**. 1919/20. — *Comte*, Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relations avec le corps thyroïde. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **23**. 1898. — *Erdheim*, Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoidea, parathyreoidea und Hypophysis. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1903, Nr. 33. — *Erdheim* und *Stumme*, Über die Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1909, Nr. 46. — *Erdheim*, Über das eosinophile und basophile Hypophysenadenom. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **4**. 1910. — *Höppli*, Über das Strukturbild der menschlichen Hypophyse bei Nierenkrankungen. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **26**. 1922. — *Kon, J.*, Hypophysenstudien. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **44**. — *Kraus, E. J.*, Zur elektiven Darstellung der eosinophilen Zellen der Hypophyse. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **10**. 1912. — *Kraus, E. J.*, Die Lipoidsubstanzen der menschlichen Hypophyse und ihre Beziehung zur Sekretion. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **54**. 1912. — *Kraus, E. J.*, Die Beziehungen der Zellen des Vorderlappens der menschlichen Hypophyse zueinander unter normalen Verhältnissen und in Tumoren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**. 1914. — *Kraus, E. J.*, Das Kolloid der Schilddrüse und der Hypophyse des Menschen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **218**. 1914. — *Kraus, E. J.*, Zur Kenntnis der Übergangszellen des menschlichen Gehirnanhangs mit besonderer Berücksichtigung der Befunde bei der progressiven Paralyse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **62**. 1916. — *Kraus, E. J.*, Hypophyse und Diabetes mellitus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **228**. 1920. — *Kraus, E. J.*, Pankreas und Hypophyse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **86**. 1921. — *Kraus, E. J.*, Zur Pathogenese des Diabetes mellitus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., in Druck befindlich. — *Mac Callum*, zit. nach *Rautmann*. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **28**. 1915. — *Nothdurft*, Ein Fall von basophilem Adenom in der Neurohypophyse. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **10**. 1912. — *Landau*,

Münch. med. Wochenschr. 1911, S. 1213. — *Pettavel*, Beitrag zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowi. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. 116. 1912. — *Pettavel*, Weiterer Beitrag zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedowi. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 27. 1914. — *Rauimann*, Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Basedowsche Krankheit. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 28. 1915. — *Rössle*, Über gleichzeitige Addisonsche und Basedowische Erkrankung. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1914. — *Salmon*, L'hypophyse et la pathogénie de la maladie de Basedow. Rev. de méd. 25. 1905. — *Swiecicki*, La maladie de Basedow et les capsules surrenales. Presse méd. 1921, Nr. 67. — *Thomas*, Über Veränderungen der Nebennieren insbesondere bei Schrumpfnieren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1910, Nr. 49.

---