

(Aus der pathologisch-anatomischen Abteilung des städtischen Krankenhauses
Am Urban zu Berlin [Direktor: Dr. *Edmund Mayer*].)

Wie weit entsprechen den klinischen Bildern der Basedowschen Krankheit bestimmte Formen der Schilddrüsenbläschen und des Kolloids?

Von

Edmund Mayer und Annelise Fürstenheim.

Mit 6 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 20. März 1930.)

I. Einleitung.

Das Gebiet der Schilddrüsenpathologie leidet an einer Vermengung der verschiedenen Fragestellungen. Vor allem aber hat sich, wie *de Quervain* (1926) betont, der Unterschied zwischen dem nur Angenommenen und dem bereits Erwiesenen verwischt. So werden klinische Vorgänge und morphologische Dinge hier aneinander gekoppelt, in der Annahme einer gesicherten Beziehung, auf der man schon weiterbauen könne (vgl. die Bezeichnungen *Struma basedowificata*, toxisches Adenom usw.). Eine Nachprüfung dieser Beziehung ist aber nötig, und um nun dabei das Gesicherte von dem bloß Vermuteten sondern zu können, müssen die Fragestellungen so einfach als möglich gestaltet werden.

Deshalb wird sich die vorliegende Arbeit auf folgenden Fragenbereich beschränken: Besteht zwischen dem morphologischen Zustandsbilde einer Schilddrüse und ihrer unmittelbar vor der Gewinnung des anatomischen Präparates ermittelten Leistung ein gesetzmäßiger Zusammenhang? Aber auch von diesem Fragebereich soll nur ein Teil behandelt werden, nämlich in funktionell-klinischer Hinsicht die *Basedowsche Krankheit* (*Hyperthyreosen*¹), in morphologischer Hinsicht nur die Eigenschaften, die vermutlich in unmittelbarer Beziehung zur Leistung stehen. Nicht erörtert werden also die *Hypothyreosen* sowie die geographischen Fragen (Tieflands- und Gebirgsschilddrüse) und die Lebensalterschwankungen („Lebenskurve“ *Aschoffs*, „Adoleszentenstruma“ von *Gold* und *Orator*). Auch die Entwicklung von Lymphknötchen in der Schilddrüse, die mit der „Konstitution“ der Basedowkranken in

¹ Über *Basedowsche Krankheit* als Dysthyreoidismus siehe S. 398 und 431.

Verbindung gebracht wurde (*Biedl*), dürfte keinen *unmittelbaren* Zusammenhang mit der Leistung der Schilddrüse haben und wird deshalb hier nicht berücksichtigt. Überdies ist die Lehre vom Status lymphaticus gänzlich erschüttert.

Ebenso haben wir auf die Gegenüberstellung von knotigen und diffusen Kröpfen verzichtet, schon weil eine Abgrenzung der oft sehr deutlichen Schilddrüsenläppchen gegen die schwächeren Grade der Knotenbildung unmöglich ist. Wenn *Bürkle-de la Camp* die Unterschiede zwischen diffuser und „adenomatöser“ (d. h. knotiger) Struma für wichtiger hält als die von parenchymatöser und kolloider, so bezieht sich das offenbar nur auf Fragen der Geographie und Lebenskurve des Kropfes, nicht aber der Leistung. In dem Handbuchbeitrag von *Wegelin* werden übrigens auch genau die gleichen histologischen Formen *zweimal* abgehandelt, einmal bei den makroskopisch diffusen und einmal bei den makroskopisch knotigen Strumen. Dabei rechnet *Wegelin*, wie fast allgemein üblich, die knotigen Formen als „Adenom“ zu den echten Gewächsen, die diffusen Formen zu den Hyperplasien, überbrückt aber diesen angeblichen Gegensatz durch eine Zwischenform, die „knotige Hyperplasie“. Die besonders einschneidende Gegenüberstellung der knotigen oder diffusen Formen durch manche amerikanischen Forscher werden wir genauer besprechen, in unserer eigenen Untersuchung jedoch unser Augenmerk lediglich auf den *histologischen Bau* richten. Denn auf die *Leistung* der Schilddrüse dürfte die grobe Knotenbildung als solche ebensowenig Einfluß haben, wie etwa das Erhaltenbleiben der fetalen Lappung auf die Leistung der Niere oder die narbige Lappung nach ausgeheilter Syphilis auf die Leistung der Leber.

Ferner wird es bei der Mischung verschiedener histologischer Formen in *einer* Schilddrüse für unsere Fragen von geringer Bedeutung sein, ob die Mischung grobknotig oder mikroskopisch mosaikartig ist. Denn für die *Leistung* der Schilddrüse könnte es — soweit wir sehen — allenfalls auf die Gesamtmenge der verschiedenen Gewebsarten ankommen, aber nicht auf ihre Anordnung.

Aschoff rechnet bei Erhaltenbleiben der Schilddrüsenläppchen mit einer Hyperfunktion, bei Fehlen des Läppchenbaues mit Hyper-, Dys- oder Hypofunktion. Diese Schlüsse zieht *Aschoff* mittelbar aus folgender Erwägung allgemein pathologischer Art: Eine Hyperplasie (durch erhaltene Läppchen gekennzeichnet) sei *stets* mit Mehrleistung verbunden, dagegen eine echte Gewächsbildung (durch Fehlen der Läppchen gekennzeichnet) *nicht immer*. Da aber von *Aschoff* nirgends Vergleichsreihen zwischen Vorhandensein der Läppchen und klinischem Bild als Belege beigebracht werden, schien uns die Verfolgung dieser bloßen Möglichkeit unlohnend.

Es bleiben also lediglich zwei histologische Dinge übrig, die offenbar in engerer Beziehung mit den Basedowsymptomen stehen und denen daher nachfolgende Untersuchungen gelten, nämlich 1. die Form der Bläschen nebst der Beschaffenheit ihres Epithels, und 2. die Beschaffenheit des Kolloids.

Neuerdings ist die Frage stark in den Vordergrund gerückt, wie weit Jodzufuhr vor der Operation nicht nur den klinischen Zustand der Basedowkranken, sondern auch das histologische Bild seiner Schilddrüse beeinflusst. Wir werden auf diese Frage eingehen müssen, da mit ihr mittelbare Schlüsse auf die Beziehung zwischen Leistung und Zustandsbild verknüpft sind. Auch bei dieser etwaigen Umwandlung durch Jodzufuhr wird es lediglich auf die Bläschen- und Epithelform, sowie auf die Kolloidbeschaffenheit ankommen.

II. Schrifttum.

Von den zahlreichen im Schrifttum niedergelegten Versuchen, zwischen den histologischen Bildern und den klinisch-funktionellen Störungen eine Beziehung zu finden, seien im folgenden nur die Hauptrichtungen wiedergegeben. Im Schrifttum werden die Fragen zwar überall berührt, aber nicht so scharf gefaßt, wie wir es soeben versucht haben. Wir müssen also auf das „bekannte“ Schrifttum vielfach zurückgreifen. Dabei werden wir erst die Beziehungen der klinischen Befunde zur Form der Bläschen und des Epithels besprechen und dann die zu den Eigenschaften des Kolloids.

Man kann zwei Auffassungen der Basedowschen Krankheit bezüglich der Schilddrüsenleistung unterscheiden, 1. daß ein falsches Sekret geliefert wird (Dysthyreoidismus), 2. daß zuviel Sekret geliefert wird (Hyperthyreoidismus).

Die Lehre vom *Dysthyreoidismus* ist von den meisten Klinikern verlassen worden (vgl. A. Oswald 1928). Eine engere Beziehung der dysthyreotischen Theorie zur Morphologie findet sich nur in der amerikanischen Lehre vom „Toxic adenom“. Hierbei und bei den später zu erörternden Eigenschaften des Kolloids wird die dysthyreotische Lehre noch einmal gestreift werden.

Die Lehre vom *Hyperthyreoidismus* dagegen stützt sich zum Teil geradezu auf das histologische Bild. Nach ihr sind die runden Bläschen mit dem niedrigen kubischen Epithel und dem festen Kolloid das Zeichen regelrechter, langsamer Absonderung mit Speicherung, während die stürmische (hyperthyreotische) Absonderung sich darin ausdrücken soll, daß die Bläschen ihre Oberfläche durch Fältelung vergrößern. Hierdurch soll im Schnitt das papilläre Bild entstehen, das Epithel hochkubisch bis zylindrisch werden und nur dünnflüssiges Kolloid zu sehen sein.

Bläschen- und Epithelform.

Anfang der neunziger Jahre hatten *Greenfield* in England und *Lubarsch* sowie *Marchand* in Deutschland die eben genannte Form als kennzeichnend für die Basedowsche Krankheit bezeichnet. Seitdem ist die cylindroepithelial-papilläre Struma mit dünnflüssigem Kolloid so

gut wie ausschließlich bei klinischem Basedow beschrieben worden¹. Wie weit aber umgekehrt zu jedem klinischen Basedow das Bild der cylindroepithelial-papillären Struma gehört, darüber herrschen Meinungsverschiedenheiten. *Albert Kocher* spricht im Handbuch von *Kraus-Brugsch* nur von der „Struma parenchymatosa“ als dem histologischen Befund bei *Basedowscher* Krankheit, scheint also an eine strenge Kopplung zwischen klinischem Befund und histologischem Bild zu glauben. *v. Gierke* schreibt, daß das genannte histologische Bild für Basedow kennzeichnend ist, fährt aber fort: „In anderen Fällen sind die Veränderungen weniger typisch und ungleichmäßig, und man findet uncharakteristische Bilder der Struma parenchymatosa, seltener der Struma colloides“.

Völlig klar hatten sich in dieser Frage bereits in den neunziger Jahren *Farner* sowie *Haemig* ausgedrückt, die Fälle von reinem Kolloidkropf bei einwandfreiem klinischem Basedow veröffentlichten. *Kaufmann* gibt in seinem Lehrbuch an, er habe unter 26 Basedowfällen 3 reine Kolloidstrumen gesehen. *Simmonds* fand unter 100 untersuchten Basedowschilddrüsen in einem Drittel der Fälle keine charakteristischen Veränderungen, „ja es kamen vielfach Präparate zur Untersuchung, die sich im Gegenteil durch ihren Reichtum an Kolloid auszeichneten, die man daher als Struma colloides bezeichnen mußte. Das histologische Bild der Basedowschilddrüse ist nur in einem Teil der Fälle charakterisiert, es gibt also keinen bestimmten, allen Basedowschilddrüsen zukommenden Typus.“ Wenn *Simmonds* etwas später sagt, daß der typische Morbus Basedowii „fast immer von irgendwelchen Veränderungen der Schilddrüsen begleitet“ ist, so bezieht er hierbei die von ihm sehr unterstrichenen Lymphknötchenbefunde mit ein, die aber bei unserer Fragestellung keine Rolle spielen. *Tendeloo* beschreibt bei der *Basedow*-schen Krankheit die papilläre cylindroepitheliale Struma, erwähnt aber auch das Vorkommen, von Struma colloides mit kubischem Epithel hierbei. In dem von *Sternberg* bearbeiteten Lehrbuch von *Ribbert* heißt es: „Manchmal enthalten Basedowstrumen allerdings reichlich Kolloid, so daß das Bild einer gewöhnlichen Kolloidstruma gleicht.“ *W. Fischer* gibt an, bei basedowkranken Europäern in China nie eine parenchymatöse Struma gesehen zu haben.

Breitner hat in einer seiner Schilddrüsenarbeiten („Problemstellung beim Morbus Basedowii“ 1922) festzustellen versucht, wie weit den einzelnen klinischen Basedowformen die cylindroepitheliale papilläre Struma (von ihm proliferierendes Adenom genannt) entspricht, und wie weit Kolloidstrumen gefunden werden. Es ist aber kaum möglich, dies aus seiner Arbeit zu ersehen. So heißt es z. B. auf S. 643: „Alle in Zusammenhang mit Gravidität oder Partus aufgetretenen Fälle haben

¹ Ob diese Form voll ausgeprägt auch bei der sog. Adolescentenstruma vorkommt, ist aus der Literatur nicht ersichtlich.

Kolloidstrumen.“ Gleich darauf aber: „Die Strumen sind zu 38% Kolloidstrumen, zu 62% kolloidarme Adenome.“ An dieser Stelle ist nur für uns wichtig, daß *Breitner* offenbar recht häufig Kolloidstrumen bei Basedow gesehen hat.

Troëll hatte in seiner 1923 erschienenen Arbeit sichere morphologische Abweichungen, nämlich unregelmäßig geformte Bläschen mit kubischem oder zylindrischem Epithel und papillären Erhebungen nur in 24 von 48 klinisch toxischen Fällen gefunden, andererseits auch in 4 von 14 klinisch nicht toxischen Fällen. Trotzdem spricht *Troëll* in seiner Arbeit aus dem Jahre 1927 merkwürdigerweise von „geringzahligen Abweichungen von dem Parallelgehen klinischer Toxizität und spezifischer Strumamorphologie.“ Bei den 161 Fällen, die in dieser 1927 erschienenen Arbeit zusammengestellt sind, erfährt man aber nichts über Epithelbeschaffenheit und Bläschenform.

In der Aussprache zu einer Schilddrüsenvorweisung des einen von uns¹ berichteten *Benda* und *M. Borchardt* aus der Erinnerung, daß in ihren Beobachtungen in der großen Mehrzahl der Fälle von klinischem Basedow die „spezifischen Veränderungen“ vorgelegen hätten, daß aber auch vereinzelte Ausnahmen vorgekommen seien.

Wegelin sagt (im Handbuch von *Henke-Lubarsch*): „Die Merkmale der typischen Basedowstruma sind: Polymorphie der Bläschen mit Wucherung und Desquamation des Epithels, Verminderung und Verflüssigung des Kolloids, lymphatische Herde im Stroma.“ Er sagt aber weiterhin: „Doch darf man nun umgekehrt nicht annehmen, daß alle klinisch ausgesprochenen Basedowfälle sich histologisch in dem eben geschilderten typischen Bild verraten, und noch viel weniger gilt dies von all den klinisch unscharf begrenzten Formen, welche als *Formes frustes* oder *Basedowoid* bezeichnet werden, und nur durch einzelne Symptome, am häufigsten Tachykardie, eine entfernte Ähnlichkeit mit dem *Morbus Basedowii* besitzen. Es können hier nicht nur einige der oben genannten Merkmale fehlen, sondern es liegt hier und da sogar das Bild der diffusen Kolloidstruma vor.“

Aus der sehr vorsichtigen Ausdrucksweise *Wegelins* geht immerhin so viel hervor, daß er das Fehlen cylindroepithelialer papillärer Veränderungen eher solchen Fällen zubilligt, die klinisch nur *einzelne* Basedowsymptome zeigen, als den Vollbasedowfällen.

Wir kommen damit zu den Forschern, welche bei der Frage nach der Beziehung zwischen klinischem und histologischem Bild eine Abstufung oder Unterscheidung innerhalb der klinischen Erscheinungen versucht haben.

Hier sind vor allem die amerikanischen Forscher (*Goetsch*, *Plummer*, *Wilson*, *Boothby*, angeführt nach *Wegelin* und *C. Hellwig*) zu nennen.

¹ *Edmund Mayer*, Berl. med. Ges. 1928.

Sie fanden bei schweren Basedowfällen mit Glotzaugen vorwiegend cylindroepithelial-papilläre Formen, faßten sie als Dysthyreoidismus + Hyperthyreoidismus auf und bezeichneten sie als „Exophthalmic goiter“ (Abbildung z. B. bei *Mac Callum*, Textbook Fig. 438). Dagegen beobachteten sie bei Kranken mit schwächeren Basedowsymptomen und ohne Glotzaugen makrofollikuläre Kolloidstrumen, sprachen hier von „Toxic adenom“ und nahmen reinen Hyperthyreoidismus an. Auch sonst wird vielfach auf die Glotzaugen ein besonderer Wert gelegt.

C. A. Hellwig hat in einer älteren Arbeit als regelmäßigen Befund bei Hyperthyreosen leichteren Grades die makrofollikuläre kolloidhaltige Struma mit *Sandersonschen* Polstern beschrieben. In seiner neuen Arbeit über den nordamerikanischen Kropf werden drei klinische

Tabelle 1 (nach den Zahlen von Hellwig).

Morphologische Bezeichnung von Hellwig (Terminologie nach Aschoff)		Unsere Bezeichnungs- weise	Ge- samt- zahl	Von den Gesamtfällen waren klinisch hyperthyreotisch		
				Leichte Hyper- thyreose	Schwere Hyper- thyreose ohne Ex- ophthalmus	Schwere Hyper- thyreose mit Ex- ophthalmus (Voll- basedow)
dif- fuse	Struma diff. coll. non prolif.	makrofollikulär ohne Papillen im Bläschen	9	4	2	—
	Struma diff. coll. prolif.	makrofollikulär mit Papillen im Bläschen	19	9	3	2
	Struma diff. coll. basedowificata	cylindroepithelial- papilläre und makrofollikuläre Gebiete	34	2	7	25
	Struma diff. basedowiana	rein cyl. papillär	22	—	5	17
kno- tische	Struma nodosa parenchym.	mikrofollikulär	20	3	—	—
	Struma coll. non prolif.	makrofollikulär ohne Papillen im Bläschen	23	6	6	—
	Struma nod. coll. prolif.	makrofollikulär mit Papillen im Bläschen	13	9	2	—
	Struma nod. coll. basedowificata	cylindroepithelial- papillär mit makrofollikulären Gebieten	6	—	4	1

Gruppen unterschieden: Leichte Hyperthyreose, schwere Hyperthyreose ohne Glotzaugen, schwere Hyperthyreose mit Glotzaugen. Nur die letzte Gruppe wird als Vollbasedow bezeichnet. Die *Hellwigschen* Aufstellungen haben wir in Tabelle 1 zusammengezogen, in der unsere rein beschreibende Bezeichnungsweise (gemäß Tabelle 4 und S. 411) neben die hypothetisch-entstehungsgeschichtliche gesetzt ist.

Sie zeigt, wie auch *Hellwig* selbst betont, zwar ein zahlenmäßiges Überwiegen cylindroepithelial-papillärer Formen bei Basedowfällen mit Glotzaugen, jedoch keine unbedingte Gesetzmäßigkeit, sondern immerhin 2 Fälle mit Glotzaugen ohne cylindroepithelial-papilläre Bläschen und 18 Fälle mit cylindroepithelial-papillären Gebieten, aber ohne Glotzaugen. Gerade im Bereich der weniger ausgeprägten Fälle ist nun die Bezeichnungsweise recht unsicher.

So will *H. Hueck* die Diagnose „Vollbasedow“ nur beim Bestehen von Augensymptomen stellen. Er verlangt zur Diagnose „Thyreotoxikose“ mindestens 3 Symptome und spricht von „Basedowoid“ nur bei Häufung der Symptome, also von 4 Symptomen an. Nach *Aschoff* (Vorträge über Pathologie, gehalten in Japan 1924, erschienen 1925, Schema S. 294) gehören zur Struma diffusa colloides macrofollicularis *proliferans* in klinischer Hinsicht „Hyperthyreoidismus (geringere und schwere Grade), Formes frustes, Basedowoid“, zur *nicht proliferierenden* Form dagegen „mehr indifferente Erscheinungen“. Welcher Art das klinische Bild bei diesen Bezeichnungen sein soll, oder ob es sich um mehrere Namen für dieselbe Sache handelt, ist nicht ersichtlich. *Aschoffs* Schüler *Bürkle-de la Camp* trägt zwar in seiner Tabelle 3 drei Grade von Hyperthyreose ein, sagt aber nicht, worin sie bestehen.

Zu Mißverständnissen muß es führen, wenn *Wegelin* (wie oben erwähnt) bei symptomarmen Fällen die Pulsbeschleunigung als eine „entfernte Ähnlichkeit mit dem Morbus Basedowii“ bezeichnet. Beginnt doch der echte Basedow am häufigsten gerade mit der Pulsbeschleunigung (Präbasedow, *H. Zondek*)! Andererseits kann durch die bloße Atembeengung infolge eines Kropfes eine Pulsbeschleunigung entstehen, die von manchen Beobachtern schon als thyreotoxisch gerechnet wird¹. Durch diese Deutung der Pulsbeschleunigung erklärt es sich vielleicht, daß *Hellwig* allen Kolloidkröpfen „Neigung zur Hyperfunktion“ zuschreibt.

In seiner bereits erwähnten Arbeit hat *Breitner* aufgezählt, wie weit bei den einzelnen klinischen Symptomen die Struma cylindroepithelialis papillaris (*Breitners* „Adenome“) angetroffen wurde und wie weit Kolloidstrumen. So sagt er S. 647: „Die Schilddrüsen jener weiblichen Patienten, die bei mittelschweren Basedowsymptomen einen bedeutenden Exophthalmus erkennen ließen, sind histologisch Adenome. Im Gegensatz

¹ Diese, ihren Ursachen nach völlig verschiedenen Dinge sind von *Breitner* anscheinend zu seiner „Dyspnoetheorie“ des Basedow verschmolzen worden.

dazu sind alle Fälle von Morbus Basedowii, bei denen kein Exophthalmus bestand, kolloidreiche Strumen.“ An einer anderen Stelle heißt es über den Zusammenhang von Morbus Basedowii und weiblichem Geschlecht: „Manifestieren sich die Basedowsymptome im Zusammenhang mit normaler Menstruation zum 1. Male oder verstärkt (20⁰/₀), so finden sich durchweg Kolloidstrumen.“ Aus *Breitners* Darstellungsweise in Prozenten der Merkmale ist aber die Merkmalskonstellation bei den einzelnen Personen nicht ersichtlich. Man erfährt z. B. nicht, wie bei Personen, die zugleich Zittern, Schweiß, Durchfälle, erhöhten Grundumsatz hatten, die Schilddrüsen histologisch aussahen.

Aus ähnlichen Gründen kann man mit der Arbeit von *Sauer* wenig anfangen. *Sauer* bezeichnet das histologische Bild der Schilddrüse beim Basedow als ebenso „abwechselnd und vielseitig“ wie das klinische, behauptet dabei einen „deutlichen Parallelismus zwischen den histologischen Veränderungen und dem klinischen Bilde“ — und bringt für all dies keinerlei tabellarische Belege.

Um durchsichtige und deshalb auch bei veränderter Fragestellung brauchbare Verhältnisse zu schaffen, gibt es eben nur ein Mittel, nämlich die Darstellung in Tabellen mit Eintragung der einzelnen klinischen Zeichen und histologischen Befunde, und zwar nicht nur zusammengerechnet oder in Prozenten, sondern zunächst einzeln für jede Person.

Eine derartige Aufstellung der einzelnen Fälle in Tabellenform findet sich einzig und allein in der Arbeit von *Schürer-Waldheim* und *Windholz*. Da diese Arbeit aber der Beziehung zwischen klinischer Symptomatologie und Bläschenform *unter dem Einfluß vorausgegangener Jodbehandlung* gilt, so soll sie erst in dem dieser Frage gewidmeten Abschnitt (S. 408) besprochen werden.

Kolloidfärbbarkeit.

Außer der Bläschenform und Epithelmorphologie ist vor allem die Beschaffenheit des Kolloids in Beziehung zur Funktion und den klinischen Symptomen gesetzt worden, und zwar zunächst unter dem Gesichtspunkt des Dysthyreoidismus.

Bereits 1895 ist es *Brissaud* und *Rénaut* aufgefallen, daß einiges Schilddrüsenkolloid sich stark mit Eosin färbt, anderes nicht. Sie bezeichneten das nicht färbbare vorwiegend bei Feten beobachtete Kolloid als „Thyreomucin“, das normale stark färbbare des Erwachsenen als „Thyreokollin“. *Farner* lehnte aber 1896 die von den genannten Forschern behaupteten Gesetzmäßigkeiten ab, da die Färbbarkeit völlig regellos schwanke und sich das Kolloid in ein und demselben Bläschen verschieden stark färbe. Vor allem aber macht *Farner* einen technischen Einwand: „außerdem wird dem Kolloid auf der Seite, wo der Alkohol eindringt, die färbbare Substanz entzogen.“ *Lubarsch* (1895) schloß

aus der veränderten Färbbarkeit des spärlichen Kolloids in cylindroepithelial-papillären Strumen von Basedowkranken, daß chemische Unterschiede gegenüber dem normalen Kolloid vorlägen.

Der Versuch, färberisch Kolloidarten zu unterscheiden, wurde dann wieder 1913 von *A. P. Jones* gemacht, und zwar durch Anwendung der *Malloryschen* Bindegewebsfärbung, ferner 1914 durch *E. J. Kraus* unter Benutzung des polychromen Methylenblau mit Säurefuchsin-Tanninbehandlung nach *Unna*.

Färbung nach Mallory.

A. P. Jones fand, daß im Reagensglas Orange G durch einen Tropfen Jodtinktur entfärbt wird, was durch Zugabe von Sublimat beschleunigt wird. Anilinblau wird nicht entfärbt. Er nimmt nun an, daß Orange G zum Kolloid eine größere Affinität hat als das Anilinblau, aber durch Jod oder seine Quecksilbersalze entfärbt wird. Diese Theorie bestätigte sich nach *Jones* durch Untersuchung menschlicher Schilddrüsen a) auf ihren Jodgehalt, b) mit der Malloryfärbung.

Der Jodgehalt wurde auf die Trockensubstanz bezogen, beim Ausfall der Malloryfärbung (nur Anilinblau und Orange G unter Weglassung des Fuchsin) wurde das Verhältnis der blaugefärbten Kolloidgebiete zu den orangegefärbten geschätzt und durch Zahlen ausgedrückt (z. B. blau 1, orange 2).

In 10 von den 11 untersuchten Schilddrüsen ergab sich nun mit steigendem Jodgehalt zunehmende Blaufärbung, nur ein Fall verhielt sich gegensätzlich. Die Schilddrüsen mit dem geringen Jodgehalt und dem Überwiegen der Orangefärbung werden als „hyperplastic“ bezeichnet (offenbar unserem cylindroepithelial-papillären Bild entsprechend).

Die Versuche von *Jones*, die Kolloidfärbbarkeit durch Verfütterung von Jodkali oder Schilddrüsenextrakt an Kaninchen zu *verändern*, werden auf S. 403 besprochen werden.

Wegelin hat die Reagensglasversuche von *Jones* nachgeprüft und dabei keine völlige Entfärbung des Orange G durch Jodtinktur mit oder ohne Sublimat gesehen, sondern höchstens eine leichte Aufhellung. Er äußert deswegen Bedenken gegen die Zulässigkeit der Schlüsse von *Jones*.

Uns bleibt überdies rätselhaft, weshalb die Malloryfärbung in den Schnitten umgekehrt ausfiel als bei allen späteren Untersuchungen.

Ausgedehnte Untersuchungen über den Ausfall der Malloryfärbung an Schilddrüsen von verschiedenem histologischen Bau und von verschiedener Funktion hat *A. Troëll* vorgenommen und in mehreren Arbeiten niedergelegt.

In der ersten Arbeit (1923) wurde beschrieben, daß mit einer gewissen Regelmäßigkeit in normalen Schilddrüsen und gewöhnlichen Kolloidstrumen sich das Kolloid rot färbt, während blaue Färbung eine seltene Ausnahme darstellt. In 27 Schilddrüsen von Basedowfällen zeigten die unregelmäßig gestalteten Bläschen mit cylindroepitheliale papillärem Epithel blaues Kolloid. Gelegentlich wurde an dem Kolloid eines Bläschens Rotfärbung des inneren Teiles und Blaufärbung des Randes beobachtet, sowie auch anders zusammengesetzte Teilfärbungen.

Daß Bläschenform und Epithelbeschaffenheit bei den 62 Fällen dieser Arbeit keinen Parallelismus zum klinischen Verhalten („Toxizität“) zeigten, wurde bereits auf S. 395 erwähnt. Ein Vergleich zwischen klinischen Anzeichen, Bläschenform und Kolloidfärbung an Hand der einzelnen Fälle wird von *Troëll* nicht vorgenommen; er sagt nur, daß in den färberischen oder morphologischen „Ausnahmefällen“ die klinischen Erscheinungen nicht so ausgesprochen waren.

H. Hueck (1924) konnte die *Troëlls*chen Angaben über die Kolloidfärbung nicht bestätigen. Er sah bei einem klinischen Basedowfall nur rotes Kolloid, in zwei weiteren halb rotes, halb blaues. Andererseits fand er bei zwei atoxischen Strumen ebenfalls halb rotes und halb blaues Kolloid. *Hueck* spricht daher von einer ganz ungesetzmäßigen Doppelfärbung, die bei allen komplizierten eiweißhaltigen Stoffen möglich sei und überdies bei verschiedenen Fixationen verschieden ausfalle. Ebenso lehnt *Neuweiler* (1925) die von *Troëll* behauptete diagnostische Bedeutung der Malloryfärbung ab, da lediglich das dickflüssige Kolloid immer rot, das dünnflüssige immer blau sei.

In seiner zweiten Arbeit (1927) hat *Troëll* 161 Fälle zusammengestellt, in denen die 62 Fälle der ersten Arbeit noch einmal enthalten sind.

Nun zieht *Troëll* aus seinen Zahlen den Schluß, daß bei ziemlich allen diffusen Strumen die Farbunterschiede der klinischen „Toxizität“ entsprechen, so daß Basedowstrumen hauptsächlich blaues, atoxische dagegen rotes Kolloid zeigten. Bei knotigen Strumen sei dies allerdings nicht so regelmäßig, doch fand man auch hier in Basedowfällen fast immer mehr blaues Kolloid als in atoxischen Fällen. Wir haben nun *Troëlls* Tabelle in Prozentzahlen umgerechnet und dabei der Einfachheit wegen die von ihm getrennt aufgeführten blauen und meist blauen, sowie die roten und meist roten Fälle in unserer Tabelle 2 vereinigt.

Tabelle 2 (nach den Zahlen von *Troëll*).

		blau oder meist blau %	rot oder meist rot %	Bläscheninhalt fehlend oder ebensooft blau wie rot %
1	Struma diffusa Basedowii . . .	74	15	11
2	Struma diffusa atoxica	19	67	14
3	Struma nodosa cum thyreotoxi- cosi	26	66	8
4	Struma nodosa atoxica	17	79	4

Jetzt sieht man, daß die Gruppe 1 sich in der Tat deutlich von den übrigen unterscheidet, Gruppe 2, 3 und 4 aber in der gleichen Größenordnung liegen; denn man wird bei einer so groben Statistik die Zahlen

26 und 17 nicht als merklich verschieden ansehen. Es entsprechen also nicht bei *allen* diffusen Strumen die Farbunterschiede der klinischen „Toxizität“, andererseits zeigen bei den knotigen Strumen die giftigen Fälle kein merklich anderes Kolloid als die ungiftigen. Bezüglich der Gruppe I besteht aber ein deutlicher statistischer Unterschied gegenüber den anderen Gruppen. Für den *einzelnen Fall* ist also mit erheblicher Wahrscheinlichkeit ein Schluß aus der Kolloidfärbbarkeit auf die Gruppenzugehörigkeit und umgekehrt möglich. Die „diagnostische Brauchbarkeit“ wird demnach hier anzuerkennen sein.

Was die Ursachen der Farbunterschiede betrifft, so nahm *Troëll* in den bisher genannten Arbeiten an, daß die verschiedene Färbbarkeit des Kolloids durch chemische Unterschiede bedingt sei. Eine alleinige Erklärung aus Konsistenzunterschieden lehnt er ab, da rotes und blaues Kolloid gleichermaßen Risse zeigen können, also wohl gleiche Konsistenz haben.

In einer neuen Arbeit haben *Troëll* und *Josephsohn* nun aber die Frage aufgeworfen, ob nicht an Stelle qualitativ-chemischer Unterschiede vielleicht physikalisch-chemische für die verschiedenen Färbungen verantwortlich zu machen wären.

Die beiden Forscher untersuchten Schilddrüsenbrei und wasserklare Dialysate von macerierten Schilddrüsen auf ihre Wasserstoffionenkonzentration mit Gasketten und colorimetrisch. Dabei soll sich in den giftigen Strumen im allgemeinen ein niedrigerer p_H ergeben haben als in den ungiftigen. Unseres Erachtens liegen jedoch die Gaskettenwerte der Tabelle von *Troëll* und *Josephsohn* teils so dicht zusammen, teils so ungeordnet, daß dieser Schluß nicht berechtigt erscheint; z. B. liegt der Wert der Struma diffusa atoxica mit 7,177 zwischen der Struma nodosa toxica mit 7,289 und der Struma diffusa Basedowii mit 6,771. Bei der colorimetrischen Methode allerdings ist der p_H der giftigen Strumen um 0,9 niedriger als der der ungiftigen.

Übrigens betonen die Untersucher mit Recht, daß diese Werte ja nicht nur vom Bläscheninhalt, sondern auch vom Gewebe geliefert werden.

Färbung nach E. J. Kraus.

Wir kommen nunmehr zu den Untersuchungen, die *E. J. Kraus* mit polychromem Methylenblau, Säurefuchsin und Tanninbehandlung am Schilddrüsenkolloid angestellt hat. Das Kolloid, welches bei Tannindifferenzierung den blauen Farbstoff festhält, bezeichnet er als tanninfest. Es ergeben sich dann 3 Kolloidfärbungen:

- tanninfest und fuchsinophil = violett,
- tanninfest und fuchsinophob = blau,
- tanninlabil und fuchsinophil = rot.

Kraus erblickt in diesen Färbungen keine spezifische Kolloidreaktion, da sie auch an anderen Eiweißstoffen zu erzielen ist. Er meint aber,

daß bei richtiger Färbung stets festgestellt werden könnte, welche der 3 Kolloidarten vorliegt. Als richtiger Ausfall der Färbung wird deutliches Hervortreten aller drei Farben im Kolloid angegeben, was aber naturgemäß nur gilt, wenn alle drei „Kolloidarten“ vorhanden sind. Diese Betrachtungsweise stellt nun eine Tautologie dar, da ja die „Kolloidarten“ ausschließlich durch diese Färbung gekennzeichnet sind. Was hierbei „richtige“ Färbung ist, müßte ebenso wie die Frage der „Zuverlässigkeit der Färbung“ durch unabhängige Merkmale geeicht werden.

Einen gewissen Anhaltspunkt in dieser Richtung gibt aber die Angabe von *Kraus*, daß die Differenzierung fortzusetzen ist, bis das Bindegewebe rot und die Kerne blau erscheinen.

In ein und demselben Bläschen kommen übrigens nach *Kraus* gelegentlich rote und blaue Teilfärbungen mit violetter Grenzzone vor.

Da sich das nicht gerbsäurefeste Kolloid besonders häufig löcherig oder fädig darstellt, also dünnflüssig zu sein scheine, so erklärt *Kraus* es für *junges* Kolloid.

Überhaupt sei der Wechsel der histologischen Bilder bedingt durch wechselnden Leistungszustand. So sei in der diffusen Kolloidstruma so gut wie ausschließlich gerbsäurefestes Kolloid nachweisbar, im typischen Basedowkropf aber gar kein gerbsäurefestes Kolloid, sondern — wegen der raschen Abgabe — nur dünnes tanninlabiles Kolloid. *Kraus* zieht daraus den Schluß, daß das gerbsäurefeste Kolloid entgiftende Stoffe enthält.

Eine zahlenmäßige Übersicht über den behaupteten Parallelismus zwischen dieser Kolloidfärbung und den klinischen Anzeichen der Basedowkrankheit findet sich weder bei *Kraus* noch sonst im Schrifttum.

So hat *Wail* zwar entgegen *Kraus* geäußert, daß bei diffusen Kolloidstrumen das fuchsinophile Sekret stärker in den Vordergrund tritt als das gerbsäurefeste, hat dabei aber nichts über Zahl und klinische Beschaffenheit seiner Fälle mitgeteilt. Die Untersuchungen von *Wail* gelten hauptsächlich der Frage, ob den Ergebnissen der *Krausschen* Färbung *chemisch* verschiedene Kolloidarten zugrunde liegen. Er erhielt bei Anwendung verschiedener Fixationen an Nachbarstücken einer Schilddrüse verschiedenen Ausfall der Färbung. Ferner bestand kein Parallelismus zum Ausfall der Hämalaun-Eosinfärbung. Risse und Sprünge im Kolloid, die durch schartige Messer künstlich erzeugt wurden, ergaben Farbumschläge. Aus alledem schließt *Wail*, daß lediglich physikalische Zustände dafür entscheidend sind, welche der Farben in den Vordergrund tritt.

Auf die Annahme *Wails*, daß eine Kolloidart aus Sekretröpfchen entsteht (Metaplasmakolloid), eine zweite aus Verschmelzung abgestoßener Zellen (Metanuklearkolloid), können wir hier nicht eingehen.

In seiner Entgegnung sagt nun *Kraus*, daß die Sprünge und Risse durch schartige Messer zu einer Verschiedenheit der Schnittdicke führten,

wodurch die Voraussetzung für eine gleichmäßige Färbung und Entfärbung fortfiel. Wir werden auf diese Frage noch zurückkommen.

Vergleiche zwischen Mallory- und Krausfärbung.

Vergleiche zwischen dem Ausfall der Färbungen nach *Mallory* und nach *Kraus* sind im Schrifttum kaum anzutreffen.

Bei *Schürer-Waldheim* und *Windholz* findet sich nur in Fall 10 die Angabe, daß mit *Mallory* eine blaue Färbung, mit *Kraus* eine blaue und violette Färbung erzielt worden sei; den Verfassern scheint dieses Mißverhältnis nicht aufgefallen zu sein. In allen anderen Fällen sind diese Färbungen anscheinend ebenfalls mißlungen oder aber unterlassen worden.

Eine gleichzeitige Anwendung der Färbung nach *Mallory* und *Kraus* findet sich in den Untersuchungen von *E. Uhlenhuth* an Salamanderschilddrüsen in verschiedenen Lebensabschnitten. Das junge Kolloid färbte sich nach *Mallory* blau, nach *Kraus* rötlich-braun, das alte Kolloid nach *Mallory* orange-rot, nach *Kraus* grünlich-gelb. Dieser Ausfall der *Kraus*schen Färbung ist uns unverständlich, da regelrechter Weise mit ihr die Farben hellrot, violett oder blau erzielt werden.

Die Veränderung von Bläschenform und Kolloidbeschaffenheit einerseits, klinischem Zustandsbild andererseits durch Jodzufuhr vor der Operation.

a) Wirkungen im Tierversuch.

Der heute im Mittelpunkt der Erörterungen stehenden Jodvorbehandlung nach *Neisser* bzw. *Plummer* ist eine große Anzahl von Tierversuchen vorausgegangen, von denen einige für unsere Erörterung wichtige Proben hier besprochen werden sollen.

A. P. Jones verfütterte an Kaninchen Jodkali oder Schilddrüsenextrakt, untersuchte vor dem Versuch ein Stück Schilddrüse und den Rest nach dem Versuch auf den Ausfall der Malloryfärbung. Alle 6 Versuche zeigten starke Zunahme der Blaufärbung. Bei einem Kaninchen sah *Jones* vor der Jodfütterung „das histologische Bild gesteigerter Tätigkeit“, nach der Jodzufuhr das Bild „des ruhenden Kolloidkropfes“.

Schließlich rechnet *Jones* auch damit, daß nicht nur die übermäßige Tätigkeit der Schilddrüse zu Pulsbeschleunigung und muskulärem Zittern führt, sondern auch Pulsbeschleunigung und Muskeltätigkeit einen Einfluß auf die Schilddrüse haben — eine bemerkenswerte Vorwegnahme neuerer Gedankengänge von *Hermann Zondek*. Durchschneidung beider Vagi zur Erzielung einer Tachykardie ergab in den Versuchen von *Jones* entsprechend seiner Theorie starke Zunahme der Orangefärbung.

An den Tierversuchen von *Jones* ist zu beanstanden, daß Vergleichsuntersuchungen über die bloße Einwirkung der Herausnahme eines Teils der Schilddrüsen fehlen, obgleich *Jones* selbst meint, daß jeder stärkere Reiz, wie lange Anästhesie, schwere Operationen, Krämpfe usw., die Blaufärbung zugunsten der Orangefärbung vermindere.

Für die Bewertung der Mitteilung von *Jones* müssen wir an dieser Stelle noch auf einige Tierversuchsreihen eingehen, obwohl sie nicht

unmittelbar mit der Malloryfärbung des Kolloid zu tun haben. *Jones* glaubte anscheinend, an Stelle eigener Vergleiche die Untersuchungen von *Marine* und *Lenhard* verwerten zu können. Diese hatten allerdings die Wirkung teilweiser Schilddrüsenresektionen an Hunden teils ohne, teils mit Jodfütterung verfolgt. Doch lag der Schwerpunkt ihrer Untersuchungen auf den Jodbestimmungen, und die histologischen Befunde wurden nur angedeutet. Eine histologische Veränderung durch teilweise Resektion scheinen *Marine* und *Lenhard* kaum gefunden zu haben, nur bei „hyperplastischen Schilddrüsen“ ergab Resektion und Jodzufuhr gelegentlich Veränderungen im Sinne einer Kolloidstruma.

Hiermit stimmen die späteren Versuche von *Breitner* zum Teil überein, allerdings gerade nicht in den Grundversuchen (bloße Resektion eines Schilddrüsenteles — Beobachtung des Restes). *Breitner* fand nämlich, daß auf die Resektion eines Schilddrüsenlappens hin der andere Lappen eine „deutliche Abnahme der Kolloidmenge und Abblässung seiner Farbtönung“ zeigt. Wenn jedoch zwischen der Resektion des ersten Stückes und der Untersuchung des zweiten Fütterung oder Einpflanzung von Schilddrüsenewebe eingeschaltet wurde, zeigte sich kein nennenswerter Kolloidschwund. *Breitner* erklärt diese Ergebnisse so, daß Verminderung der Absonderungsfläche zu einer beschleunigten Ausschwemmung des Speicherkolloids führe.

Eine genaue Abwägung noch weiterer Tierversuchsergebnisse über die Beziehung zwischen Schilddrüsenresektion, Kolloidvermehrung und Darreichung von Schilddrüsensubstanz findet sich bei *J. Bauer*.

Nach den älteren Untersuchungen von *Lübcke* scheint übrigens schon die Durchschneidung der die Schilddrüse versorgenden Nerven beim Hunde zu einer makroskopischen Vergrößerung der entnervten Hälfte nebst Vergrößerung der Bläschen mit Dünnerwerden des Kolloids zu führen¹. *Ricker*, unter dessen Leitung *Lübcke* die Arbeit ausführte, meint, daß die durch Nervendurchschneidung erzielten Veränderungen „den wichtigsten Merkmalen der sog. echten Basedowstruma“ entsprächen. Nachuntersuchungen vermochten die Angaben von *Lübcke* jedoch nicht zu bestätigen, wie die Zusammenstellung von *Wegelin* (S. 63) zeigt.

Auch die Außentemperatur, in der Versuchstiere gehalten wurden, scheint einen Einfluß auf das histologische Bild der Schilddrüse zu haben. Nun fanden sich aber die bei Wärme beobachteten Schilddrüsenbilder in den Rattenversuchen von *Merke* auch in der Kälte, sofern Jod dabei gegeben wurde. Allerdings sind diese Versuchsreihen nur zusammenfassend mitgeteilt und darum nicht durchsichtig. Entgegen den Textbeschreibungen von *Merke* zeigt z. B. seine Abb. 28 von einer „Wärmeratte“ kleinere Bläschen als die Abb. 29 von einer „Kälteratte“.

Auf die sonstigen Tierversuche, bei denen der Schwerpunkt auf die Erzeugung hyperthyreotischer Zustände lag (z. B. *Klose*, *Lampé* und *Liesegang*, ferner *O. Hoche*), können wir hier nicht eingehen.

b) Wirkung beim basedowkranken Menschen.

Beim basedowkranken Menschen wurde eine Veränderung der Schilddrüse durch Jodgaben zuerst von *Rienhoff* mitgeteilt.

¹ Über die Nervenversorgung der Schilddrüse vgl. *Ph. Stöhr jr.* (1928).

Rienhoff ging davon aus, daß mit dem zur *Basedowschen* Krankheit gehörenden Wechsel von Besserungs- und Verschlimmerungszeiten wohl auch entsprechende Schwankungen im Bau der Schilddrüse einhergehen, daß aber bei dem über große Zeiträume sich erstreckenden Wechsel die klinischen und histologischen Änderungen nicht immer genau Schritt hielten. So erklärt es sich nach *Rienhoff*, daß man bisher keinen genauen Einblick in die Beziehung zwischen dem klinischen Zustande und dem histologischen Schilddrüsenbilde bekam. Erst durch Einführung der Jodbehandlung mit ihrer *schnellen* Beeinflussung des klinischen Bildes, insbesondere des Grundumsatzes, bot sich eine neue Möglichkeit, deren sich *Rienhoff* folgendermaßen bediente.

In 7 Fällen von kurz vorher schlagartig entstandener schwerster Basedowscher Krankheit wurde ohne innere Jodvorbehandlung unter örtlicher Betäubung ein Stück aus dem rechten Schilddrüsenlappen zur histologischen Untersuchung entnommen. Diese ergab jedesmal das Bild der cylindroepithelial-papillären Bläschen mit dünnflüssigem oder fehlendem Kolloid. Die übrige Schilddrüse wurde nach einer Jodbehandlung von einigen Wochen und erfolgter klinischer Besserung operativ entfernt.

Das histologische Bild nach der Jodbehandlung war nun in allen 7 Fällen, wie *Rienhoff* meint, dem der normalen kolloidhaltigen Schilddrüse mit kuboeptithelialen rundlichen glattwandigen Bläschen mehr oder weniger gleich geworden. Als „Reste der Proliferation“ seien nur *Sandersonsche* Polster in geringer Menge zu bemerken. Er beschreibt als „Hyperinvolution“ Gebiete mit sehr großen kolloidgefüllten Bläschen, „Degeneration“ der Bläschen mit Vermehrung des Bindegewebes, schließlich noch große Kolloideysten, die er mit den während der Besserungszeiten der Basedowkranken tastbaren Knoten in Beziehung bringt.

Als weitere Belege für seine Auffassung führt er einige Gruppen von Fällen ohne Probeausschneidung an, nämlich:

4 Fälle von langjährigem Basedow mit vielen Verlaufsschwankungen zeigten bei Operation während einer Besserungsphase große Kolloideysten;

50 Jodvorbehandelte mit klinischer Besserung, die histologisch sämtlich „Hyperinvolution“ zeigten, während 5 jodvorbehandelte Fälle ohne klinische Besserung dies nicht zeigten.

Ferner Fälle ohne Jodvorbehandlung (aus den Jahren 1900—1910):

1. 50 Fälle ohne Schwankungen im klinischen Verlauf: histologisch ohne Rückbildungserscheinungen;

2. 50 Fälle mit Verlaufsschwankungen: histologisch mit Rückbildungserscheinungen.

Die statistische Beweisführung von *Rienhoff* unterscheidet sich nicht von dem Vorgehen der nachher aufzuführenden Forscher (*Troell* usw.).

Hier ist jedoch vor allem die Untersuchung mit vorausgehender Probeausschneidung genauer zu betrachten, weil dies Verfahren bei einwandsfreier Handhabung und Deutung das einzig beweiskräftige wäre.

Nun bringt bedauerlicherweise *Rienhoff* nicht für alle 7 Fälle die Unterlagen im einzelnen bei. Die Abbildungen von Fall 1 und 3 zeigen deutlich die von *Rienhoff* angegebene Umwandlung. Fall 6 und 7 werden nicht einzeln erwähnt. Fall 2 hat vor der Jodbehandlung schon Gebiete mit glattwandigen Kolloidbläschen (Abb. 7), aber überwiegend fehlt nach der Jodbehandlung die erwartete Umwandlung, sowohl nach der Beschreibung als nach den Photographien (die untere Gegend von Abb. 8 ergibt bei doppelter Vergrößerung *nicht* das Bild der Abb. 7).

Auch in Fall 4 zeigt das Bild (Abb. 14) zwar Kolloideysten, aber im übrigen anscheinend eher cylindroepitheliale vielgestaltige Bläschen.

Vom Fall 5 zeigt *Rienhoff* große Bezirke, die die Umwandlung nicht mitgemacht haben. Ob aber auch Fall 1—4 sowie 6 und 7 nach der Jodbehandlung noch solche Gebiete mit cylindroepithelial-papillären kolloidarmen Bläschen zeigten, ist aus der Arbeit nicht ersichtlich.

Wenn nun die 7 Fälle in ihrem Gehalt an *unverändertem* Gebiet sehr verschieden wären, so würde die von *Rienhoff* behauptete Gesetzmäßigkeit entsprechend weniger gesichert sein: denn der etwaige Anteil an makrofollikulär kuboepithelialen kolloidhaltigen Gebieten *vor* der Jodbehandlung bleibt ja durch die verhältnismäßig kleine, auf den oberen Pol des rechten Lappens beschränkte Probeentnahme ohnehin unbekannt.

Einen anderen Einwand gegen *Rienhoff* hat *C. A. Hellwig* erhoben: er kann sich operationstechnisch nicht erklären, wie *Rienhoff* ganz ohne Unterbindung eines Arterienastes das Probestück gewonnen haben will.

So hat denn auch *Merke*, der im Anschluß an die amerikanischen Forscher Probeausschneidungen zur Beurteilung der Jodwirkung vornahm, diese Probeausschneidungen stets nur anlässlich von Arterienunterbindungen ausgeführt, die als Vorbereitung zur späteren Lappenresektion dienten. Er berichtet ebenso wie die amerikanischen Chirurgen, daß durch Jodbehandlung aus hochzylindrischem papillärem Epithel niedrigzylindrisches, kubisches, ja stellenweise sogar flaches Epithel geworden sei. Noch eindrucksvoller aber fand er die regelmäßige Umwandlung des dünnflüssigen oder körnigen Kolloids in reichliches, scholliges, mit Eosin stark färbbares Kolloid.

Ebensowenig wie *Rienhoff* bringt *Merke* aber die Fälle einzeln nach Merkmalen aufgespalten: auch entsprechen die Fälle seiner Jodbestimmungstabelle nicht den morphologisch untersuchten Fällen. Es scheinen von den 10 Fällen *Merkes* nur 3 hinreichende Unterlagen für die Umwandlungstheorie zu bieten. Die Fälle von „Struma basedowificata“ erklärt er selbst für zu undeutlich. Von den Fällen mit diffuser, rein cylindroepithelialer Struma zeigte einer nur Kolloideindickung, aber

keine Epithelumwandlung. Ein zweiter Fall wird auf S. 391 als Beweisstück für die Rückbildungslehre verwertet: auf S. 396 erfährt man jedoch, daß hier gar keine Probeausschneidung vor der Jodbehandlung ausgeführt wurde, sondern nur das Resektionspräparat vorlag.

Was nun den Einfluß der Arterienunterbindung betrifft, so erwähnt *Merke* ausdrücklich, daß sie nach den Untersuchungen von *A. Kocher* sowie von *Giordano* und *Caylor* das histologische Bild in derselben Richtung verändert, wie es die Jodgaben tun. Doch hält *Merke* den Grad der Umwandlung durch Jod für bedeutend stärker. Hiergegen spricht allerdings seine eigene Abb. 27, die nach bloßer Arterienunterbindung (ohne Jodgaben) großen Kolloidreichtum zeigt. Sonderbarerweise bezeichnet *Merke* dieses Bild nach Arterienunterbindung als „spontane Remission“!

Wir kommen nun zu den Arbeiten, die lediglich durch *statistische Vergleiche* etwaige Einwirkungen der Jodbehandlung zu ermitteln suchen.

Hellwig verglich 30 lugolbehandelte Fälle mit 30 Fällen ohne Vorbehandlung. Wir fassen sein Ergebnis in folgender kleinen Tabelle zusammen, ohne zu seinen „4 Stufen der Basedowstruma“ Stellung zu nehmen.

Tabelle 3 (nach den Zahlen von *Hellwig*).

	Diffuse Kolloidstruma mit oder ohne <i>Sandersonsche</i> Polster	Stärkere Entwicklung von Papillen	Hochgradige Polymorphie der Bläschen	Tubuläre bis solide Form
Nicht vorbehandelt . . .	11	4	8	7
Vorbehandelt	12	3	7	8

Hellwig lehnt auf Grund dieser Beobachtungen die *Rienhoffschen* Schlüsse ab, insbesondere vermißte er völlig das Auftreten von Kolloidcysten bei den lugolbehandelten Fällen. Als einzigen Unterschied erkennt er an, daß die lugolbehandelten Fälle ein dickeres Kolloid im Vergleich zu den vorbehandelten Fällen zeigen.

Troëll fand nach Lugolbehandlung von 147 Basedowkranken in 24 Fällen eine reine makrofollikuläre Kolloidstruma, in 55 Fällen überwiegend Kolloidstruma, aber dabei cylindroepithelial-papilläre kolloidarme Inseln, in 37 Fällen überwiegend den letztgenannten Bau und nur makrofollikuläre kolloidhaltige Inseln, in 31 Fällen durchgehend kolloidarme cylindroepithelial-papilläre Bläschen.

Dem stellt *Troëll* gegenüber, daß er in seinen früheren Operationsreihen ohne Lugolvorbehandlung nur viermal reine makrofollikuläre Kolloidstrumen bei Basedowkranken gefunden habe; einer dieser Fälle hätte bei einer Nachoperation überdies rein cylindroepithelial-papillären kolloidfreen Bau gezeigt. *Troëll* verweist für die unvorbehandelten Reihen auf seine früheren Veröffentlichungen von 1927, die aber unseres

Erachtens keinen hinreichenden Einblick in die Histologie der untersuchten Schilddrüsen gewährt, wie bereits auf S. 395 erwähnt wurde. In seiner Arbeit von 1923 aber scheint die Hälfte der damaligen, also unvorbehandelten Fälle wenn auch nicht glattwandig (ohne *Sandersonsche* Polster), so doch makrofollikulär-kolloidhaltig gewesen zu sein! Trotzdem ist es begreiflich, daß *Troëll* auf Grund seiner Beobachtungen zu der Ansicht kommt, daß Grad und Häufigkeit der makrofollikulär-kolloidhaltigen Bilder durch die Lugolbehandlung zugenommen habe. Immerhin gibt auch *Troëll* selbst zu, daß ein wirklicher Beweis für den ursächlichen Zusammenhang zwischen diesen beiden Dingen nicht erbracht sei, weil man eben nicht bei *jedem* Basedowfall vor der Behandlung den cylindroepithelial-papillären kolloidfreen Zustand als anatomischen Ausgangsbefund annehmen dürfe. Nur unterschätzt, wie gesagt, *Troëll* diese für die Theorie störenden Ausgangsbefunde zahlenmäßig ganz erheblich.

Auf die von *Troëll* errechnete Beziehung zwischen Dauer der Lugolbehandlung, anatomischer Schilddrüsenbeeinflussung und Gewichtszunahme des Kranken können wir hier nicht eingehen, obwohl gerade diese Untersuchung durch vorbildliche mathematische Behandlung (Anwendung von Fehlerrechnung) ausgezeichnet ist.

Auch können nicht alle die zahlreichen Arbeiten über die Wirkung der Jodvorbehandlung hier berücksichtigt werden, besonders da sie zum Teil nur sehr unbestimmte histologische Kennzeichnungen enthalten (z. B. die von *Holst*, *Lunde*, *Cloß* und *Pedersen*), zum Teil sich nur auf einen einzigen Fall beziehen wie die von *Csépai* und *Sümegi*. Nur die Arbeit von *Schürer-Waldheim* und *Windholz* sei noch besprochen, weil sie, wie bereits erwähnt, sämtliche Fälle einzeln aufführt und dadurch den übrigen Arbeiten an Durchsichtigkeit überlegen ist.

In der Tabelle von *Schürer-Waldheim* und *Windholz* sind die wichtigsten klinischen Merkmale, so besonders der Grundumsatz und die Pulszahl vor und nach der Jodbehandlung eingetragen, ferner die histologischen Befunde an den (nach der Jodbehandlung) operierten Schilddrüsen. Die histologischen Befunde sind allerdings leider nicht beschreibend, sondern kurz diagnostisch niedergelegt: „großfollikuläre Struma parenchymatosa“, „typische Struma Basedowii“, „großfollikuläres Adenom ohne Wucherungen“ usw. Manchmal wird noch eine *Breitnersche* Bezeichnung („hypertrophisch-eurrhoische Struma“) hinzugefügt. Wir haben all diese diagnostischen Bezeichnungen für unsere Zwecke in die beschreibenden Ausdrücke unserer Tabelle 4 übersetzt und werden uns dieser jetzt bei der Besprechung der Arbeit von *Schürer-Waldheim* und *Windholz* bedienen. Sie fanden unter den 18 mit Jodkali behandelten Fällen von klinischem Basedow zweimal ausgeprägte cylindroepitheliale papilläre Bläschen, in den übrigen Fällen makrofollikuläre Strumen mit und ohne papilläre Erhebungen, oft gemischt mit mikrofollikulären

Anteilen. Da nun von anderen Forschern, die Schilddrüsen von Basedowkranken ohne Jodbehandlung untersucht hatten, meist die cylindroepitheliale papilläre Form gefunden worden war, schloßen *Schürer-Waldheim* und *Windholz*, daß die Jodkalibehandlung eine Verschiebung des histologischen Bildes von den cylindroepithelialen papillären Formen nach den makrofollikulären und mikrofollikulären Formen hin bewirkt habe. Die hiermit verbundenen Rückbildungsvorgänge seien an „degenerativen Kernschädigungen, Epithelzellhaufen, epithelialen Riesenzellen“ erkennbar. Einen Parallelismus zwischen dem Grade der histologischen Abweichungen von der Norm und der Ausprägung der klinischen Anzeichen fanden *Schürer-Waldheim* und *Windholz* nicht. Auch zeigten zwei ihrer Fälle (Nr. 14 und 17) trotz klinisch erheblicher Besserung durch Jodkali keine Beeinflussung des histologischen Bildes: es sind dies die beiden Fälle mit den cylindroepithelialen papillären Bläschen.

III. Eigene Untersuchungen.

Die bei der Operation oder Sektion gewonnenen Schilddrüsen wurden in 5–10%igem Formalin gehärtet. Es wurden mindestens zwei Stücke zur mikroskopischen Untersuchung entnommen, bei ungleichmäßiger makroskopischer Beschaffenheit aus entsprechenden Gebieten mehrere Stücke. Die aufgeklebten Paraffinschnitte von 10–15 Dicke wurden mit Hämalaun-Eosin, Eisenhämatoxylin-*van Gieson*, nach *E. J. Kraus* und nach *Mallory* gefärbt.

Kolloidfärbung.

Die Vorschrift von *Kraus* wurde genau befolgt. Es wurde demgemäß mit polychromem Methylenblau gefärbt, in Tanninlösung differenziert und sodann das *Unnasche* Gemisch (Glycerinäther, Tanninlösung, Säurefuchsin) angewandt, bis das kollagene Bindegewebe rein rosa und die Kerne blau oder violett erschienen. Um festzustellen, ob der Säuregrad oder die chemische Natur des Differenzierungsmittels maßgebend ist, wurde anstatt der 33%igen Gerbsäure eine Essigsäurelösung vom gleichen P_H angewandt. Auf der biologisch-chemischen Abteilung wurde festgestellt, daß diese Bedingung durch eine $\frac{1}{1000}$ n Essigsäure erfüllt wurde. Eine gleichmäßig differenzierende Wirkung wurde durch diese Lösung aber nicht erzielt, so daß also die Gerbsäure beibehalten wurde.

Für die Malloryfärbung wurden die entparaffinierten Schnitte 24 Stunden in *Zenkersche* Flüssigkeit, dann 12–24 Stunden in Jodalkohol gebracht. Dann Kernvorfärbung mit Lithionkarmin, hierauf Säurefuchsin, Phosphormolybdänsäure, Anilinblau-Goldorange. Es wurde solange differenziert, bis das kollagene Bindegewebe blau und die Kerne rot erschienen. Da einige Forscher z. B. *Jones* nur mit Anilinblau und Goldorange färbten, so haben wir neben der oben genannten zugleich

auch diese Färbung in einer Anzahl von Fällen angewandt. Wie zu erwarten, bleibt die Blaufärbung unbeeinflusst; der Rot- oder Gelbfärbung mit Fuchsinanwendung entspricht eine helle Gelbfärbung bei Weglassung des Fuchsin. Die als Maßstab angegebene gegensätzliche Färbung von Kernen und Bindegewebe war übrigens stets zu erzielen, wenn die Schnitte hinreichend dünn waren.

Was nun das Kolloid betrifft, so färbt es sich nach *Mallory* entweder rot oder blau und nach *Kraus* entweder violett bis blau oder rosa. Zwischen dem blauen und violetten Ausfall der Färbung nach *Kraus* bestehen fließende Übergänge, so daß wir — ebenso wie *Kraus* selbst — zwischen „blau“ und „violett“ keinen allzu großen Unterschied machen, sondern beides als Gegensatz von „rosa“ betrachten. Es entspricht beim Kolloid die blaue Färbung nach *Mallory* der rosa Färbung nach *Kraus*, die rote Färbung nach *Mallory* der blauen oder violetten nach *Kraus*. In den meisten Schilddrüsen war — wenn auch in sehr wechselnder Menge — verschieden gefärbtes Kolloid vorhanden. Für die Ergebnisse der Färbung des Kolloids nach *Mallory* wurden die Spalten „rot“ und „blau“ angelegt, für die Färbung nach *Kraus* eine gemeinsame Spalte für „blau“ und „violett“, eine zweite für „rosa“. Die Angabe des Mengenverhältnisses von rot oder blau gefärbtem Kolloid wurde in der gleichen Weise geschätzt wie das *Jones* getan hatte. Die Verhältniszahlen beruhen nicht auf Messung, sondern sollen nur einen Ausdruck der Abschätzung darstellen. Ein Verfahren *tatsächlicher Messung* wird im Schlußabschnitt (S. 432) besprochen werden. *Mallory* „rot : blau wie 1 : 1“ bedeutet also etwa gleiche Mengen rot und blau gefärbten Kolloids. Rot : blau = 100 : 1 bedeutet, daß das Kolloid in überwiegender Menge rot und in ganz geringfügiger Menge blau gefärbt war. Bei dieser Bezeichnungsweise ist zu ersehen, daß, je größer der Quotient ist, um so mehr der Farbausfall dem entspricht, der für normale Schilddrüsen oder (außer der örtlichen Störung) symptomlose Kolloidkröpfe typisch sein soll. Die mehrfachen Eintragungen bei ein und derselben Schilddrüse beziehen sich auf den Färbungsausfall in verschiedenen Stücken.

Fehlendes oder fädiges Kolloid ist durch einen Strich (—) gekennzeichnet.

Bläschenform und Epithel.

Um bezüglich der Bläschenform und Epithelbeschaffenheit zu einer Buchung zu gelangen, die einerseits eindeutig ist und andererseits einen Vergleich mit den Angaben des Schrifttums gestattet, sind einige Vorbemerkungen über die Bezeichnungsweise nötig.

Als makrofollikulär (A) bezeichnen wir mit *Wegelin* Schilddrüsen, deren Bläschen größer als $75\ \mu$ sind. Wir unterscheiden dabei makrofollikuläre Form mit papillenfreier Bläschenwand und kubischem Epithel (A 1) und makrofollikuläre Form mit polsterförmigen bis papillären

Tabelle 4 (Vergleich der Bezeichnungenweisen).

	A ₁	A ₂	B	C
Histologische Beschreibung:	Bläschen mit großer Lichtung und dickem Kolloid. Wand durchweg glatt, Epithel durchweg kubisch	Bläschen mit großer Lichtung und dickem Kolloid. In ein und demselben Bläschen Wand teils glatt, teils papillär; Epithel entsprechend kubisch oder cylindrisch (<i>Sandersonsche</i> Polster)	Bläschen mit sehr kleiner bis fehlender Lichtung; bei vorhandener Lichtung dickes Kolloid. Wand glatt, Epithel kubisch bis hochkubisch	Bläschen mit großer oder kleiner Lichtung, dünnflüssigem oder fehlendem Kolloid. Wand papillär. Epithel cylindrisch. Stark wechselnde Bläschenformen
<i>E. Kaufmann</i>	Struma colloides	Wird nicht erwähnt	Struma parenchymatosa	Sonderform der Struma parenchymatosa
<i>v. Gierke</i>	Struma colloides (macrofollicularis)	Wird nicht erwähnt	Struma parenchymatosa (microfollicularis)	Struma Basedowii als Sonderform der Struma parenchymatosa microfollicularis
<i>Wegelin</i>	Struma colloides macrofollicularis. Bläschen-durchmesser $> 75 \mu$	a) Struma diff. coll. macrofollicularis proliferans b) Struma nod. coll. macrofollicularis proliferans (bei stärkerem Grade „papillaris“)	Struma microfollicularis oder parenchymatosa Bläschendurchmesser $< 75 \mu$	Struma basedowiana
<i>Aschoff</i>	Struma colloides macrofollicularis	Struma colloides macrofollicularis proliferans	Struma parenchymatosa (?)	Basedow-Schilddrüse
<i>Bürkle-de la Camp</i>	Struma colloides microfollicularis			Basedow-Struma
<i>H. Hueck</i>	Struma colloides macrofollicularis non proliferans			Struma parenchymatosa basedowiana

hochkubischen oder cylindroepithelialen Stellen der sonst glatten und flachkubischen Bläschenwand (A 2). Diese Form entspricht den Bildern, auf die besonders *Elisabeth Sanderson-Damberg* hingewiesen hat (*Sandersonsche Polster*) und wird meist als „proliferierend“ bezeichnet — ein Ausdruck, den wir wegen seines entstehungsgeschichtlichen, aber nur auf Vermutungen beruhenden Inhaltes vermeiden.

Als mikrofollikulär (B) bezeichnen wir im Anschluß an *Wegelin* diejenigen Schilddrüsen oder Schilddrüsengebiete, deren Bläschen kleiner als $75\ \mu$ sind. Es fallen in diese Gruppe erstens solche, deren Bläschen nur der Menge nach von den makrofollikulären verschieden sind, zweitens solche, bei denen die Lichtung der Bläschen kleiner ist als die Höhe der Wandzellen, und schließlich solche, bei denen eine Lichtung nicht erkennbar ist, also besser von Zellhaufen als von Bläschen zu sprechen wäre.

Als letzte Form (C) buchen wir die unregelmäßigen papillären Bläschenwandungen mit hochkubischem bis zylindrischem Epithel. Dies ist die Form, die im Schrifttum als typische Basedowschilddrüse geführt wird. Wir vermeiden aber klinische Zusätze wie „basedowiana“ oder Basedowschilddrüse, da ja die erneute Nachprüfung der Beziehung des anatomischen Bildes zum klinischen Zustande den Gegenstand unserer Untersuchung bildet.

Die hauptsächlichsten Mißstände in der Bezeichnungsweise des Schrifttums beruhen nämlich auf dem Wort „parenchymatosa“, das in wechselnder Weise angewandt wird, dann aber auf der klinischen Bezeichnung „Basedowschilddrüse“. Durch diese wird das gesetzmäßige Bestehen eines morphologischen Schilddrüsenbildes bei klinischem Basedow vorgetäuscht, obwohl die meisten Verfasser das gar nicht behaupten wollen. Die Tabelle 4 zeigt als Kopf unsere rein beschreibenden Bezeichnungen, bei denen uns Eindeutigkeit wichtiger erschien als Kürze. In den Spalten der Tabelle sind die im Schrifttum üblichen Bezeichnungen derart eingetragen, daß sie sich in unsere übersetzen lassen.

Was das Verhalten des Kolloids bei diesen verschiedenen Bläschenformen betrifft, so ist es beim Typus A 1 in allen Bläschen vorhanden und von dichter glasiger Beschaffenheit. Beim Typus A 2 stimmt das Kolloid meist mit dem vorigen überein, ist aber gelegentlich auch dünnflüssig, unregelmäßig, fädig. Beim Typus B gleicht das Kolloid dem Typus A 1, fällt aber natürlich bei sehr kleiner oder fehlender Lichtung fort. Beim Typus C ist das Kolloid dünnflüssig oder fehlt.

Aus dieser Übersicht folgt, daß sowohl bezüglich Bläschenform und Epithelbeschaffenheit als auch bezüglich des Kolloids fließende Übergänge bestehen zwischen der Struma macrofollicularis ohne und mit papillären Stellen im Bläschen, dann zwischen der makrofollikulären Struma mit papillären Stellen im Bläschen und der Struma cylindroepithelialis-papillaris, schließlich zwischen der Struma macrofollicularis

ohne papilläre Stellen im Bläschen und der Struma microfollicularis. Trotzdem war es im allgemeinen möglich, die genannten Typen zu unterscheiden und ihr Mengenverhältnis zueinander abzuschätzen. Dies Verhältnis wurde in der Tabelle 5 durch 1—4 Kreuze ausgedrückt.

Die Ausprägung von *Sandersonschem* Polster innerhalb von Bläschen ist auch nur schätzungsweise angebbar. In der Abb. 2 (Nr. 43 der Tabelle 5) sind z. B. die Polster höher als auf Abb. 3 (Nr. 9b der Tabelle 5). Die flachen Polster der Abb. 3 nehmen aber einen größeren Teil der Bläschenwand ein; außerdem sind in diesem Falle mehr Bläschen überhaupt mit Polstern versehen. In beiden Fällen wurden in der Tabelle in der Spalte „makrofollikulär mit cylindroepithelial-papillären Stellen im Bläschen“ ++ eingetragen. Deutlich ist dagegen die geringere Ausbildung von Polstern auf Abb. 1 (Nr. 2 der Tabelle 5), dementsprechend ist nur + eingetragen.

Die klinischen Angaben.

Für die Überlassung der klinischen Angaben sind wir den Herren Prof. *H. Zondek*, *Schück* und *Gohrbandt* und ihren Assistenten zu großem Dank verpflichtet. Die Schilddrüse Nr. 6 der Tabelle 5 wurde von Herrn Prof. *Unger* (Virchow-Krankenhaus) operiert und uns nebst den klinischen Angaben freundlicherweise von Herrn Dr. *Gysi* zur Verfügung gestellt.

Um den schwankenden Abgrenzungen zwischen Vollbasedow, Basedowoid, Thyreotoxikose, Hyperthyreoidismus aus dem Wege zu gehen, wurden diese klinischen Diagnosen wiederum in ihre einzelnen Merkmale aufgespalten. Das Wort „Hyperthyreoidismus“ benutzen wir gemäß dem augenblicklichen klinischen Sprachgebrauch zur Bezeichnung geringerer Grade der Basedowschen Krankheit. Ein Gegensatz zum „Dysthyreoidismus“ soll darin nicht ausgedrückt sein, auch ist unsere Untersuchung von diesem etwaigen Gegensatz unabhängig. Die 9 wichtigsten Merkmale wurden unter freundlicher Beratung von Frl. Dr. *Gertrud Koehler* (Abt. Prof. *Zondek*) festgelegt.

Die Stärke des betreffenden klinischen Merkmals wurde uns von den Klinikern durch 1—3 Kreuze gekennzeichnet. Als sichere Erhöhung des Grundumsatzes wurden Überschreitungen der Normalwerte um wenigstens 10% gerechnet, als *starke* Pulsbeschleunigung über 110 Schläge, als Temperaturerhöhung 37,4° am Abend. Sehr geringe oder zweifelhafte Ausprägung eines Merkmals wurde durch (+) gekennzeichnet, sicheres Fehlen des Merkmals durch —. Lag keine Untersuchung über einen Punkt vor, so blieb die Spalte unausgefüllt.

In 14 Fällen liegen genaue Angaben über Jodbehandlung vor der Operation vor, deren Mitteilung wir besonders Herrn Dr. *Bier* (Abt. Prof. *Zondek*) verdanken. Die Eintragung der durch die Jodbehandlung gebesserten oder verschlimmerten Merkmale erfolgte durch die Spaltennummer, welche das betreffende Merkmal in unserer Tabelle zeigt.

Tabelle 5.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Laufende Nummer	Instituts-Nummer	Alter u. Geschlecht	Dauer (in Jahren)		Klinische Merkmale								
			Schilddrüsen- vergrößerung	Thyreotox. Erscheinungen	Pulsbeschleu- nigung	Grundumsatz- erhöhung	Glotzaugen	Gewichts- abnahme	Händezittern	Erhöhung der Körperwärme	Schweiß	Seelische Erregbarkeit	Durchfälle
1	E 311/28	27 ♀	1 $\frac{1}{2}$	2	+++	++	++	(+)	++	—	++	+	—
2	E 93/29	25 ♀	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	+++	++	+++	++	++	+	++	++	—
3	E 64/29	22 ♀	$\frac{3}{4}$	$\frac{3}{4}$	+++	++	+	+	+	+	+	—	—
4	E 180/29	35 ♀	6	?	+++	++	++	++	++	—	++	+	—
5	E 366/28	24 ♀	1 $\frac{1}{2}$	1	+++	++	+	++	+	—	+	++	(+)
6	E 358/28	27 ♂	—	1 $\frac{1}{2}$	+++		++	++	++	(+)	++	++	+
7	E 103/28	26 ♀	$\frac{1}{3}$	1 $\frac{1}{2}$	+++	+	+	++	+	—	+	+	—
8	E 182/29	23 ♀	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{4}$	+++	+	++	++	++	—	+	+	—
9a	E 235/27	35 ♂	1	1	+++	++	+	++	++	+	+	—	—
9b	E 64/28	36 ♂	2	2	+++	++	+	++	++	+	+	—	—
10	E 326/28	22 ♀	1	1	+++	++	++	++	+	—	++	+	+
11	E 216/29	45 ♀	20	1 $\frac{1}{2}$	+++	++	+	++	++	—	+	++	—
12	E 218/29	49 ♀	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	+++	+++	++	+	++	+	++	++	—
13	E 254/29	31 ♀	5	5	+++	+++	+	+	++	—	++	+	—
14	E 257/29	25 ♀	1	1	+++	+	+	(+)	++	—	(+)	(+)	—
15	E 99/29	45 ♀	1 $\frac{1}{2}$	1 $\frac{1}{2}$	+++		(+)	+	+	+	++	++	—
16	E 391/27	36 ♀	3	5	+++	+	+	++	+	+	+	++	+
17	E 147/27	34 ♀	3	5	+++	+++	++	++	++	+	+	++	+
18	S 614/27	27 ♀		2 $\frac{1}{2}$	+++	++	+	+	++	+	+	+	+
19	E 101/27	30 ♀		$\frac{3}{4}$	++		+	+	+	+	+	+	—
20	E 442/28	25 ♂	4		++	+	+	—		—	+	(+)	—
21	E 272/27	24 ♀		$\frac{3}{4}$	+++	++	—	+	+	+	+	+	—
22	S 634/27	55 ♀		1	++		—	++	++	+	+	+	—
23	E 404/29	29 ♀	2	1 $\frac{3}{4}$	+	+	(+)	++	—	—	(+)	(+)	—

Tabelle 5.

15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Jod- vorbehandlung		Wirkung einer inneren Behandl.		Bläschen- und Epithelform				Kolloid	
Zeitlicher Abstand von der Operation	Dauer der Behandlung (in Wochen)	Gebessert ist Merkmal Nr.	Verschlummert ist Merkmal Nr.	Makrofollik, Kolloidreich		Bläschen unter 75 μ , „mikro- follik.“	Viel- gestaltige, cyl.-epith. pap. Bläschen, Kolloid dünn oder fehlend	Mallory	Kraus
				Bläschenwand glatt, durchweg kuboeptith.	Bläschenwand stellenweise papill. cylindroeptith. (Ganderon-F.)			Rot: Blau	Blau (oder Violett) : Rosa
0	6	9; 6?	—	++	++	+		1 : 3	1 : 3
2 Tage	2+7	4; 7; 9; 13	—	+++	+	+		3 : 1	3 : 1
0	> 2			+++	+		+	1 : 1	2 : 1
2 Tage	8	6; 7; 12; 13	—	+	++*	+	++*	1 : 50 20 : 1?	1 : 50 20 : 1?
14 Tage	3+3	6—10?	—	+	++		++	1 : 1	1 : 1
4 Monate	8	—	—	+++	++			10 : 1 20 : 1	10 : 1 20 : 1
5 Wochen	1	—	6		++		++	1 : 1	1 : 2
4 Tage	1 $\frac{1}{2}$	4; 6; 7; 9; 10; 12; 13	—	+	+++		+	2 : 1 2 : 1	2 : 1 5 : 1
?	?			+++	+			1 : 100 100 : 1	50 : 1 100 : 1
4 Wochen	1	—		++	++			3 : 1 1 : 3 2 : 3 2 : 3 2 : 1	1 : 1 1 : 1 2 : 3 2 : 3 2 : 1
0	8	6; 7; 9; 13	4	+	+++			100 : 1?	2 : 1
1 Tag	7	6; 9; 10; 12		+++		+		1 : 1 1 : 100	1 : 1 1 : 100
3 Tage	1 $\frac{1}{2}$	6; 7; 9; 13		++	++			1 : 100 1 : 100	1 : 50 1 : 50
2 Tage	1 $\frac{1}{2}$	4; 6; 7; 9; 12; 13		+++	+		(+)*	1 : 50 1 : 50	1 : 50 1 : 50
3 Tage	1 $\frac{1}{2}$	6; 9; 13			++*	+	++*	1 : 10 1 : 100	10 : 1 1 : 1
				+++	+	+	+	1 : 20 1 : 10 1 : 2 1 : 2 1 : 50	1 : 20 1 : 10 1 : 2 1 : 2 1 : 50
				+	+		+	1 : 1	1 : 1
					++	+	+	100 : 1 1 : 1	100 : 1 1 : 3
					++	+	++++	—	—
				+	+		++*+	2 : 1	1 : 1
							+	5 : 1	10 : 1
							++++	—	—
	—	9; 6; 13	—		(+)*	(+)*	++++*	1 : 10 1 : 10	5 : 1 1 : 5

Tabelle 5 (Fortsetzung).

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Laufende Nummer	Instituts-Nummer	Alter u. Geschlecht	Dauer (in Jahren)		Klinische Merkmale								
			Schilddrüsen- vergrößerung	Thyreotox. Erscheinungen	Pulsbeschleu- nigung	Grundumsatz- erhöhung	Glottzungen	Gewichts- abnahme	Händezittern	Erhöhung der Körperwärme	Schweiß	Seelische Erregbarkeit	Durchfälle
24	S 232/27	41 ♀		8	+		—	+	+	+	+	+	—
25	E 161/28	38 ♀	26	23	+++		(+)	+		+	+		
26	E 163/28	42 ♀	36		+		—	++		—			
27	E 235/28	28 ♀	16	1/4	++		—			—			
28	E 261/27	42 ♀			+		—	—	—	—	—	+	—
29	E 109/28	47 ♀	1	1	+		—	+	(+)	—	—	(+)	—
30	E 131/28	21 ♂			+		—	—	(+)	—	+	(+)	—
31	E 449/28	36 ♂	7		++*		—	—	—	—	++*	—	—
32	E 312/28	48 ♀	30	5?	—		—	(+)	—	—	+	—	—
33	E 227/28	17 ♂	8		—		—		—	—	+	—	—
34	E 445/28	25 ♀	6		—	—	—	—	(+)?	—	(+)?	(+)?	—
35	E 383/28	31 ♀			—	—	(+)	—	(+)	—	(+)	+	—
36	E 105/28	21 ♀	1/2		—		—	—	(+)	—	+	+	—
37	E 262/27	35 ♀			—		—	—	+	—	—	—	—
38	E 202/29	29 ♀	12	—	(+)		—	+	(+)	(+)	—	+	—
39	E 220/29	42 ♀	2	—	—		—	—	—	—	—	+	—
40	E 383/27	45 ♀			—		—	—	—	—	—	—	—
41	E 114/28	38 ♀			—		—	—	—	—	—	—	—
42	E 401/28	62 ♀	50		—		—	—	—	—	—	—	—
43	E 252/28	24 ♂	12		—		—	—	—	—	—	—	—
44	E 234/28	29 ♀	11		—		—	—	—	—	—	—	—
45	E 164/28	33 ♀	29?		—		—	—	—	—	—	—	—
46	E 152/28	44 ♀	33		—		—	—	—	—	—	—	—
47	E _p 36/28	42 ♂			—		—	—	—	—	—	—	—

Tabelle 5 (Fortsetzung).

15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Jod-vorbehandlung		Wirkung einer inneren Behandl.		Bläschen- und Epithelform				Kolloid	
Zeitlicher Abstand von der Operation	Dauer der Behandlung (in Wochen)	Gebessert ist Merkmal Nr.	Verschlimmert ist Merkmal Nr.	Makrofollik. Kolloidreich		Bläschen unter 75 μ „mikro-follik.“	Viel-gestaltige, cyl.-epith. pap. Bläschen, Kolloid dünn oder fehlend	Mallory Rot: Blau	Kraus Blau (oder Violett) : Rosa
				Bläschenwand glatt, durchweg kuboeptith.	Bläschenwand stellenweise papill. cylindroepith. (Anderson-P.)				
				+		+++	+	10 : 1	10 : 1
						+++	+	1 : 1	1 : 1
				+				1 : 3	1 : 3
				+	++	+		—	—
				++++				1 : 1	1 : 2
				++	+	++		20 : 1	2 : 1
				++++				100 : 1	50 : 1
				++				100 : 1	100 : 1
				++++				100 : 1	20 : 1
				++++				20 : 1	50 : 1
				++++				100 : 1	100 : 1
				++++		+		2 : 1	2 : 1
				++++		+		1 : 20	5 : 1
				++++		+		10 : 1	5 : 1
				++++	+			100 : 1	100 : 1
				++++	++	+		100 : 1	2 : 1
				++++	++	+		100 : 1	100 : 1
							++++	—	—
				++++		++		3 : 1	3 : 1
				++++		+		1 : 0	100 : 1
				++++	+			100 : 1	100 : 1
				++++	+			100 : 1	100 : 1
				++++	(+)*	+		100 : 1	100 : 1
				++		++		10 : 1 bis	10 : 1
				++		++		1 : 1*	1 : 1
								20 : 1	100 : 1 bis
				++++		+		3 : 1	20 : 1
				++++				100 : 1	100 : 1
				++++	++	+		1 : 20	1 : 10
				++++	++	+		100 : 1	50 : 1
				++++	+	+		100 : 1	5 : 1?
				++++				50 : 1	50 : 1
				++++		+		1 : 0	1 : 0
				++++		++		1 : 0	1 : 0
				+		+++*	+	1 : 0	1 : 0
							+	1 : 1	1 : 1

Ob etwa von den übrigen Fällen (Nr. 15—17) der eine oder andere vor der Krankenhausaufnahme Jod bekommen hat, ist nicht mit völliger Sicherheit auszuschließen und wird nachher noch erörtert werden.

In der Tabelle 5 sind die Fälle in der Reihenfolge eingetragen, daß die an klinischen hyperthyreotischen Merkmalen reichsten den Anfang machen. Das erste Stück der Tabelle, etwa von Fall 1—25, ist also am reichsten an Kreuzen in den Spalten 6—14. Die Pulsbeschleunigung als unentbehrliches Merkmal des Hyperthyreoidismus findet sich auch noch bei den zunächst folgenden Fällen, während die übrigen klinischen Merkmale spärlicher und schwächer werden. Die letzte Gruppe (Fall 40—47) zeigt kein einziges klinisches Merkmal mehr. Daß bei Bestehen einer Schilddrüsenvergrößerung die Pulsbeschleunigung allein nicht auf Hyperthyreoidismus zu beruhen braucht, wurde schon oben erwähnt. Daß von Fall 25 ab der Grundumsatzwert fast nie vorliegt, erklärt sich daraus, daß diese Fälle meist lediglich wegen örtlicher Kropfbeschwerden unmittelbar in chirurgische Behandlung kamen.

Unter den klinisch ausgeprägtesten Fällen von Hyperthyreoidismus wurden wiederum diejenigen an den Anfang gestellt (Nr. 1—14), die mit Jod vorbehandelt worden waren.

Die Vereinigung so vieler und ungleichartiger Dinge, wie klinische Angaben, Behandlung und histologische Befunde in einer einzigen Tabelle ist naturgemäß mit starken Vergrößerungen verbunden. Diejenigen Punkte eines Falles, die einer besonderen Erläuterung bedürfen, wurden deshalb in der Tabelle mit einem Sternchen versehen und in dem Anhang zur Tabelle unter der entsprechenden Nummer von Fall und Spalte besprochen.

Anhang zur Tabelle.

Zu Nr. 4. Spalte 20 und 22: Mittelgroße, glattwandige Bläschen mit dickem Kolloid zeigen vielfach zylindrisches Epithel. Grobes Mosaik.

Zu Nr. 14. Spalte 20 und 22: Es überwiegen makrofollikuläre Bläschen, die einesteils Kolloid enthalten, andererseits so hochgradige und verästelte Polsterbildungen aufweisen, daß man sie mit demselben Recht der cylindroepithelial-papillären Form zuweisen könnte (entsprechend *Wegelin*, Abb. 53). Das Kolloid hat sich meist in einer Hälfte oder einem Drittel des Bläschens zusammengezogen, während der Rest leer ist, was wohl eine Fixationsfolge ist.

Zu Nr. 13. Spalte 22: Das kubische bis zylindrische Epithel zeigt an vielen Stellen Rieskerne, deren Volumen dem zwei- bis sechsfachen der normalen Kerne entsprechen dürfte. In einem Bezirk häufen sich diese Kernatypen so, daß das Bild einem unreifen Gewächs gleicht, doch ist die Bläschenform auch hier stets regelmäßig und die Membrana propria gut erhalten, ferner stets Kolloid vorhanden. Epithel der glattwandigen Bläschen vielfach hochkubisch bis zylindrisch.

Zu Nr. 20. Spalte 22: Überwiegend cylindroepithelial-papilläre Formen, grobes Mosaik.

Zu Nr. 23. Spalte 20 bis 22. Das histologische Bild der beiden ausgeschnittenen Lappen zeigte überall Cylinderepithel als Bläschenauskleidung, in der überwiegenden Mehrzahl der Bläschen typisch papilläre Fältelung der ganzen Wand, in der Minderheit mehr in Form örtlicher Wanderhebungen, aber auch im glatteren Bläschentheil stets Cylinderepithel. Die Mehrzahl der Bläschen ist mit dünn aussehendem Kolloid

gefüllt, wozu auch der Färbungsausfall (Spalte 23 und 24) im großen ganzen paßt. Ferner finden sich Herde von zahlreichen atypischen riesenkernigen Epithelzellen ohne deutliche Anordnung zu Bläschen am Rande entzündlicher Veränderungen (Granulationsgewebe und Schwielen). Ganz spärliche Lymphocytenhäufchen.

Zu Nr. 25. Spalte 22: Kleine, sehr kolloidarme Bläschen, mittelhohes Epithel, überwiegend glattwandig, Bläschenform eiförmig oder kreisrund, nur selten buchtig („polymorph“).

Zu Nr. 26. Spalte 19: Sog. fetale Schläuche mit kaum angedeuteter Lichtung, Ödem des Zwischengewebes in einem Knoten. In der normalen „Schale“ des Knotens makrofollikuläres Schilddrüsengewebe.

Zu Nr. 31. Spalte 6 und 12: Dies ist einer der Fälle, bei dem Pulsbeschleunigung und Schweiß ausreichend durch die Beengung der Luftröhre infolge der Schilddrüsenvergrößerung erklärt werden könnten. Will man aber diese Anzeichen als beginnende Thyreotoxikose deuten, so ist das grob klinisch nicht zu entscheiden, sondern nur mit besonderen physiologischen Verfahren.

Zu Nr. 38. Spalte 20: Einige wenige, aber sehr große Polster. In den glattwandigen Bläschen vielfach eine Seite der Wand mit kubischem, die andere mit zylindrischem Epithel versehen.

Zu Nr. 39. Spalte 20: In der sonst durchweg glattwandig makrofollikulären Schilddrüse ein sehr großes Bläschen mit einer Papille, die in ihrem Stroma sekundäre Bläschen enthält (entsprechend *Wegelin*, Abb. 53).

Zu Nr. 40. Spalte 23: Mit der Malloryfärbung ließen sich in verschiedenen Präparaten große Unterschiede erzeugen, von starkem Überwiegen des Rot (10 : 1) bis zu etwa gleichen Mengen von Rot und Blau (1 : 1). Dabei war in allen diesen Präparaten das Bindegewebe blau und wenigstens einiges Kolloid sowie die Kerne rot.

Zu Nr. 47. Spalte 19, 21 und 22: Der übersandte Knoten zeigt teils das Bild der wuchernden Struma von *Langhans* (vgl. *Wegelin*, Abb. 74), teils „fetale Schläuche“ teils reife Bläschen. In den „fetalen“ Gebieten Mallory-rotes, Kraus-violettes Kolloid, soweit Lichtungen vorhanden sind.

IV. Ergebnisse.

Zur Beurteilung unserer Ergebnisse wiederholen wir nochmals unsere ursprüngliche Frage: Besteht zwischen dem histologischen Bilde der operativ oder durch Sektion gewonnenen Schilddrüse und den unmittelbar vor der Gewinnung des anatomischen Präparates ermittelten klinischen Merkmalen des Hyperthyreoidismus eine erkennbare Beziehung?

Diese Frage muß aber aufgespalten werden, je nachdem man die Möglichkeit einer schnellen, d. h. in wenigen Tagen oder Wochen erfolgenden Umwandlung durch Jodbehandlung mit in die Überlegung einsetzt oder aber daraus fortläßt. Da wir diese Umwandlung noch nicht für völlig erwiesen halten, wie bereits aus unserer Wiedergabe der fremden Veröffentlichungen zu ersehen war, so wollen wir zunächst einmal die Umwandlungsfrage ausschalten, sie in einer zweiten Erörterung nachher aber folgen lassen.

Beziehung zwischen klinischen Merkmalen und Bläschenform (ohne Berücksichtigung kurzfristiger Umwandlungen).

Beginnen wir mit der Frage, ob die cylindroepithelial-papilläre kolloidarme Form an bestimmte klinische Zustände gebunden ist, so

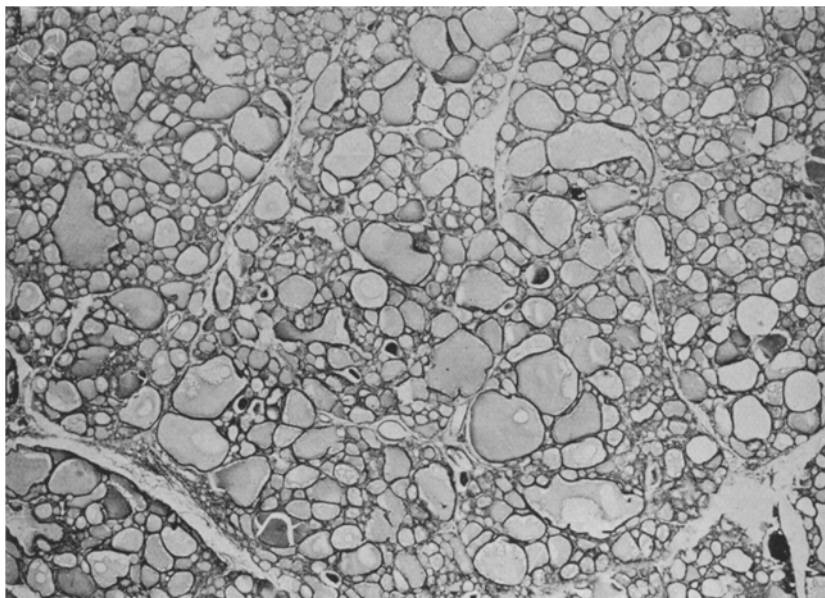


Abb. 1. Fall 2 der Tabelle 5. Klinisch: Vollbasedow mit Glotzaugen, durch Jodvorbehandlung gebessert. Histol.: Makrofollikulär, ganz spärliche cylindroepitheliale Polster. Kolloid etwas dünn. — Hämalaun-Eosin, Vergröß. 20fach.

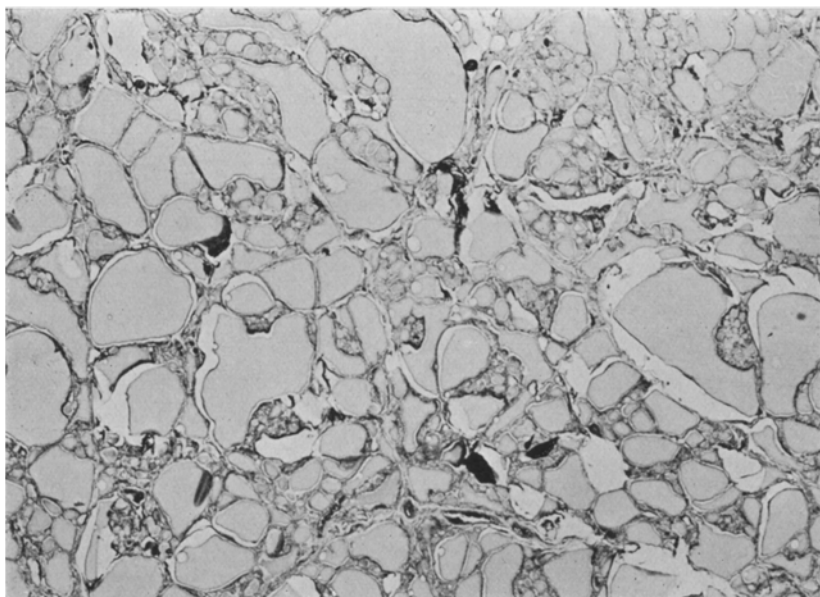


Abb. 2. Fall 42 der Tabelle 5. Klinisch: Kropf ohne hyperthyreotische Zeichen. Histol.: Cylindroepitheliale Polster viel stärker als in Abb. 1. Kolloid jedoch gleichmäßiger und dicker. — Hämalaun-Eosin. Vergr. 20fach.

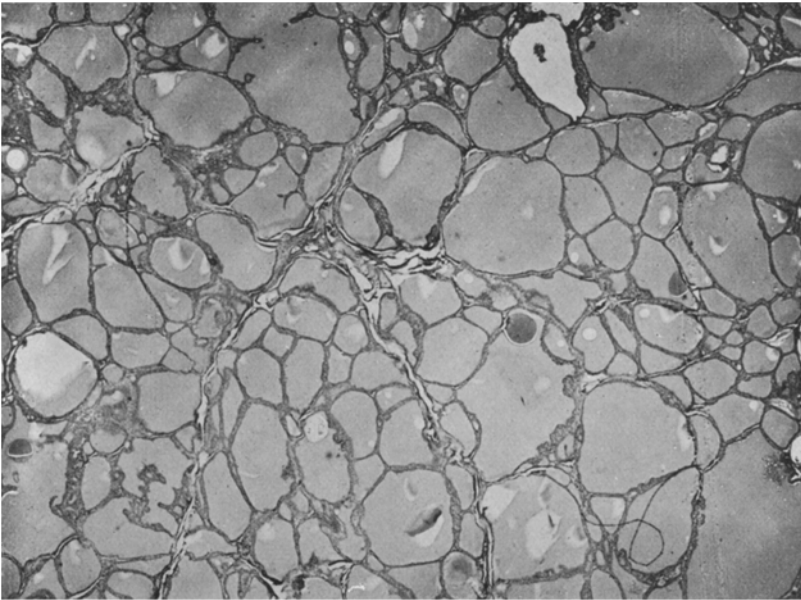


Abb. 3. Fall 9b der Tabelle 5. Klinisch: Vollbasedow mit Glotzaugen, weder durch die erste Operation noch durch Jodvorbehandlung gebessert. Histol.: Makrofollikulär mit nicht sehr starken Polstern. Kolloid wechselnd. — Hämalaun-Eosin, Vergr. 20fach.

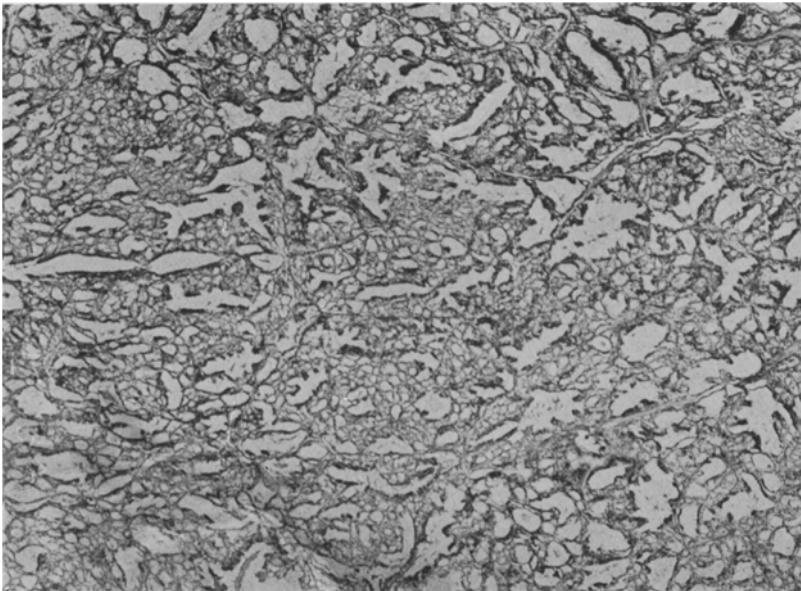


Abb. 4. Fall 34 der Tabelle 5. Klinisch: Nach erster Operation „geheilte“ Basedow, Tod bei zweiter Kropfoperation. Histol.: Cylindroepithelial-papillär, ohne Kolloid. — Hämalaun-Eosin, Vergr. 20fach.

sehen wir, daß in unserer Tabelle nur 4 Fälle diese histologische Form völlig rein (Nr. 19, 22, 35) oder fast völlig rein (Nr. 23) aufweisen. Der erste Fall (Nr. 19) ist klinisch voll ausgeprägt. In dem zweiten Fall (Nr. 22) sind keine Glotzaugen vorhanden, sonst aber alle Merkmale. Der dritte Fall (Nr. 23) bot nur ein mittelstarkes klinisches Bild dar: Die Pulsbeschleunigung war nie über 110 Schläge gestiegen, es bestand nur Glanzaugen und geringe seelische Erregbarkeit, der Grundumsatz war mäßig erhöht (+ 34,1%), Händezittern lag nicht vor, stark ausgeprägt war nur die Gewichtsabnahme. Obendrein hatte sich der Zustand durch die Behandlung noch weiter gebessert. Trotzdem fand sich ein histologisches Bild, wie es bisher angeblich nur bei den *schweren* Fällen bekannt war. Noch auffallender ist aber der vierte Fall (Nr. 35). Er hatte früher einen ausgeprägten Basedow und war (nach Operation) klinisch so gut wie völlig geheilt: Puls und Grundumsatz normal, Glotzaugen, Händezittern, Schwitzen noch angedeutet, nur seelische Erregbarkeit noch deutlich; er kam jetzt lediglich wegen der örtlichen Kropfbeschwerden zur erneuten Operation, starb aber dabei. Das histologische Bild der Schilddrüse war überraschend, denn eine rein cylindroepithelial-papilläre Schilddrüse ohne gleichzeitiges offensichtliches Bestehen von klinischem Hyperthyreoidismus war, wie gesagt, bisher niemals beschrieben worden. Wollte man die Koppelung zwischen histologischem Bilde und klinischem Befund unter allen Umständen retten, so müßte man hier einen Basedow annehmen, der unter gewöhnlichen Bedingungen nicht in die Erscheinung trat, infolge der Operation aber mit tödlicher Wirkung „dekompensierte“. Derartige Fälle werden von *J. Bauer* als „Resthyperthyreose mit plötzlichem Rückfall“ bezeichnet, doch bringt *Bauer* über die histologischen Befunde solcher Fälle keine Angaben.

Fragen wir jetzt umgekehrt, ob es voll ausgeprägte klinische Fälle gibt, die das Bild der reinen makrofollikulären kolloidreichen Struma zeigen, also weder mit eingesprengten Inseln cylindroepithelial-papillärer Art, noch mit nennenswerten cylindroepithelial-papillären Erhebungen an irgendwelchen Stellen der Bläschenwand (*Sandersonsche* Polster), so ist das für zwei Fälle der Tabelle zu bejahen, nämlich Nr. 11 und 16, die beide u. a. hohen Grundumsatz und Glotzaugen aufwiesen. Derartige Fälle finden sich in der nach *Hellwigs* Zahlen von uns angefertigten Tabelle 1 bemerkenswerterweise nicht. Rechnen wir als — zur Zeit der Operation — ausgeprägte klinische Hyperthyreosen die Fälle 1—25, so finden wir unter diesen neben den 3 rein cylindroepithelial-papillären Fällen (Nr. 19, 22, 23) noch 5 mit starken cylindroepithelial-papillären Anteilen (Nr. 4, 5, 7, 14, 20), 9 mit recht geringen derartigen Anteilen (Nr. 3, 8, 13, 15, 17, 18, 21, 24, 25) und 8 ganz ohne solche (Nr. 1, 2, 6, 9, 10, 11, 12, 16). Keineswegs steht das Vorhandensein oder der Grad der cylindroepithelial-papillären Bildungen in irgendwelchem Verhältnis zur Zahl oder Stärke der in Spalte 6—14 aufgeführten klinischen Merkmale.

Unter den zur Zeit der Operation nicht sicher hyperthyreotischen und den ganz symptomlosen Fällen (Nr. 26—47) ist mit Ausnahme des bereits besprochenen Falles Nr. 35 keiner, der rein cylindroepithelial-papilläre Formen zeigt.

Makrofollikuläre kolloidhaltige Formen mit starken *Sandersonschen* Polstern (++) oder (+++) zeigen unter den Fällen Nr. 1—25 insgesamt 12 (Nr. 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9b, 10, 12, 14, 18, 20); bei 5 von diesen Fällen (Nr. 1, 6, 9b, 10, 12) fehlen cylindroepithelial-papilläre kolloidarme Inseln, so daß die *Sandersonschen* Polster hier die stärksten vorhandenen Veränderungen darstellen. Unter den nicht hyperthyreotischen Fällen zeigen aber auch 3 (Nr. 27, 34, 43) starke Polster (++). Schwächere Grade von Polsterbildung (+) finden sich andererseits auch bei Fällen mit klinisch voll ausgeprägtem Hyperthyreoidismus (z. B. Nr. 2 und 9a) als einzige vorhandene Veränderung.

Eine scharfe Trennung zwischen den hyperthyreotischen Fällen mit Glotzaugen und ohne Glotzaugen nach histologischen Befunden gestattet unsere Tabelle nicht. Denn wir haben bei einer rein cylindroepithelial-papillären Schilddrüse (Nr. 22), sowie bei zwei Schilddrüsen mit cylindroepithelial-papillären Inseln (Nr. 21 und 24) keine Glotzaugen; bei den rein cylindroepithelial-papillären Schilddrüsen Nr. 23 und 35 war Glotzauge bzw. Glotzauge nur angedeutet. Andererseits haben zwei Fälle mit Glotzaugen glattwandig-makrofollikuläre kolloidhaltige Bläschen (Nr. 11 und 16). Wir kommen also zu einer Bestätigung des auf Seite 407 wiedergegebenen Ergebnisses von *C. A. Hellwig*, ja, unsere Fälle Nr. 11 und 16 gehen noch über die *Hellwigschen* Beweisstücke hinaus.

Beziehung der Kolloidfärbungen zur „Art des Kolloides“.

In der Regel gehört, wie allgemein bekannt ist und durch unsere Tabelle 4 anerkannt wird, zu den polymorphen cylindroepithelial-papillären Bläschen Fädigkeit oder völliges Fehlen des Kolloides, während die glattwandig-kuboepithelialen Bläschen mit dickem glasigem Kolloid gefüllt zu sein pflegen. So leicht diese beiden äußersten Fälle — zum Teil schon makroskopisch — zu unterscheiden sind, so schwierig ist in Grenzfällen die abgestufte Beurteilung des Kolloids. Stellt doch schon der Begriff des Kolloids ein Gemisch aus Konsistenz und optischer Beschaffenheit dar. *Wail* hat, wie bereits erwähnt, gegen die Färbung nach *Kraus* den Einwand erhoben, daß andere Fixation, Scharten des Messers, ungleiche Schnittdicke, sowie Sprünge im Kolloid zu unberechenbaren Abweichungen von den gewünschten Färbungsergebnissen führten; aus diesem Grunde sei die Färbung nach *Kraus* als unzuverlässig abzulehnen. Wir möchten dazu in Übereinstimmung mit *E. J. Kraus* folgendes bemerken: Alle die Einwände von *Wail* gelten für jede histologische Färbung, wenn auch mehr oder weniger stark. Deshalb haben wir oben

die *Kraus*-Färbung dann als gelungen bezeichnet, wenn die Kerne blau und das kollagene Bindegewebe rosa gefärbt waren. Als unzuverlässig für die Beurteilung des Kolloids können wir sie schon deswegen nicht bezeichnen, weil sie bei der großen Mehrzahl unserer Schilddrüsen den auf S. 410 genannten gesetzmäßigen Parallelismus zur Malloryfärbung zeigte. Der Parallelismus erstreckt sich sogar bis auf die Sprungränder des Kolloids. Wenn z. B. das Kolloid eines Bläschens nach *Kraus* blau oder violett und nach *Mallory* rot ist, so erscheinen die Sprungränder nach *Kraus* rosa und nach *Mallory* blau. Auch die natürlichen Ränder einer Kolloidmasse zeigen manchmal andere Farben als das Innere; das gleiche ist bei tangential angeschnittenen Kolloidmassen der Fall, ferner bei dem Inhalt sehr kleiner Bläschen, schließlich finden sich oft mehrere Farben in einem Bläschen. Aber auch hierbei entspricht fast immer Mallory-Blau dem Kraus-Rosa und umgekehrt.

Was die Deutung dieser Kolloidfärbungen betrifft, so hatte *Kraus* ausdrücklich betont, daß keine spezifische Kolloidreaktion vorläge, vielmehr auch andere Eiweißstoffe dieselbe Reaktion gäben. Die gleiche Anschauung äußerte *Hueck* bezüglich der Mallory-Färbung. Wir wandten an dem gallertigen Inhalt von Eierstocks- und Nieren-Cysten die Kraus- und Mallory-Färbung an und erhielten oft dieselben Mehrfach-Färbungen des Cysteninhaltes wie beim Schilddrüsenkolloid. Auch hier entsprach Mallory-Rot dem Kraus-Blau- oder Violett und umgekehrt¹.

Alles dies spricht gegen chemische Verschiedenheiten des Kolloids als Ursache der verschiedenen Färbbarkeit. Die bloße Schnittdicke ist ebenfalls keine Erklärung. Denn wir fanden durch Messung mit der Mikrometerschraube, daß z. B. Nierencystengallerten von gleicher Dicke (15 μ) in ein und demselben Schnitt teils blau, teils rot nach *Mallory* (nach *Kraus* entsprechend umgekehrt) gefärbt waren. *Troëll* hat, wie oben erwähnt, seine ursprüngliche chemische Theorie aufgegeben und in seiner Arbeit mit *Josephsohn* Unterschiede der Wasserstoffionenkonzentration als Ursache zu finden geglaubt. Uns erscheinen die mitgeteilten Zahlen als nicht eindeutig genug.

Wir halten für das wahrscheinlichste, daß Unterschiede in der *Konzentration* des Kolloides die Ursache der verschiedenen Färbbarkeit sind. Denn erstens sind die Ränder der künstlichen Sprünge im Kolloid durch nichts anderes von dem übrigen Kolloid unterschieden als durch Schrumpfung, d. h. stärkere Konzentrierung; und zweitens färbt sich der Inhalt der cylindroepithelial-papillären Bläschen, dessen Düninflüssigkeit aus seiner mehr fädigen als gallertigen Beschaffenheit geschlossen werden kann, nach *Kraus* rosa bzw. nach *Mallory* blau.

¹ Damit entfallen übrigens die Erörterungen von *Morgen* über das Kolloid der *Struma ovarii*: aus der Buntfärbung nach *Kraus* hatte er nämlich geglaubt, eine weitere Stütze für die Schilddrüsennatur seiner Ovarialcysten ableiten zu können.

Wenn also lediglich Unterschiede der Konzentration die Ursache der Farbunterschiede sind, dann bieten allerdings die Färbungen nach *Kraus* und *Mallory* keinen tieferen Einblick in die Beschaffenheit des Kolloides, als man ihn schon durch Hämalaun-Eosinfärbung haben kann. Anders ausgedrückt: Wir sind über die Kenntnisse des Jahres 1896, wo man bereits dickes und dünnflüssiges Kolloid unterschied, in diesem Punkte nicht hinausgekommen.

Jedoch sind die Färbungen nach *Kraus* und *Mallory* in bezug auf Anschaulichkeit und Möglichkeit der Buchung den Hämalaun-Eosin- oder van Gieson-Färbungen überlegen. Ferner kommt ihnen eine „diagnostische“ Bedeutung zu, wie die Spalten 23 und 24 der Tabelle zeigen.

Beziehungen der Kolloidfärbungen zum klinischen Bilde (ohne Berücksichtigung kurzfristiger Umwandlungen).

Bei den Fällen 26—47 herrscht fast ausnahmslos die dem dickeren Kolloid zukommende Rotfärbung nach *Mallory* und Blau- oder Violett-färbung nach *Kraus* vor, während bei den Fällen 1—25 die für dünneres Kolloid kennzeichnende Blaufärbung nach *Mallory* und Rosafärbung nach *Kraus* weitaus überwiegt. Als Ausnahmen sind, wofern man nur den *gleichsinnigen* Ausfall der Kraus- und Mallory-Färbung zugrundelegt, in der Gruppe 26—47 besonders Nr. 42 in dem zweiten Schilddrüsenstück zu nennen, vielleicht auch Nr. 31 im ersten Stück, dagegen in der Gruppe 1—25 Nr. 6 in beiden Schilddrüsenstücken, Nr. 9a im zweiten Schilddrüsenstück, Nr. 18 im ersten Stück, ferner Nr. 21 und 24.

Suchen wir nach einer Beziehung zum klinischen Bilde, so sehen wir also eher einmal bei einem stark hyperthyreotischen Fall dickes Kolloid als bei einem schwach oder gar nicht hyperthyreotischen Fall dünnes Kolloid. Doch wird auch diese Regel von dem merkwürdigen Fall 35 durchbrochen, der ja trotz des fast „geheilten“ Hyperthyreoidismus dünnflüssiges bzw. fehlendes Kolloid zeigt, so daß unsere Färbungen gar nicht abgelesen werden können.

Troëll hatte, wie erwähnt, gesagt, daß die Abweichungen der Mallory-Färbung vom Parallelismus zum klinischen Bilde nicht größer seien als die zwischen Bläschenform und klinischem Bilde. Wir möchten sogar sagen, daß die Übereinstimmung der Kolloidbeschaffenheit mit dem klinischen Bilde eher besser ist. Was die Beziehung zwischen Kolloidbeschaffenheit und Bläschenform betrifft, so ist das dicke Kolloid im allgemeinen an die kuboepithelial-glattwandigen Bläschen gebunden, das dünnere an die makrofollikuläre Form mit *Sandersonschen* Polstern oder an die rein cylindroepithelial-papillären Bläschen, sofern sie überhaupt Kolloid enthalten. Eine bemerkenswerte Ausnahme hiervon stellt Nr. 16 dar: trotz kuboepithelialer Bläschen ohne nennenswerte *Sandersonsche* Polster ist das Kolloid dünn und dementsprechend überwiegend nach *Mallory* blau, nach *Kraus* rot gefärbt. In diesem stark hyperthyreotischen Fall

paßt also nicht die Bläschenform, wohl aber das Kolloid zum klinischen Bild. Ebenso zeigen unter den 3 klinisch nicht hyperthyreotischen Fällen mit wider Erwarten starken *Sandersonschen* Polstern 2 Fälle (Nr. 34 und 43) trotzdem das zum klinischen Bilde passende dicke Kolloid.

Unter diesen Umständen wird man in Grenzfällen die Kolloidfärbung zur Entscheidung heranziehen. Wenn z. B. in dem klinisch unvollständig untersuchten Fall 27 die Frage ist, ob die starke Pulsbeschleunigung als hyperthyreotisch zu deuten sei, so wird man auf Grund der starken *Sandersonschen* Polster *allein* sich nicht hierfür entscheiden können, weil die Fälle 34 und 43 entgegenstehen; in Anbetracht des teilweise dünnflüssigen Kolloids wird man aber schon eher dafür stimmen. Ähnlich steht es mit dem Fall 31.

Tatsächlich ist also die diagnostische Brauchbarkeit der Kolloidfärbungen beachtenswert, obwohl sie keine Aufschlüsse über die Natur der Kolloidarten geben.

Die Frage der Veränderlichkeit des Schilddrüsenbildes.

Für die Auswertung unserer Tabelle hinsichtlich dieser Frage wollen wir zunächst annehmen, daß die Fälle, von denen wir keine Jodvorbehandlung wissen, auch tatsächlich eine solche nicht erhalten haben. Dann sind also unter den zur Zeit der Operation deutlich hyperthyreotischen Fällen (Nr. 1—25) als jodbehandelt Nr. 1—14, als nicht vorbehandelt Nr. 15—25 zu bezeichnen. Man sieht nun das Vorhandensein cylindroepithelial-papillärer Gebiete bei allen nicht vorbehandelten Fällen außer Nr. 16, jedoch nur in der Hälfte der 14 vorbehandelten Fälle. Dazu kommt noch, daß die 3 Fälle mit völlig oder fast völlig cylindroepithelial-papillärer Form (++++) in Spalte 22) ausschließlich der nicht vorbehandelten Gruppe angehören.

Folgen wir jetzt der Vorstellung, daß die Jodvorbehandlung einerseits das klinische Bild bessern, andererseits histologisch die cylindroepithelial-papilläre kolloidarme Form in eine makrofollikuläre-kuboepitheliale kolloidreiche Form umwandeln soll, so träfe die histologische Beeinflussung für 7 Fälle zu, falls man völliges Verschwinden der cylindroepithelial-papillären Anteile fordert. Da sich hier ferner im Vergleich zur unvorbehandelten Gruppe die kolloidhaltige makrofollikulär-kuboepitheliale Form mit *Sandersonschen* Polstern (Spalte 20) häuft, so könnte hierin das Ergebnis der Umwandlung erblickt werden. Die klinischen Merkmale waren bei den vorbehandelten 14 Fällen 10mal gebessert und 1 mal verschlimmert. Bei den sonst gebesserten war 1 mal ein Größerwerden der Schilddrüse verzeichnet (Nr. 10). Unter den klinisch gebesserten sind entgegen der Erwartung auch solche mit Bestehenbleiben cylindroepithelial-papillärer Anteile. Unter den nicht gebesserten Fällen fallen Nr. 6 und 9b auf, bei denen trotzdem keine cylindroepithelial-papillären Herde zu finden sind.

Wir kommen nun zu dem wichtigen (mittelschweren) Fall 23, bei dem von den Herren Prof. *Zondek* und Dr. *Bier* zur Nachprüfung der Umwandlungstheorie durch Jod jede Jodvorbehandlung fortgelassen wurde. Statt dessen bestand die Vorbereitung zur Operation in siebenwöchiger Bettruhe mit Verabreichung von Brom, Kalk und Arsen. Die hierdurch erzielte Besserung des klinischen Bildes war eine erhebliche (Spalte 17), nur der Grundumsatz ($+ 34,1\%$) blieb unverändert. Der histologische Befund (Abb. 5, vgl. Anmerkung zur Tabelle) wäre im

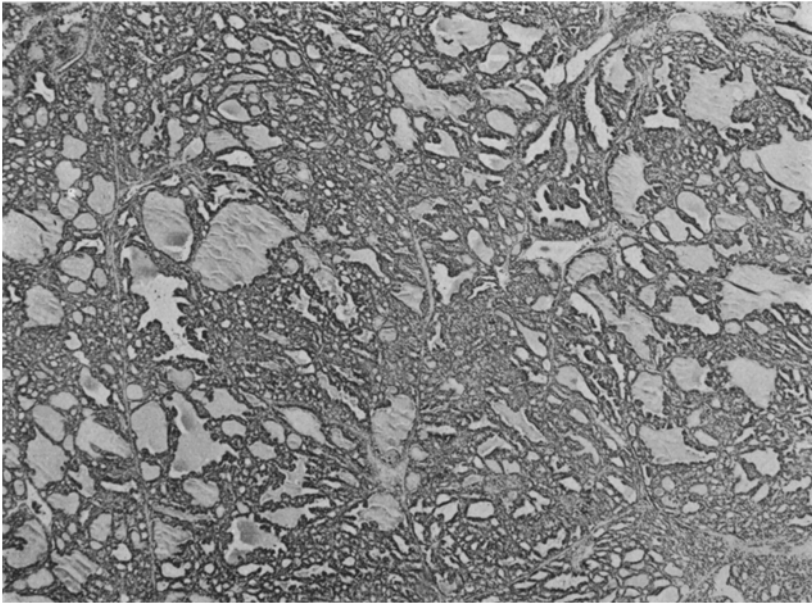


Abb. 5. Fall 23 der Tabelle 5. Klinisch: Mittelschwerer Basedow, durch innere Behandlung (ohne Jod) gebessert. Histol.: Rein cylindroepithelial-papilläre Bläschen, Kolloid jedoch viel dicker als sonst bei dieser Form. — Hämalaun-Eosin, Vergr. 20fach.

Sinne der Umwandlungstheorie so zu denken, daß eine kolloidfreie cylindroepithelial-papilläre Struma anscheinend Ansätze zeigt, sich in eine makrofollikulär-kolloidhaltige Struma umzuwandeln, wobei die Speicherung von Kolloid schon weiter fortgeschritten wäre als die nur eben angedeutete Rückbildung der Papillen. Es dürfte zu weit führen, diese Verschiedenheiten der histologischen Umwandlung nun wieder einzeln mit den gebesserten klinischen Merkmalen einerseits und dem unveränderten Grundumsatz andererseits in Beziehung zu setzen. Immerhin besteht eine auffallende Ähnlichkeit zu dem (jodvorbehandelten) Fall 17 von *Schürer-Waldheim* und *Windholz*, der ebenfalls ein cylindroepithelial-papilläres Bild darbot und eine erhebliche Besserung der Puls-

beschleunigung und Glotzaugen, aber nur eine geringe des Grundumsatzes (von $+64,1\%$ auf $+45\%$) zeigte.

Der Vergleich zwischen unseren Fällen mit und ohne Jodvorbehandlung spricht also nicht in dem Maße wie die Fälle von *Troëll*, sowie von *Schürer-Waldheim* und *Windholz* für die Beeinflussung durch Jod, aber auch nicht in dem Maße wie die Fälle von *Hellwig* gegen die Beeinflussung. Danach kann *unsere* Beobachtungsreihe weder als Stütze noch als Widerlegung der Umwandlungstheorie durch Jod gelten. Darüber hinaus ist aber die ganze Umwandlungstheorie, ja schon die Fragestellung, mit einer großen Zahl *versteckter Voraussetzungen* belastet, die im folgenden bloßgelegt werden sollen.

In der Übersicht über das Schrifttum wurde gezeigt, daß Jahrzehnte hindurch als typischer Befund bei *Basedowscher* Krankheit die völlig oder teilweise cylindroepithelial-papilläre kolloidarme Beschaffenheit der Schilddrüse galt, und daß das Fehlen dieser Veränderung als Ausnahme von dieser Regel bekannt war, daß aber in den Veröffentlichungen der letzten Jahre sich dies Zahlenverhältnis völlig verschoben hat.

In den neueren Veröffentlichungen bildet den regelmäßigsten Befund bei Basedowfällen verschiedener Schwere die *kolloidhaltige* makrofollikuläre Struma mit *Sandersonschen* Polstern, also das Bild, das früher (*Hellwig* 1922) den leichten Hyperthyreosen entsprechen sollte. Dieser veränderte Befund liegt gleichmäßig in Nordamerika, Schweden, Österreich und Deutschland vor. Über Rußland haben wir Angaben von *H. J. Arndt*, nach denen ebenfalls die sogenannte proliferierende Form der Kolloidstruma den typischen Befund der Basedowkranken bildet, während rein cylindroepithelial-papilläre Formen eine Ausnahme seien.

Da nun die genannte Änderung der zahlenmäßigen Schilddrüsenbefunde bei Basedowkranken mit der Einführung der Jodbehandlung vor der Operation zeitlich zusammenfällt, so ist der Schluß gezogen worden, daß die Jodvorbehandlung die kolloidarmen cylindroepithelial-papillären Schilddrüsen in kolloidreiche makrofollikulär-kuboepitheliale umwandelt, in denen — nach *Rienhoff* — die *Sandersonschen* Polster als „Reste der Proliferation“ noch erkennbar sind. Dem steht aber die Möglichkeit gegenüber, daß diese beiden Dinge zufällig zeitlich zusammenfallen, so wie die Einführung des *Behringschen* Serums mit einem Absinken der epidemiologischen Diphtheriekurve zusammenfiel. Oder es besteht zwar ein mittelbarer Zusammenhang, aber nicht in Gestalt einer einfachen Umwandlung *durch* die Jodbehandlung. So wäre es denkbar, daß in der pathologisch-physiologischen Kette, die zum Endbilde „*Basedowsche* Krankheit“ führt, in früheren Jahren die Schilddrüsenveränderung eines der ersten und wichtigsten Glieder bildete, während sie neuerdings ein späteres und veränderlicheres Glied darstellen könnte. Folgt man z. B. der Theorie von *J. Bauer* von der Beteiligung des Nervensystems *und* der Schilddrüse an der *Basedowschen*

Krankheit, so könnte ja in den letzten Jahren der Anteil des Nervensystems zugenommen haben¹. Bezüglich der Beobachtungen über primären und sekundären Basedow sowie über die Rolle der Erfolgsorgane und des vegetativen und des zentralen Nervensystems sei auf die Bücher von *H. Zondek* und *J. Bauer* hingewiesen.

Als den verhältnismäßig sichersten Beweis für die Umwandlung der Schilddrüse durch Jod hatten wir nun die Probeausschneidung vor der Behandlung und Operation bezeichnet. Doch zeigten die auf diesem Verfahren beruhenden Veröffentlichungen mannigfaltige Unklarheiten der Buchung. In sachlicher Hinsicht erwies sich der Einfluß der Probeausschneidung *allein* (ohne Jodgabe) als noch ungeklärt.

Für den *statistischen* Vergleich zwischen jodbehandelten und nicht vorbehandelten Basedowfällen aus den gleichen Jahren hatten wir in unserer eigenen Beobachtungsreihe die *Annahme* zugrunde gelegt, daß länger zurückliegende Jodbehandlungen auch stets zu unserer Kenntnis gekommen wären. In Wirklichkeit ist es aber fast unmöglich auszuscheiden, daß die Kranken vor der Krankenhausaufnahme irgendeinmal Jod erhalten haben, besonders da Jod innerlich bei allen möglichen Krankheiten gegeben, ja sogar von Laien als Vorbeugungsmittel gegen Arteriosklerose genommen wird. Die Kropfländer mit durchgeführter Jodvorbeugung scheiden natürlich völlig aus. Aber selbst wenn man von dieser Unsicherheit der Vorgeschichten absieht, ergibt sich noch eine andere Schwierigkeit. Wir hatten oben auseinandergesetzt, daß mit zeitlichen Veränderungen von Krankheitsbildern durchaus zu rechnen ist. Es ist also für unsere Frage nicht angängig, die Schilddrüsen der letzten Jahre mit denen früherer Jahre zu vergleichen, wie das z. B. *Troëll* tut.

Wir haben vergeblich versucht, außer unserer Reihe noch andere Gruppen von *jetzigen* Basedowkranken zu ermitteln, bei denen die Jodvorbehandlung noch nicht eingeführt ist. Die Vergleichsreihen von *Rienhoff*, sowie von *Troëll* beziehen sich auf *verschiedene* Zeitabschnitte; bei *Hellwig* fehlt eine Angabe hierüber. In den bereits erwähnten russischen Basedowfällen von *H. J. Arndt* glaubten wir zunächst unvorbehandelte Fälle erblicken zu dürfen. Doch erhielten wir auf unsere Anfrage von Herrn Prof. *W. Lewit*, Direktor der chirurgischen Hospitalklinik der 2. Universität Moskau, die briefliche Auskunft, daß seit 1925 auch dort bei allen Basedowkranken — mithin auch bei den Herrn *Arndt* zur Verfügung gestellten Schilddrüsen — eine Jodkur nach *Plummer* der Operation voraufging.

¹ Mit zeitlichen Veränderungen der endokrinen Beziehungen ist aus mancherlei Gründen zu rechnen. Zeitliche Abänderungen der *Hypophyse* bzw. des „Komplexes Keimdrüse-Vorderlappen“ vermutet z. B. *Lichtwitz* (Kongress für innere Medizin 1930) als Ursache für das stärkere Längenwachstum, das in den letzten 20 Jahren in Deutschland bemerkbar sei.

Es besteht also einerseits die Möglichkeit, daß das Schilddrüsenbild bei Basedowkranken sich im Laufe der Jahre „spontan“, d. h. aus unbekannten Gründen geändert hat, andererseits liegt wegen des zeitlichen Zusammenfallens mit der Jodvorbehandlung die Möglichkeit vor, daß das Jod die Ursache der histologischen Veränderung ist. Wir haben demnach eine Gleichung mit 2 Unbekannten vor uns, deren statistische Lösung nur durch *heutige* Vergleichsreihen von Basedowfällen ohne Jodvorbehandlung ermöglicht werden könnte. Der erste Fall einer solchen neuen Reihe wäre unser Fall 23.

Durch Beschaffung derartiger Vergleichsreihen würde sogar der berechtigte Einwand von *Troëll* abgeschwächt werden, man dürfe bei der Umwandlungsfrage nicht voraussetzen, daß jeder unvorbehandelte Basedowkranke eine cylindroepithelial-papilläre kolloidfreie Schilddrüse hat.

Histologische Voraussetzungen allgemeiner Art.

Schließlich sind noch die vielfach recht zweifelhaften histologischen Grundlagen zu erörtern, auf denen die Schilddrüsenpathologie und im besonderen die Theorie von der Umwandlung durch Jodbehandlung ruht: die angeblichen Zeichen der Wucherung („Proliferation“) und vermehrten Tätigkeit des Epithels.

Wenn mit einer — sogar in wenigen Tagen möglichen — Umwandlung von cylindroepithelial-papillären kolloidarmen Bläschen in solche mit glatter Wand, kubischem Epithel und reichlichem Kolloid gerechnet wird, so bestünde diese Umwandlung also in Speicherung des Kolloids und Verstreichen der Papillen. Bei derartiger Beweglichkeit des Schilddrüsenbaues könnte aber mit demselben Recht das cylindroepithelial-papilläre Bild durch bloße Fältelung der Wand infolge des Kolloidschwundes erklärt werden, ohne daß man Wachstumsvorgänge heranzuziehen brauchte. Überdies ist die Auffassung der Papillenbildung als einer „Wucherungserscheinung“ unbewiesen, da weder in dem Cylinderepithel der völlig papillären Bläschen, noch in dem der *Sandersonschen* Polster — als den angeblichen Frühstadien — Mitosen zu finden sind. Die mehrwertigen Kerne, die in den *Sandersonschen* Polstern gelegentlich vorliegen, können nicht als Beweis einer Zellvermehrung gelten. Das „Übergangsbild“ der makrofollikulär-kuboepithelialen Kolloidstruma mit *Sandersonschen* Polstern kann also entstehungsgeschichtlich auch als Faltenschwund durch Kolloidspeicherung gelesen werden.

Wenn man ferner in dem papillären Cylinderepithel gleichzeitig den Ausdruck von gesteigerter Absonderungstätigkeit und von Wucherungsvorgängen erblickt hat, so steht das nicht im Einklang mit unseren sonstigen Kenntnissen aus der normalen und pathologischen Biologie. *E. Uhlenhuth* vergleicht bei seinen Untersuchungen über die Salamanderschilddrüse die *Funktionsphase*, die eine Entleerung des Sekretes zeigt, mit der Basedowstruma des Menschen. Er trennt aber hiervon die

Entwicklungsphase und setzt diese wegen der Speicherung des Sekretes in Parallele zur Kolloidstruma des Menschen.

Das Hochwerden niedrigen Drüsenepithels ist überhaupt kein Anhaltspunkt für gesteigerte Tätigkeit. Man denke an die Lungenalveolen in atelektatischen Gebieten, deren vorher ganz flaches Epithel nun nach Aufhören ihrer Atmungstätigkeit hochkubisch bis zylindrisch wird. Ebenso kann die drüsenartige Umwandlung des flachen Glomerulusepithels bei der produktiven epithelialen Glomerulonephritis gewiß nicht als Ausdruck gesteigerter Leistung gelten, da eine verminderte oder ganz aufgehobene Harnabsonderung mit ihr verbunden ist!

Wenn wir von den Beobachtungen über die Granula der Drüsenzellen und von dem Nachweis gespeicherter Stoffe in Zellen absehen, müssen wir ganz allgemein feststellen, daß ein Ausdruck von Leistungssteigerungen im histologischen Aufbau der Organe in keinem einzigen Beispiele bekannt ist. Allerdings wird recht häufig die Vermehrung der kennzeichnenden Organzellen schon als Leistungssteigerung gerechnet, z. B. beim Knochenmark, was eben unseres Erachtens nicht angeht.

Da sich eine Leistungssteigerung der Basedowschilddrüse aus dem histologischen Bilde nicht beweisen läßt, kann man verstehen, daß gerade pathologische Anatomen vielfach zur Annahme eines *Dysthyreoidismus*, also der Bildung eines fehlerhaften Sekretes, neigen.

„Struma basedowificata“.

Bei der Aufdeckung der histologischen Voraussetzungen erweist sich auch die beliebte Bezeichnung „Struma basedowificata“ als bedenklich. Gleichzeitiges Bestehen makrofollikulär-kolloidhaltiger Gebiete und cylindroepithelial-papillärer kolloidarmer Herde in einer Schilddrüse wurde bisher als Kolloidstruma gedeutet, in der sich cylindroepithelial-papilläre Herde entwickeln, und heißt Struma basedowificata. Dieses Bild kann aber auch dadurch zustande kommen, daß — sei es durch Jodbehandlung oder aus anderen Gründen — die cylindroepithelial-papilläre Schilddrüse eines Basedowkranken sich in der Richtung der makrofollikulären Kolloidstruma umzuwandeln begonnen hat, was dann als „Basedow strumificatus“ zu bezeichnen wäre. Man kann eben einer Schilddrüse die Richtung der Umwandlungsvorgänge nicht ansehen. Daher vermochte *Merke* (wie auf S. 406 erwähnt) die von ihm angenommene „Umwandlung“ cylindroepithelial-papillärer Strumen in Kolloidstrumen nicht von dem Bilde der „Struma basedowificata“ zu unterscheiden! Aber auch der klinische Verlauf bietet keine sicheren Hinweise. Denn gerade wenn man mit der Veränderlichkeit rechnet, brauchen, wie *Rienhoff* und *Troëll* betonen, die Schwankungen im klinischen Verlauf und die des histologischen Bildes nicht genau miteinander Schritt zu halten. Man denke an die *Bauersche* Lehre vom Resthyperthyreoidismus und die entsprechende Deutung unseres Falles 35.

Die Bezeichnung „Struma basedowificata“ muß also auf den rein klinischen Tatbestand beschränkt bleiben, daß jemand zuerst einen Kropf gehabt hat und später Basedowerscheinungen bekam — eine *histologische Diagnose* ist es aber nicht. Auch ist ein klinisch-histologischer Parallelismus nicht zu erwarten, wie der Vergleich zwischen Dauer der Schilddrüsenvergrößerung und Dauer der hyperthyreotischen Erscheinungen zeigt (unsere Tabelle, Spalte 4 und 5).

Die Beurteilung der geweblichen Mengenverhältnisse.

Andere Schwierigkeiten des morphologischen Verfahrens lassen sich zum Teil beheben. So hat zwar *Benda* gegen die histologische Beurteilung von Operationsschilddrüsen den Einwand erhoben, daß man über die stehengebliebenen Lappen oder Lappenteile ja nichts aussagen könne. In unserem Fall 9a und 9b wurde jedoch durch die beiden Operationen (in etwa 1 Jahr Abstand) die Schilddrüse so gut wie völlig entfernt, und es ergab sich sowohl makroskopisch als mikroskopisch beide Male und in allen Gebieten das gleiche Bild, nur daß in dem zweiten Lappen die papillären Erhebungen in den sonst kuboepithelial-kolloidgefüllten Bläschen etwas zahlreicher waren.

Ein weiterer Einwand besteht darin, daß die histologische Beschaffenheit in verschiedenen Bezirken eines und desselben Lappens sehr wechselt. Wir haben, wie wohl die meisten Untersucher, bei makroskopisch wechselndem Aussehen entsprechend mehr Stücke mikroskopisch verarbeitet. Durch Untersuchung mehrerer Blöcke oder durch Großschnitte steigt die Zuverlässigkeit; ihr höchster Grad wäre aber zu erreichen durch *vollständige* histologische Aufarbeitung der ganzen verfügbaren Schilddrüsengebiete und durch Messung und zahlenmäßige Buchung ihrer verschiedenen Anteile nach dem Vorbilde, das *Hammar* bei der Untersuchung des Thymus geliefert hat.

Derartige Untersuchungen wären bei der Schilddrüse allerdings kaum durchführbar, da es sich nicht wie beim Thymus nur um die Menge scharf voneinander getrennter Gewebsarten handeln würde, sondern auch um die Messung der Epithelhöhen und dann wieder um die Menge hohen und niedrigen Epithels. Nur das Kolloid bietet Möglichkeiten der zahlenmäßigen Erfassung. Die nach *Mallory* und *Kraus* verschieden färbbaren Kolloidarten braucht man bezüglich ihres Mengenverhältnisses nicht nur in der Weise zu *schätzen*, wie es in unserer Tabelle 5 geschehen ist, sondern man könnte ihren Quotienten durch planimetrische Flächenmessung Schnitt für Schnitt bestimmen, da ja unsere Färbungen verhältnismäßig scharf ausfallen. Bei der großen Schilddrüse des Menschen würde aber die Planimetrierung sehr zahlreicher Schnitte nötig sein — eine ungeheure Arbeit, die unsere Kräfte überstieg. Bei den kleinen Schilddrüsen der Versuchstiere läßt sich diese Aufgabe jedoch durchaus lösen, da unter Umständen schon wenige Ganzschnitte ein

hinreichendes Bild von der Zusammensetzung der Schilddrüse bieten. Derartige Messungen sind an Hundeschilddrüsen in unserem Institut neuerdings ausgeführt worden und scheinen sich gut zu bewähren.

Versuch einer Auswertung der laufenden Sektionsfälle.

Um ein Urteil darüber zu gewinnen, wie weit Schilddrüsen mit cylindroepithelial-papillären Bildungen auch ohne hyperthyreotische Erscheinungen vorkommen, versuchten wir, uns von den klinisch unter

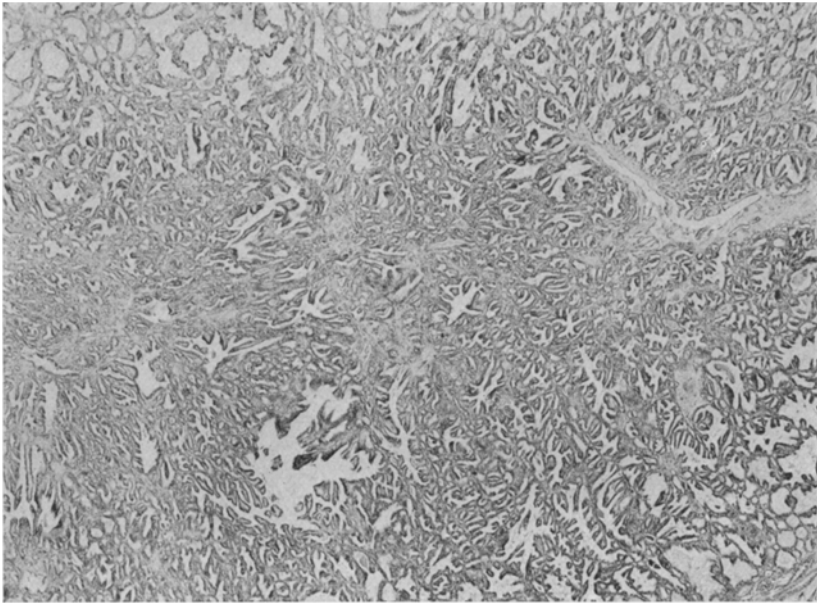


Abb. 6. Ein Fall aus dem laufenden Sektionsmaterial (S. N. 28/1928). Fettsucht, Altersschwäche. Histol.: Ein Knoten mit cylindroepithelial-papillären Bläschen, ohne Kolloid (außerdem Thyreoiditis). — Hämalaun-Eosin, Vergr. 20fach.

„Schilddrüsen Gesichtspunkten“ ausgewählten Fällen unabhängig zu machen und laufende Sektionsfälle auf cylindroepithelial-papilläre Bildungen zu untersuchen. In der Tat fanden wir unter 20 laufenden Sektionen von Erwachsenen (überwiegend Frauen) einmal einen großen cylindroepithelial-papillären kolloidfreen Herd (außerdem noch granulierende und narbige Veränderungen im Zwischengewebe) und einmal eine makrofollikuläre Kolloidstruma mit *Sandersonschen* Polstern in geringer Zahl, aber mit starker Ausbildung der einzelnen Polster. Es handelte sich in dem ersten Falle (S. N. 28/1928) um eine 73jährige Frau mit den klinischen Angaben „Altersschwäche, Herzschwäche“ und dem pathologisch-anatomischen Hauptbefund „Kranzschlagaderverhärtung, Pneumonie, Fettsucht“. Wie unsere Abb. 6 zeigt, entspricht der Herd völlig

dem Bilde, das früher als typisch für Basedow galt. Der Fall mit *Sandersons*chen Polstern betraf eine 41jährige fettstüchtige Frau, die an Erysipel und Sepsis starb (S. N. 606/1927). Ferner fand sich in einigen Fällen Kolloid von abnormem färberischen Verhalten (nach *Mallory* blau, nach *Kraus* rosa). Nach diesen Proben mußte die Untersuchung einer größeren laufenden Reihe lohnend erscheinen. Als wir aber versuchten, bei den laufenden Sektionsfällen nachträglich aus den Krankheitsgeschichten zu entnehmen, ob Zeichen von Hyperthyreoidismus festzustellen oder auszuschließen waren, stellte sich dies als unmöglich und somit die Fortsetzung laufender Untersuchungen als zwecklos heraus. Die Erscheinungen nämlich, die bei einem unter „Schilddrüsengesichtspunkten“ betrachteten Falle wenn auch nicht als Zeichen eines Vollbasedow, so doch sicher als hyperthyreotisch gelten würden, wie Pulsbeschleunigung, Erhöhung der Körperwärme, Schwitzen, Gewichtsabnahme, seelische Erregbarkeit, gehören zum Bilde der meisten Infektionskrankheiten und finden sich — wenigstens teilweise — auch bei vielen sonstigen Krankheiten, sofern sie zum Tode führen. Die klinischen Schilddrüsenerkrankungen sind nun zwar über Monate oder Jahre beobachtet und dadurch von vornherein gegen Infektionsfälle usw. mit ähnlichen Merkmalen abgegrenzt: diese Voraussetzungen fehlen aber bei laufenden Sektionsfällen. Schon wenn eine andere schwere Krankheit neben der *Basedows*chen besteht, treten diese Schwierigkeiten auf. So war es auch bei 3 von uns sezierten Fällen von *Basedows*cher Krankheit mit gleichzeitigem Bestehen eines anderen Leidens (Magenkarzinom, Thrombose, Diphtherie) nicht möglich, zu entscheiden, auf welche der beiden Krankheiten einige Erscheinungen zurückzuführen waren. Diese Fälle konnten daher nicht in unserer Tabelle 5 aufgeführt werden. Es hätte nach alledem nicht einmal Zweck, etwa bei allen Krankenhausinsassen laufend Grundumsatz usw. zu bestimmen, um beim etwaigen Tode die Schilddrüsenbefunde mit den klinischen Erscheinungen in Beziehung setzen zu können.

Schlußbemerkungen.

Damit haben wir alle Verfahren erschöpft, die zur Nachprüfung der Beziehungen zwischen Schilddrüsenmorphologie und *Basedows*cher Krankheit in Betracht kommen. So sehr nun alles dafür spricht, daß *irgendwelche* Verknüpfungen zwischen dem cylindroepithelial-papillären kolloidarmen Zustande der Schilddrüse und den hyper- oder dysthyreotischen Erscheinungen bestehen, so kann nach unseren Feststellungen doch nicht entfernt von einer Gesetzmäßigkeit dieser Verknüpfung die Rede sein. Vor allem ist aber die *Art* des Zusammenhanges noch ebenso unbekannt wie vor 35 Jahren.

Offenbar ist das „*Basedows*syndrom“, wie es *H. Zondek* neuerdings

nennt, doch zu vielgestaltig und durch zuviel verschiedenartige Reaktionsketten mit der Schilddrüse verknüpft, als daß unmittelbare und darum streng gesetzmäßige Beziehungen zwischen dem histologischen Schilddrüsenbilde und den klinisch-funktionellen Erscheinungen erwartet werden dürfen.

Undurchsichtige und zusammengesetzte Erscheinungsgruppen, wie das wechselnde Strukturbild der Schilddrüse einerseits, die Stoffwechsel-, Kreislaufs-, Nerven- und Seelenstörungen des Basedowkranken andererseits in Beziehung zu setzen, wird kaum gelingen. Erst müssen zahlreiche *Teilfragen* gelöst werden. Es wird z. B. angegeben, daß durch Jodbehandlung außer der histologischen Umwandlung der Schilddrüse noch ein Nachlassen des Gefäßschwirrens und eine Verringerung des Blutgehaltes eintritt. Zu untersuchen wäre nun, ob sogleich Absonderung dickeren Kolloids nebst Prallwerden der Bläschen erfolgt und hierdurch erst die Blutstrombahn zusammengedrückt wird (wie *Merke* meint), oder ob umgekehrt als erstes eine verminderte Durchströmung eintritt, die dann eine veränderte Absonderung von Kolloid zur Folge hat. Diese und ähnliche scharf umschriebene Teilfragen werden allerdings nicht mit den bisher angewandten mittelbaren Verfahren zu lösen sein, sondern nur durch unmittelbare Lebendbeobachtungen an der Schilddrüse, wie sie neuerdings durch das Fluoreszenzverfahren von *Ellinger* und *Hirt* ermöglicht sind.

Zusammenfassung.

1. Vielgestaltigkeit der Schilddrüsenbläschen („Polymorphie“), Cylinderepithel und dünnes Kolloid scheinen in früheren Jahrzehnten einen ziemlich regelmäßigen Befund bei *Basedowscher* Krankheit gebildet zu haben.

2. Seit einigen Jahren — und zwar ungefähr seit Einführung der Jodvorbehandlung — ist jedoch der regelmäßigste Befund bei *Basedowscher* Krankheit die makrofollikuläre Kolloidstruma mit nur begrenzten cylindroepithelial-papillären Erhebungen der Bläschenwand („*Sandersonsche* Polster“).

3. Die Menge des Cylinderepithels steht in keinem gesetzmäßigen Verhältnis zur Schwere der klinischen Erscheinungen: fast ganz glattwandige kuboepitheliale Bläschen sind gelegentlich bei schwersten Basedowfällen zu finden; starke Polster können bei „atoxischen“ Fällen vorkommen; schließlich sahen wir auch rein cylindroepithelial-papilläre Schilddrüsen trotz weitgehender klinischer Besserung.

4. Einen besseren Parallelismus fanden wir zwischen dem klinischen Bilde und der Kolloidfärbbarkeit.

5. Eine gute Buchung der Kolloidbefunde wird besonders durch vergleichende Anwendung der Färbungen nach *Mallory* und *Kraus* ermöglicht, ein Einblick in die Natur des Kolloids aber dadurch nicht gewonnen.

6. Eine gewisse Beeinflußbarkeit des Schilddrüsenbildes durch Jodgaben ist wahrscheinlich, und zwar mehr bezüglich des Kolloids als bezüglich des Epithels. Doch ist die vielfach behauptete Umwandlung rein cylindroepithelial-papillärer, kolloidfreier Schilddrüsen in makrofollikulär - kuboepitheliale Kolloidstrumen durch Jodbehandlung aus den Statistiken nicht zu beweisen. Auch die Versuche, den Beweis durch Probeausschnitten zu erbringen, sind bis jetzt lückenhaft.

7. Zur Fortsetzung der Schilddrüsenforschung ist nötig: durchsichtige Buchung der histologischen und klinischen Befunde, Ersatz der histologischen „Übergangsbilder“ durch Lebendbeobachtung, Bearbeitung möglichst einfacher Teilfragen.

Schrifttum.

- Arndt, H. J.*: Geographisch-pathologische Untersuchungen zum Kropfproblem in Rußland. Verh. dtsh. path. Ges. **1929**, 97. — *Aschoff, Ludwig*: Über das Kropfproblem, besonders den Pubertätskropf in Baden. Vorträge über Pathologie. Jena 1925. — Zur Anatomie des Kropfes. I. Internationale Kropfkonzferenz. Bern 1927. *Bauer, Julius*: Innere Sekretion. Berlin und Wien 1927. — *Benda*: Aussprache. Berl. med. Ges. 1. Febr. **1928**. — *Borchardt, M.*: Aussprache. Berl. med. Ges. 1. Febr. **1928**. — *Breitner, B.*: Problemstellung beim Morbus Basedow. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **35** (1922). — Strumendiagnostik. Arch. klin. Chir. **128**, 1–2 (1924). — Die Lehre von den Erkrankungen der Schilddrüse im Lichte ihrer Widersprüche. Acta chir. Skand. (Stockh.) **57** (1924). — Die Erkrankungen der Schilddrüse. Wien 1928. — *Brissaud u. Rénaut*: Corps thyroïde et maladie de Basedow. Semaine méd. **1895**, 326, No 39. — *Bürkle-de la Camp*: Einteilung der strumösen Erkrankungen der Schilddrüse von pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten aus unter Berücksichtigung ihrer klinischen Erscheinungen. Arch. klin. Chir. **130** (1924). — *Czepai, K. u. St. Sümegi*: Jod-Röntgen-Therapie des Morbus Basedow. Endokrinol. **3**, 192 (1929). — *Ellinger, Philipp und August Hirt*: Mikroskopische Untersuchungen an lebenden Organen. I. Mitt. Methodik. Ztschr. f. Anat. u. Entwickl. **90**, 791, (1929). — *Farner, E.*: Beiträge zur pathologischen Anatomie des Morbus Basedow mit besonderer Berücksichtigung der Struma. Virchows Arch. **143** (1896). — *Fischer, Walther*: Angef. nach *H. Hueck*. — *Gierke, E. v.*: *Aschoff*, Spezielle pathologische Anatomie. S. 1046, Aufl. 4, 1919. — *Gold u. Orator*: Zur Morphologie und Klinik der Jugendstruma. Wien. klin. Wschr. **14** (1924). — Über die Jugendstruma. Virchows Arch. **252** (1924). — *Greenfield, W. S.*: Some diseases of the thyroid gland. Brit. med. J. **1893**, 1260. — *Haemig*: Anatomische Untersuchungen über Morbus Basedowii. Arch. klin. Chir. **55** (1897). — *Hammar*: Die Menschenthymus in Gesundheit u. Krankheit, Leipzig 1926 u. 1929. — *Hellwig, C. A.*: Die Hyperthyreosen leichteren Grades. Beitr. klin. Chir. **125**, 75 (1922). — Morphological changes in exophthalmic goiter following the use of Lugols Solution. Surg. etc. August 1928, 173. — Form und Funktion des nord-amerikanischen Kropfes. Arch. klin. Chir. **154** (1929). — *Hoche, Otto*: Tierversuche zum Basedowproblem. Dtsch. Z. Chir. **215**, 14 (1929). — *Holst, J., G. Lunde, K. Closs, O. Chr. Pedersen*: Über den inneren Jodstoffwechsel bei primären Thyreotoxikosen (Primär-Basedow). Klin. Wschr. **1928**, 2287. — *Hueck, Hermann*: Zur Frage des Parallelismus zwischen klinischem und histologischem Bild der Struma. Arch. klin. Chir. **130** (1924). — *Jones, A. P.*: The value of Mallorys connective tissue stain for the demonstration of variation on thyroid colloid. J. exper. Med. **17**, 547 (1913). — *Kaufmann, E.*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie.

7. u. 8. Aufl. 1922. — *Klose, Lampé u. Liesegang*: Die Basedowsche Krankheit. Beitr. klin. Chir. **77** (1912). — *Kocher, A.*: Die Basedowsche Krankheit. Spezielle Pathologie und Therapie. Herausg. *Kraus u. Brugsch* **1**, Berlin u. Wien 1919. — *Kraus, E. J.*: Das Kolloid der Schilddrüse und Hypophyse des Menschen. Virchows Arch. **218** (1914). — Erwiderung auf die Arbeit von *S. Wail* „Über die Sekretion der Schilddrüse“. Virchows Arch. **244**, 299 (1923). — *Lichtwitz, L.*, Hypophysäre Symtome und Hypophysenkrankheiten. 42. Kongr. d. Dtsch. Ges. f. inn. med. (Klin. Wochschr. 1930, 907) — *Lubarsch, O.*: Über die Schilddrüsenveränderungen bei Morbus Basedowi. Verh. Vers. dtsch. Naturforscher u. Ärzte. **2**, 7. Lübeck 1895. — *Lübeck, O.*: Beiträge zur Kenntnis der Schilddrüse. Virchows Arch. **167**, 490 (1902). — *Mc Callum, W. G.*: Textbook of Pathology. 2. Aufl. Philadelphia u. London 1922. — *Marchand, F.*: Verh. Vers. dtsch. Naturforscher u. Ärzte. **2**, 7. Lübeck 1895. — *Marine u. Lenhart*: Effects of the administration or withholding of jodin containing compounds in normal, colloid or actively hyperplastic thyroids of dogs. Arch. int. Med. **4** (1909). — *Mayer, Edmund*: Aussprache. Berl. med. Ges. 1. Febr. 1928. Med. Klin. **1928**, 313. — Die Histologie der Schilddrüse bei klinischem Hyperthyreoidismus. Berl. Ges. path. Anat. 30. Mai 1929. Klin. Wschr. **1929**, 1426. — *Merke, F.*: Über die histologischen Veränderungen und die Jodspeicherung in Basedowschilddrüsen nach großen Jodgaben. Beitr. klin. Chir. **140**, 375 (1927). — *Morgen, M.*: Über Struma thyroidea ovarii papillaris und die Fragen der Funktion der ovariellen Schilddrüsenstrumen. Virchows Arch. **249** (1924). — *Neunweiler*: Zum Verhalten des Schilddrüsenkolloids bei verschiedenen Funktionsstörungen der Schilddrüse. Zbl. Path. **2**, 6—7 (1925). — *Oswald, A.*: Dysfunktion in der Endokrinologie. Münch. med. Wschr. **1928**, Nr 45. — *Plummer*: The clinical and pathologic relationships of hyperplastic and nonhyperplastic goiter. J. amer. med. Assoc. **61** u. **146** (1913). — *DeQuervain, F.*: Rück- und Ausblicke in der Schilddrüsenpathologie. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **39** (1926). — *Ricker, G.*: Pathologie als Naturwissenschaft. S. 366. Berlin: Julius Springer 1924. — *Rienhoff, W. F.*: Involutional or regressive changes in the thyroid gland in cases of exophthalmic goiter. Arch. Surg. **13**, 391 (1926). — *Sanderson-Damberg, Elisabeth*: Die Schilddrüsen vom 15.—25. Lebensjahre. Frankf. Z. Path. **6** (1911). — *Sauer, H.*: Zur Frage der histologischen Veränderungen der Schilddrüsenenerkrankungen unter Berücksichtigung des klinischen Bildes. Virchows Arch. **254**, 354 (1925). — *Schürer-Waldheim, F. u. F. Windholz*: Klinische und morphologische Untersuchungen über die ante- und postoperative Jodbehandlung bei Morbus Basedowi. Dtsch. Z. Chir. **207**, 111 (1928). — *Simmonds*: Über die anatomischen Befunde bei Morbus Basedowi. Dtsch. med. Wschr. **1911**, Nr 47. — *Sternberg-Ribbert*, Lehrb. d. allg. Path. u. path. Anat., Leipzig 1928. — *Stoehr, Ph. jun.*: Die mikroskopische Anatomie des vegetativen Nervensystems. Berlin: Julius Springer 1928. — *Tendeloo*: Allgemeine Pathologie. 1. Aufl. Berlin 1919. — *Troëll, A.*: Über den Bau der Struma mit besonderer Berücksichtigung des Morbus Basedowi. Arch. klin. Chir. **124** (1923). — Über die Azocarmin-Mallory-Färbung von Strumen. Arch. klin. Chir. **146** (1927). — Zur Morphologie der lugolbehandelten Basedowstruma. Arch. klin. Chir. **155**, 614 (1929). — *Troëll, A. u. B. Josephsohn*: Über die Wasserstoffionenkonzentration in Strumaoperationspräparaten. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **40**, 4 (1927/28). — *Uhlenhuth, E.*: Die Morphologie und Physiologie der Salamanderschilddrüse. Roux' Arch. **109**, Nr 5, 611 (1927). — *Wegelin, C.*: Die Schilddrüse. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie von *Henke-Lubarsch*. Bd. 8. 1926. — *Wail, S.*: Über die Sekretion der Schilddrüse. Virchows Arch. **240** (1922). — *Zondek, Hermann*: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. 2. Aufl. Berlin 1926. — Praktische und theoretische Fragen aus der Lehre der inneren Sekretion. Berl. med. Ges. 1. 2. 28. — Der Aufbau des Basedowsyndroms. Dtsch. med. Wschr. **1929**, 344 u. 385.