

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin [Direktor: Prof. R. Rössle].)

# Über die Veränderungen der Leber bei der Basedowschen Krankheit und ihre Bedeutung für die Entstehung anderer Organsklerosen.

Von  
**R. Rössle.**

Mit 12 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 15. Oktober 1933.)

Die folgende Arbeit hat eine doppelte Absicht: 1. Auf das Vorkommen eigentümlicher Veränderungen der Leber bei der Basedowschen Krankheit aufmerksam zu machen und ihre Bewertung für die Frage der Thyreotoxikose und ihre Rolle bei dem Tod durch diese Krankheit zu erörtern. 2. Ihre allgemeine Bedeutung für das Verständnis gewisser Gewebsuntergänge und der sie begleitenden Organsklerosen klarzulegen.

Ich verfolge diese Leberveränderungen schon mehr als 20 Jahre und habe mich immer gewundert, daß sie der Kenntnisnahme durch die Fachgenossen noch nicht unterbreitet worden sind<sup>1</sup>. Wahrscheinlich röhrt die bisherige Unkenntnis der Veränderungen daher, daß sie häufig nicht auffällig und selbst bei stärkerer Ausprägung mit ähnlichen, aber zum Teil wesensverschiedenen Befunden zu verwechseln sind und verwechselt wurden, nämlich einerseits mit Stauungsatrophien und mit Cirrhose.

Das Schrifttum über die Leberveränderungen bei Morbus Basedowi ist im ganzen spärlich. Sieht man von kasuistischen Mitteilungen über Zusammentreffen von Basedow mit Cirrhose und gelber Leberatrophie ab, welche Vorkommnisse mehr als merkwürdige Zufälle, nicht als gesetzmäßiger Art, angesprochen wurden (s. unten), so gibt es aus der neueren Zeit nur eine systematische Untersuchung von Warthin und Weller.

Weller beschreibt das verhältnismäßig häufige Vorkommen einer „interlobulären chronischen parenchymatösen Hepatitis“ bei Basedowscher Krankheit; in 44 Fällen solcher fand er sie 38mal, darunter 22mal

<sup>1</sup> Ein Vortrag von mir über diesen Gegenstand war für die 27. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft vorbereitet gewesen und ist dann in den Verhandlungen der 2. Kropfkonferenz in Bern (August 1933) erschienen. Es sei auf den ebendort erschienenen Bericht von Joh. Holst über die pathologische Anatomie der extrathyreoïden Organe bei der Basedowschen Krankheit verwiesen.

ausgeprägt. Er verzeichnet außerdem Pigmentatrophien und akute Parenchymarturungen in Form von Verfettung und trüber Schwellung als nicht eigentümliche Leberbefunde. Es ist verwunderlich, daß er bei der großen Zahl seiner Fälle die eigentümlichsten Veränderungen nicht zu Gesicht bekommen hat. In der Tat beschreibt er nur jene nicht seltenen schwachen Formen einer „Cirrhose“, die sich — entgegen seiner Meinung — in nichts von einer gewöhnlichen solchen unterscheiden. *Wellers* Abbildungen zeigen allerdings auch Veränderungen, die meines Erachtens ganz anders zu deuten sind (s. unten).

In Wirklichkeit handelt es sich um etwas ganz Eigenartiges und meines Erachtens für die Auffassung der *Basedowschen* Krankheit als Ganzes sowohl wie für die Lehre von den „nichtentzündlichen“ Bindegewebswucherungen grundsätzlich Wichtiges.

Was das Vorkommen der als häufig angesehenen *Blutstauungen in der Leber bei Basedow-Krankheit* anbelangt, so ist es selbstverständlich nicht zu leugnen, aber angesichts der bei ihr mit Unrecht überschätzten Herzinsuffizienz ist man zu dieser Annahme offenbar allzu sehr geneigt gewesen; in Wirklichkeit handelt es sich großenteils, wie ich zu zeigen hoffe, um andersartige, nicht kardial bedingte Hyperämien. Die *Lebercirrhose* wird in der Tat, zusammen mit *Basedow-Krankheit*, nicht so ganz selten angetroffen, aus Gründen, auf die auch erst später einzugehen sein wird. Dieses Zusammentreffen ist als solches auch im Schrifttum, meist nebenbei, erwähnt (*Askanazy, Weller, Sattler, Marine und Lenhart u. a.*). Ich verfüge selbst über mehrere Fälle. Es soll auf sie erst weiter unten bei Besprechung der Ausgangsstadien der thyreotoxischen Leberveränderungen eingegangen werden (vgl. S. 24).

Von sonstigen krankhaften Befunden an der Leber ist bei der *Basedowschen* Krankheit wenig bekannt; sie erscheint im Rahmen des Gesamtbildes der Krankheit ungebührlich vernachlässigt; dies ist auch angesichts der neuerdings von klinischer Seite betonten Beziehungen dieses Organs zur Thyreotoxikose nicht mehr am Platze. Von dieser Erkenntnis aus wird auch das gelegentliche *Zusammentreffen von akuter gelber Leberatrophie und Basedow-Krankheit* nicht mehr als ein rein zufälliges erscheinen. Deshalb habe ich in die Reihe der folgenden typischen Beobachtungen verwandte Fälle (S. 20) aufgenommen. Als mehr kasuistische Mitteilung bringen *Kerr* und *Rusk* einen solchen Fall.

Mann mit Hyperthyreose, Hyperplasie der Schilddrüse mit „Strumitis“, Herz- und Thymushypertrophie; akute gelbe Leberatrophie mit Ikterus; chronische Cholezystitis; Abmagerung, Lebergewicht 1290 g.

Hierher gehört wahrscheinlich auch die folgende Beobachtung von *Lewellys F. Barker*: 64jährige Frau, im Koma eingeliefert; Kropf, Exophthalmus, Tachykardie, Gewichtsabnahme; die Schilddrüsenschwellung seit vielen Jahren. Jetzt hatte eine Röntgenbestrahlung der Schilddrüse stattgefunden. Rascher Tod. Kleine Leber mit Nekroseherden und Stauungsblutüberfüllung.

Unter der Bezeichnung „*Morbus Basedowii mit subakuter Leberatrophie*“ beschrieben 1923 *Raab* und *Terplan* einen Fall bei einer 29jährigen Frau. Die dort

gegebene Beschreibung der Leberveränderungen stimmt nach dem eigenen Urteil der Verfasser nicht ganz mit dem typischen Bilde der „genuine Atrophie“ überein, wohl aber in entscheidenden Zügen mit meinen weiter unten wiedergegebenen Befunden. Die Leber wog 1160 g.

*Kerr* und *Rusk* machen gelegentlich ihrer Veröffentlichung die Bemerkung, daß ein gewisser Grad von Gelbsucht gelegentlich „in den letzten Stadien“ der Thyreotoxikose zu beobachten sei, vermögen aber keine Erklärung hierfür zu geben. Die erste Bemerkung über ihr Vorkommen findet sich vielleicht bei *Eder* (1906). Wo sonst noch der im ganzen seltene Ikterus bei Morbus Basedowi beobachtet wurde, ist er als Folge agonaler Herzschwäche angesehen worden (*Chvostek*, *Mouriquaud* und *Bouchut*). *Chvostek* gibt (nach *Assmann*) an, daß diesem Ikterus kein pathologisch-anatomischer Befund entspreche. *Assmann* selbst hat kürzlich die Gelbsucht bei Morbus Basedowi genauer erörtert und unterscheidet dabei 4 Vorkommnisse:

1. Ikterus als zufällige Komplikation.
2. Ikterus als Folge von Leberblutstauung [er berichtet von 2 Fällen mit fraglicher Hepatose (Verfettung)].
3. Als Folge von Intoxikation durch Hyperthyreoidismus (wir kommen auf diese Frage weiter unten zurück).
4. Ikterus als Zeichen gleichzeitiger (seltener) Lebercirrhose. (NB. unter Umständen auch thyreotoxischer Entstehung.)

Dieser Darstellung *Assmanns* und seinem erneuten Hinweis auf faßbare sonstige Störungen der Leberfunktion kann nur zugestimmt werden. Nach *Zondeck* sterben Basedowkranke mit Gelbsucht oft im Koma und unter cholämischen Erscheinungen. Nach *R. Schmidt* weist die bei Morbus Basedowi sehr häufige und oft hochgradige Gelaktosurie auf eine funktionelle Schädigung der Leber hin; die Leber stelle dann einen Locus minoris resistantiae dar, an dem verschiedenartige Noxen leichter angriffen; er erwähnt einen Fall bei einem 24jährigen Mann mit Basedow-Krankheit und Mitralstenose, bei dem auf Salyrganbehandlung starker Ikterus auftrat, anscheinend unter der Summation der genannten 3 Leberbelastungen. *Youmans* und *Warfield* finden in der Hälfte der Fälle von Thyreotoxikose mit Hilfe der klinischen Leberproben eine Leberschwäche.

Wir werden die pathologisch-physiologische Seite dieser Frage nochmals erörtern, wenn es sich darum handeln wird, die pathologisch-anatomischen Befunde mit den klinischen und experimentellen Beobachtungen zu vergleichen und wenden uns nun zu der

#### *Beschreibung der Befunde.*

Die Erfahrungen sind an einer größeren Reihe von Fällen gesammelt, von denen 30 einer genaueren Untersuchung unterzogen wurden. Wie schon erwähnt, bietet die Leber für die Betrachtung mit unbewaffnetem

Auge oft nicht viel Besonderes. Die auffälligsten makroskopischen Veränderungen bestehen in einer oft auf den Rand der Lappen beschränkten Runzelung und in feinstreifiger Furchung der Oberfläche. Nur in Ausnahmefällen überziehen die Unebenheiten die ganze Leber. Da die Leber dabei klein und eher zäh — aber nicht hart — ist, wird eine entzündliche, d. h. cirrhotische Leberschrumpfung vorgetäuscht; aber schon die einfache Betrachtung der Schnittfläche ergibt meist, daß eine solche nicht vorliegen kann: Man sieht meist keinen ausgesprochenen Umbau, keine falschen Läppchenbildungen und insbesondere keine Bindegewebszüge im Innern der Leber. Die Veränderung beschränkt sich oft auf



Abb. 1. Herdförmige thyreotoxische Leberatrophien. Man sieht streifenförmig eingesunkene, an Stauungsschwund erinnernde Ausfälle des Parenchyms, eine Zunahme der Untergangszonen gegen die äußere Leberkapsel.

die subkapsulären Zonen und erscheint hier als streifiger Verödungsbezirk mit Verlust der Leberzeichnung, selten als durchgehende Äderung der Schnittflächen mit eingesunkenen bläulichroten Streifen (Abb. 1). Gelbsucht pflegt zu fehlen, an der Farbe der Leber ist überhaupt meist nicht viel auszusetzen, außer daß sie oft dunkelbraunrot ist.

Was das *Gewicht der Lebern bei Morbus Basedowi* anlangt, so ergeben Durchschnittszahlen mehr als Einzelfälle eine klare Vorstellung von dem Ausmaß an Einbuße von Lebergewebe. In 30 Fällen, die cirrhotischen Fälle nicht mit eingerechnet, betrug das durchschnittliche Gewicht der Leber 1230 g (statt rund 1500 g) bei einem Durchschnittsgewicht des Körpers von 50 kg. Dabei muß berücksichtigt werden, daß es sich einerseits um viele jugendliche Personen ohne Altersatrophien, andererseits allerdings auch häufig um stark abgemagerte Menschen handelte. Wenn man aber bedenkt, daß nicht wenige Fälle darunter sind, wo das

Lebergewicht unter 1000 g gesunken war, indem Zahlen von 870, 885, 930, 990 g beobachtet wurden und ein starkes Mißverhältnis zum Körpergewicht (910 g zu 60,5 kg, 1100 g zu 62 kg) bestand, so bekommt man doch den entschiedenen Eindruck einer quantitativ faßbaren Ahepatie, besonders wenn dazu noch die mikroskopischen Befunde ausgedehnter, nicht mehr vollwertiger Leberbezirke kommen. Zu beachten wäre noch bei der Einschätzung der Organgewichte, daß einer oft auffälligen und verbreiteten Anämie sehr starke Hyperämien (s. unten) gegenüberstehen.

Die Veränderungen der Leber bei der Basedow-Krankheit scheinen von der geographischen Lage des Ortes und von der Behandlungsart der Krankheit unabhängig zu sein, da ich sie seit mehr als 20 Jahren und an verschiedenen Orten (Jena, Basel, Berlin) beobachtet habe. Bevor ich versuche, den Gründen ihres Auftretens im Einzelfall näher zu kommen, seien die mikroskopischen Befunde wiedergegeben. Um Wiederholungen möglichst zu vermeiden, werden nur einzelne typische Fälle herausgegriffen, so daß man sich schon, unabhängig von meiner eigenen, nachher zu vertretenden Auffassung über den Zusammenhang und die Bedeutung der Veränderungen, ein Bild von ihrer wechselnden Beschaffenheit, ihrer wechselnden Ausdehnung und ihrem wechselnden Alter machen kann.

### *1. Gruppe: Fälle mit alten Veränderungen.*

S.-Nr. 667/1927. 21jährige Arbeiterin. *Klinische Diagnose.* Basedowsche Erkrankung. Tod 2 Stunden nach teilweiser Schilddrüsenexstirpation. Sektion 2 Stunden nach dem Tode. *Sektionsdiagnose:* Schwere Nachblutung mit allgemeiner Anämie. Status lymphaticus. Tuberkulöser Primärkomplex und fortschreitende tuberkulöse Lymphadenitis. Teilweise Involution der Thymusdrüse. Lebergewicht 1200 g.

*Mikroskopischer Befund. Leber:* Stark gerunzelte Leberkapsel; darunter ausgedehnte flache Untergangszone entlang dem Leberrand; nur die unmittelbar unter der stark gekräuselten fibrösen und leicht verdickten Kapsel gelegenen Leberzellreihen sind gut erhalten, als ob sie geschützt wären, dann folgt in wechselnder Breite ein verödeter Gewebsstreifen, in dem nur lockeres, zwar dichtes, aber nicht eigentlich narbig gefügtes Bindegewebe mit den zusammengerückten alten Teilen der Glissonschen Kapsel zu sehen sind. (Abb. 2). Darin auch Reste von Leberzellbalken und Ausläufer des sonst scharf abschneidenden erhaltenen Parenchyms; in dieser Untergangszone finden sich außer Gallengängen noch Arterien. Letztere fallen durch ihre zellig verstärkte Wand (Hypertrophie) auf. Schwache Lymphocytenansammlungen da und dort. Sog. Gallengangswucherungen sind spärlich. Einzelne Zellreste sind in Form von Pigmentschollen vorhanden. Die benachbarten Zonen des erhaltenen Parenchyms zeichnen sich durch sehr weite, sinusoide Capillaren zwischen nichtatropischen Leberzellbalken aus und weiter ins Innere der Leber hinein fällt sogar die besondere Breite, der Zellreichtum und die Verzweigtheit der Epithelbalken auf. In der Leber herrscht sonst weder Umbau, noch Blutstauung, noch Entzündung oder Narbung. Nur vereinzelte Miliartuberkel unterbrechen den normalen Bau. In einem anderen Randstück ist die Kapselzone noch stärker nach innen verbreitert und macht bei Anwesenheit etwas größerer Lymphocytenansammlung bei oberflächlicher Betrachtung fast

den Eindruck einer Schwarte. In einem *dritten Oberflächenstück* sind nur ausgedehnte Gewebsuntergänge. Die Verfettung der Epithelien ist fleckig stark und grob-tropfig. Im *Gitterfaserschnitt* werden auch tiefer in der Leber ganz feine Streifen verödeten, nurmehr aus Fasern bestehenden Gewebes offenbar, wenigstens in der Nähe des Leberrandes, bei *van Gieson-Färbung* sind sie als ganz feine rötliche Fasersträhnen sichtbar.

*Schilddrüse*. Klein- und großfollikuläre Struma mit zum Teil hohem Epithel und kolloidlosen kleinen Follikeln, einzelnen interstitiellen Lymphocytenhaufen. Geringe Hügel- und Zapfenbildung durch gewucherte Epithelien, junges um altes

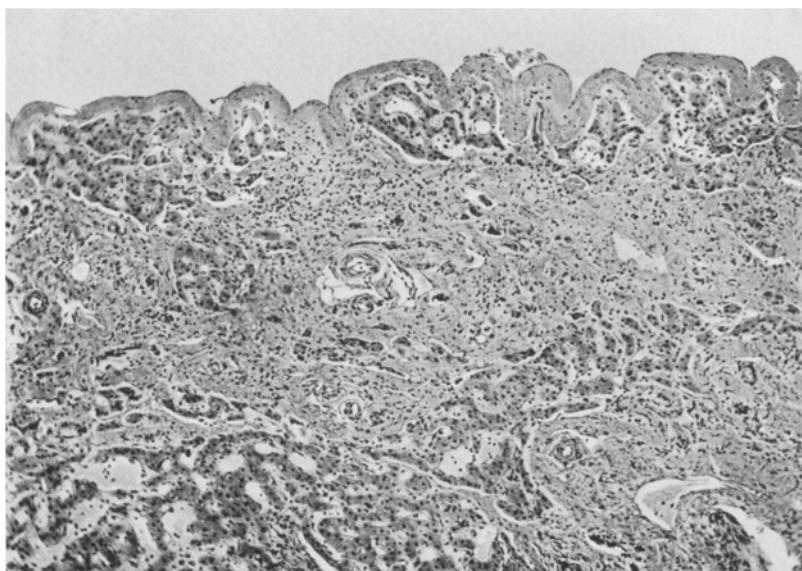


Abb. 2. Epithelschwund der Leber nach überstandenem thyreotoxischem Anfall mit Sklerose der subkapsulären Zone und Runzelung der Kapsel. S.-Nr. 667/27. 23jähriges Weib; Zeiß Obj. 10, Photookular 6mal. Auszug 60 cm.

Kolloid. Stellen mit Riesenkernklumpen. Im ganzen am ehesten das Bild gebesserter, aber noch währender basedowartiger Umwandlung.

S.-Nr. 366/1912. Jena, 58jährige W. *Klinische Diagnose*. Basedowoid. *Sektionsdiagnose*. Starke, gleichmäßige basedowartige Hypertrophie der Schilddrüse mit Vergrößerung der Epithelkörperchen. Hyperplasie der Tonsillen und der Milz. Thymusreste. Hyperplasie der Knochenmarkes. Osteoporose. Cystische Entartung der Eierstöcke. Starke Dilatation des Herzens (310 g) mit schwerer parenchymatöser Entartung und brauner Atrophie des Myokards. Hochgradiges chronisches Lungenemphysem. Blutstauungen.

*Aus dem ausführlichen Befundbericht*. Kein Exophthalmus. Sehr spärliche geschlechtliche Behaarung bei dichtem Kopfhaar. Schwund der Muskulatur. Nägel o. B. Schilddrüse sehr groß, dunkelrot, mit einem großen Kolloidknoten. Ein bohnengroßes, rechtsseitiges Epithelkörperchen. Leber 1490 g, derb, Oberfläche leicht gewellt, Schnittfläche streifig, scheinbar mit Vermehrung des Bindegewebes zwischen atrophi schem und blutgestautem Lebergewebe. Dünndarm

3,50 m, Dickdarm 1,10 m lang. Spongiosa des Schädelis sehr reichlich. Rippen sehr porös. Compacta des Femurs stark rarefiziert. Wirbelsäule kyphotisch.

*Mikroskopischer Befund. Leber:* Groteskes Bild von Randatrophien hohen Grades; bei *Elastinfärbung* rücken die allein übrig gebliebenen Teile der *Glissonschen Kapsel*, selbst wie zusammengefaltet und nahezu verödet, unter der hochgradig gerunzelten äußeren Leberkapsel zusammen (Abb. 3). Nur größere Gallengänge erhalten sich mit ihren Kernen und ihren Lichtungen. Darunter folgt fast unvermittelt die übrige, in ihrem Bau fast unversehrte Leber. Nur sind auch hier die elastischen Gerüste etwas vermehrt; es fehlen aber Gewebsuntergänge jüngeren

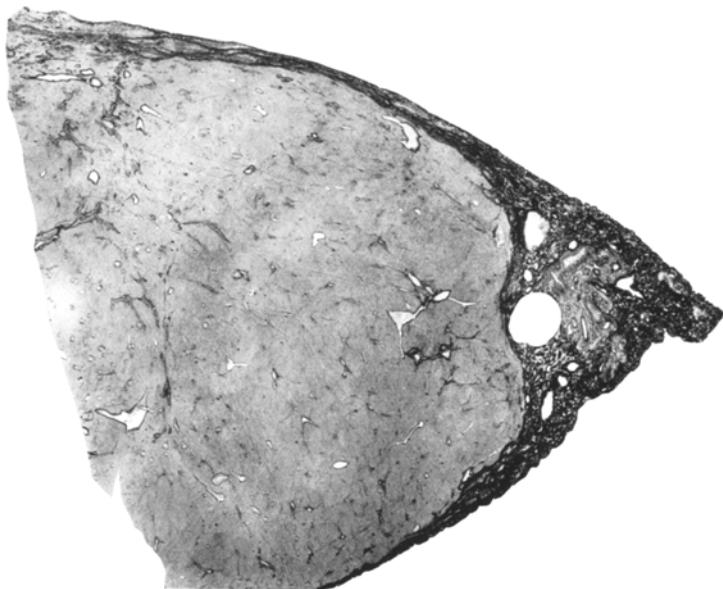


Abb. 3. Randatrophie der Leber mit hochgradiger Elastose. Abgelaufener thyreotoxischer subkapsulärer Parenchymchwund. S.-Nr. 366/12, Jena. Lupenvergrößerung Zeiß Protar 35 cm.

und älteren Datums, abgesehen von atrofischen, meist gestreckten Bezirken mit erweiterten Capillaren und verstärkten Gitterfasern (ohne Neubildung elastischer Fasern).

S.-Nr. 1184/1929. Berlin, 34jähriges Weib. *Klinische Diagnose.* Basedowsche Erkrankung. *Sektionsdiagnose.* Hochgradige Hyperplasie der Schilddrüse. Zeichen kürzlich vorgenommener weitgehender operativer Verkleinerung beider Lappen (klinisch: postoperativer Herztod). Starke braune Entartung des Herzmuskels. Mäßige Hypertrophie der linken, geringe solche und Erweiterung des rechten Herzens (340 g). „Stauungsatrophien“ der Leber. Status thymicolumphanticus (Thymus 45 g).

*Aus dem ausführlichen Befundbericht.* Schlanker Körperbau (156 cm, 47 kg). Starker Exophthalmus. Schambehaarung spärlich. Leber ziemlich klein (1020 g), Oberfläche gebuckelt, dabei glatt, die Unterfläche noch größer uneben. Farbe der Schnittfläche bläulich-braunrötlich, darin einbezogen bindegewebige kleine Stellen.

*Mikroskopischer Befund. Leber:* Randatrophien mit jüngerer Sklerosierung. Eigenartig ist hier der Bau des übrigen Lebergewebes; es wechseln in ihm sehr

dichte Parenchympartien mit kaum sichtbaren Capillaren mit solchen ab, wo die Leberzellbalken stark netzig angeordnet sind. Dann gegen den Rand, wo das Lebergewebe immer dürftiger wird, erscheinen die Balken unterbrochen und verschwinden schließlich. Unter der an sich nicht verdickten und zum Teil gerunzelten Kapsel sind bald total verödete Leberteile, bald knötchenförmig erhaltene und — was sonst bei keinem anderen Fall zutraf — eine Zone, die nur aus mächtigen Lymphocytenhaufen zwischen weiten capillaren Blutgefäßen besteht. Bei Anilinblaufärbung (*Masson*) sehr dichte Filze von Fibrillen an Stellen ohne jede entzündliche Ansammlung. Besonders schön ist dabei die zunehmende pericapillare Sklerose mit allmählicher Verödung der Capillaren zu sehen.

S.-Nr. 262/1912. Jena, 38jährige Ehefrau. *Sektionsdiagnose: Basedowsche Krankheit. Starke parenchymatöse Hyperplasie der Schilddrüse. Status thymico-lymphaticus (Thymus 25 g). Hypertrophie und Dilatation, besonders des rechten Herzens (310 g). Bronchopneumonie. Chronische Blutstauung der Leber mit starker subkapsulärer, zum Teil narbiger „Stauungsatrophie“. Hyperplasie der Milz (300 g) und des Knochenmarkes. Allgemeine Osteoporose. Zeichen früher vorgenommener Kastration (nach Angabe vor 3 Jahren).*

*Aus dem ausführlichen Befundbericht.* Mittelgroße, abgemagerte Frau (155 cm, 37 kg). Schwächlicher Körperbau. Gealtertes Aussehen. Augäpfel stehen etwas vor. Verunstaltung des Halses durch gleichmäßigen Kropf. Thymus platt und sehr zäh, an die weit nach unten reichende Schilddrüse anstoßend. Leber klein (870 g), sehr derb, zäh. Unter der Kapsel, besonders rechts, ausgedehnte dunkle, einsinkende, vollkommen geschwundene Leberbezirke. Im übrigen das Lebergewebe etwas trocken, bunt gezeichnet, mit einer Andeutung von fettiger und gelbsüchtiger Farbe, an einzelnen Stellen auch ausgedehnte Narbenbildung. Schädeldecke sehr porös. Oberschenkelknochen mit auffällig breiter Markhöhle. An der Hypophyse fällt die Kleinheit und die relative Größe des Hinterlappens auf. Dünndarm 5 m, Dickdarm 90 cm lang.

*Mikroskopischer Befund. Leber:* Sehr starke Lichtungszone unter der Leberkapsel bei geringer Blutstauung. Größere Bezirke auch in der Tiefe von unregelmäßiger Anordnung und wechselnder Ausdehnung mit unterbrochenen Leberzellen und Schwund von Epitheliien. Viele isolierte und verkleinerte Leberzellen und Grüppchen von solchen. Streckung von Endothelzellen und Faserung der Capillarwände. Verödungen der Capillaren. Die subkapsuläre Zone ist ganz erfüllt vom indurierten restierenden Gerüst der atrophenischen und zusammengefallenen Läppchen und nur eine schmale Zone dicht unter der alten leicht gewellten, aber nicht verdickten Kapsel ist erhalten, wiederum als ob hier ein Schutz der äußersten Leberzellager vorhanden wäre. Befindet sich *Glissonsche Kapsel* in der Nähe, so pflegt auch um diese herum epitheliales Parenchym erhalten zu sein. Das Besondere in diesem Fall ist die Anwesenheit größerer lymphocytärer Infiltrate in den atrophenischen Teilen, besonders wenn die Läppchen bis an die *Glissonsche Kapsel* geschwunden sind.

### 2. Gruppe: Schwache und langsam verlaufende Fälle.

S.-Nr. 51/1915. Jena, 32jährige Arbeitersfrau. *Klinische Diagnose: Basedowsche Krankheit. Tod nach Exstirpation des linken Schilddrüsenlappens. Sektionsdiagnose: Exophthalmus. Teilweiser Status lymphaticus. Partielle Thymektomie. Thymushypertrophie. Geringe Blutung in das Mediastinum. Geringer linksseitiger Pneumothorax. Geringes interstitielles Emphysem der Pleuralymphbahnen und der Umgebung der Operationsstelle. Zyanotische Induration der Nieren und der Leber, in letzterer mit eigenartlichen Randatrophien.*

*Aus dem Befundbericht.* Mittelgroßes, schmächtig gebautes und mageres Weib (151 cm, 40 kg). Leber ziemlich klein (1380 g) mit scharfem Rand, sehr zäh. Ober-

fläche etwas höckerig, dunkelrot, stellenweise etwas eingesunken. Auf der Schnittfläche im rechten Lappen ineinander übergehende einsinkende, verzweigte, dunkelrote Stellen.

*Mikroskopischer Befund. Leber* (1. Stück): Unregelmäßig angeordnete und verbreitete Atrophien des epithelialen Parenchyms mit Erweiterung der Capillaren; letzteres nicht bloß an den Schwundstellen im Zentrum von Läppchen, sondern weiter gegen den Läppchenrand, aber nie bis zur *Glissionschen Kapsel*; da viele Läppchenzentren ohne Capillarhyperämie und Epithelschwund sind, kann es sich nicht um Stauungsatrophien handeln. Die Atrophie erfolgt oft unter brauner Pigmentbildung, aber nicht unter dem Bilde von anderen Nekrobiosen. Rote Blutkörperchen sind sehr deutlich färbbar. Es entstehen in den stark hyperämischen Bezirken größere Blutseen mit darin ausgespannten Resten netzartig angeordneter Leberzellbalken. Blutcapillaren an anderen Stellen arm an roten Blutkörperchen, vielfach besteht pericapilläres Ödem. Fleckige, grobtropfige Verfettung. Unter der Leberkapsel dicht stehende Atrophien und Kollaps herde. In diesen Verdichtung, Verstärkung und Parallelstellung der bloßgelegten Gitterfasern.

*Leber* (2. Stück): Sehr unregelmäßige, oft über größere Läppchengruppen, aber nur in deren gemeinsamen venösen Bezirken hinwegziehende Lichtungsbezirke, in denen das epithiale Parenchym ganz oder bis auf netzartig ausgespannte, schmale Reste geschwunden ist. Dazwischen hier große Bluträume. Die unter der äußeren Kapsel gelegenen Leberenteile sind hier nicht so stark bevorzugt, sondern mehr die an sublobulären Venen anstehenden Teile; dort auch oft einseitig gelagerte Atrophien. Keine bindegewebige Verdichtung. Fleckige, fein- und grobtropfige Verfettung, unabhängig von den Gewebsatrophien.

*Schilddrüse*. Teilweise vollständiger Mangel an Kolloid. Kleinalveolare Hyperplasie und papilläre Gestaltung des Drüsengewebes.

Der folgende Fall bietet das seltene Beispiel einer rein anatomisch aufgedeckten, als Nebenbefund anzusehenden Basedow-Krankheit.

S.-Nr. 5/1921. Jena, 20jähriger Glasschreiber. Gestorben an Wundstarrkrampf infolge von Teschingverletzung des Fußes. *Sektionsdiagnose*: Tetanus traumaticus. Sehr starke Hyperämie von Lungen, Herz, Gehirn und Nieren. Aufsteigende Lymphangitis und Lymphadenitis der rechtsseitigen Leistenlymphknoten. Operationswunde des rechten Fußes mit Ausschneidung der Schußwunde. Leichte chronische Blutstauung der verhältnismäßig kleinen Leber. Kolloide Hyperplasie der Schilddrüse (122 g). Kleine Blutung der Rautengrube. Hirnschwellung. (Eine Rückfrage bei dem Hausarzt ergab, daß Exophthalmus, aufgeregtes Wesen, starker Hals, Schlaflosigkeit und starke Schweißabsonderung mit Erregbarkeit bestanden hatten.)

*Aus dem ausführlichen Befundbericht*. Kräftiger junger Mann (167 cm, 55 kg). Leber klein (1300 g), die Schnittfläche zeigt Stellen von gelblicher Färbung mit deutlicher Läppchenzeichnung, abwechselnd mit solchen, in denen die Färbung braunrot und unregelmäßig ist.

*Mikroskopischer Befund. Leber* (1. Stück aus dem Leberinnern): Vielfaches Auseinanderweichen der Leberzellen (Dissoziation) in örtlichem Zusammenhang mit Änderung der capillären Blutströmungen; Armut des Capillarblutes an Erythrocyten bis zur häufigen Ausbildung rein mit Plasma gefüllter Capillaren, verbreitete pericapilläre Ödeme. Eigenartige Kantung der gelockerten Epithelien, keine Nekrosen; ganz geringe diffuse Verfettung. Keine Sklerosierungen. *Gitterfaserpräparate o. B.*

*Leber* (2. Stück, Randstück): In einer kapselnahen Zone zeigt das Lebergewebe starke Dissoziation und erweiterte, dabei aber nur mit wenig roten Blutkörperchen gefüllte Capillaren. In den stärkst dissozierten Teilen verkleinern sich die Leberzellen, die von Serum (?) umspült sind. In den sehr weiten zugehörigen Capillaren

ist nur ein grober Schaum, wobei die Capillärwände körnig und allzu deutlich sind. Die Sternzellen fehlen oder sind verkleinert, der Kern oft dicht, wie geschrumpft. Eine Blutstauung besteht nicht.

*Leber* (3. Stück): So gut wie keine Veränderungen. *Glykogen* überall = 0.

*Schilddrüse*: Stark kolloidhaltig.

S.-Nr. 420/1931. Berlin, 46jährige Ehefrau. *Klinische Diagnose*: Morbus Basedowi (seit Jahren daran leidend). *Sektionsdiagnose*. Tod an Herzinsuffizienz mit Pneumonie. Starke Hyperplasie des linken und mittleren Schilddrüsenlappens mit teilweiser Basedowifikation. Zeichen früher vorgenommener Exstirpation des rechten Lappens (nach Angabe vor 5 Jahren wegen Morbus Basedowii). Schwerste akute Nephritis und Nephrose. Akute und chronische Dilatation und Hypertrophie des ganzen Herzens (505 g), besonders rechts. Zeichen länger bestehender relativer Mitralsuffizienz mit brauner Induration der Lungen. Hämorragische Infarkte der rechten Lunge. Hydrothorax, besonders rechts. Eigenartige akute Degeneration und Dissoziation der chronisch gestauten Leber. Chronische Stauungsbronchitis. Anasarka. Adipositas. Ältere Thrombosen. Myomatose des Uterus. Wahrscheinlich urämische Colitis (Rest-N. im Blut 207). Gastritis.

*Aus dem ausführlichen Befundbericht*. Mäßig kräftiger Knochenbau (156 cm, 70,4 kg). Starke Entwicklung des lymphatischen Rachenringes, walnußgroße rechte Tonsille. Leber 1330 g, Oberfläche mit einer eben sichtbaren flachen Höckerrung. Kapsel an mehreren Stellen, besonders an den ziemlich scharfen Rändern, grauweißlich verdickt. Das Organ erscheint im ganzen zu klein, seine Farbe ist braungraurot, auch auf der Schnittfläche bräunlich und graurot, die Konsistenz ist sehr weich, das Gewebe in sich verschieblich. Nieren sehr groß, glatt, düsterblaurot, Rinde verquollen, trübe, feuchtglänzend und fleckig verwaschen.

*Mikroskopischer Befund*. *Leber*: Sehr starke Kräuselung der an sich nicht verdickten Kapsel; darunter ist offenbar Lebergewebe so verschwunden, daß man nurmehr die zusammengerückten Durchschnitte des Glissonschen Gewebes dicht nebeneinander gelagert sieht. Oft steht noch Lebergewebe in flachen Bezirken unmittelbar an der Unterfläche der Kapsel an. Sklerose ist im Leberinneren wenig vorhanden, der Kollaps ist mehr bedingt durch eine tief ins Parenchym reichende allgemeine Verkleinerung der Leberzellbalken bei allgemeiner Hyperämie. Die Capillärwände sind erhalten, über die Zahl und Beschaffenheit der Endothelien ist schlecht Aufschluß zu erhalten. Zwischen den verkleinerten, wie angenagten, in kurzen Verbänden und verschmälerten Balken zusammenhaltenden Leberepithelien und der Capillarwand ist ein starkes Ödem. Die Leberzellerne sind klein, rund und dicht. Bei oberflächlicher Betrachtung macht es den Eindruck von Stauungsatrophie. Hier und da verschwinden die Endothelien und die Wände der Capillaren. Blutungen in die Lymphräume. Linker und rechter Leberlappen bieten das gleiche. Im *Gitterfaserschnitt* nur geringe subkapsuläre Randsklerose.

*Schilddrüse*. Kleine, kolloidfreie Follikel mit hohem, leicht abschilferndem Epithel, viele große Follikel mit schwach gefärbtem (düninem?), homogenem Kolloid bei wechselnd hohem, oft üppigem Epithel.

*Nieren*. Schwellung und Kernlosigkeit der Epithelien der Hauptstücke mit körnigen Eiweißmassen in der Lichtung, bei guter Färbbarkeit der geraden Harnkanälchen. Starkes intertubuläres Ödem. Stellenweise Blut in den gewundenen Kanälchen und seeartige Erweiterung der intertubulären Capillaren. Gerinnungsbildungen im Boumanschen Raum. Schwellung der Kapselfepithelien. Keine Verfettungen, keine Zeichen von gewöhnlicher Entzündung.

*Herzmuskel*. Fleckförmig verteilter Untergang von Muskelfasern, teilweise mit eigenartiger Auflösung derselben. Da und dort stark eosingefärbte kernlose Fasern, mäßige fleckige, feintropfige Verfettungen, ziemlich reichlich braunes Pigment.

*Hypophyse.* Ödem. *Deutung:* Es handelt sich um einen Fall, bei dem vermutlich allgemeine schwere thyreotoxische Gewebsveränderungen vorliegen, an der Leber verhältnismäßig geringfügig und langsam verlaufend.

S.-Nr. 1455/1931. Berlin, 52jährige Ehefrau. *Klinische Diagnose:* Basedow-Krankheit (seit 6 Jahren bestehend). *Sektionsdiagnose:* Tod nach Resektion des größten Teiles der Schilddrüse ( $\frac{1}{2}$  Stunde a. m.). Hochgradige Cyanose des Herzens und Gehirns, geringere der Milz und der Nieren. Hypertrophie der rechten Herz-kammerwand (Herzgewicht 285 g). Thymuspersistenz. Hyperplasie des lymphatischen Apparates des Zungengrundes und der Milz. Jüngere Lebercirrhose mit hochgradigem Umbau der Leber, ohne Verhärtung derselben.

*Aus dem ausführlichen Befundbericht:* Kräftiger Körperbau. Leichter Exophthalmus. Leber klein (975 g!). Oberfläche ziemlich gleichmäßig etwas uneben, mit flach erhabenen größeren und kleineren Felderungen, die durch schmale, etwas eingesunkene Streifen voneinander getrennt sind. Die Farbe der Oberfläche wechselt von Dunkelbraun bis zu ziemlich intensivem Gelb. Dazwischen liegen stärker gefärbte rote Abschnitte. Auf der Schnittfläche überwiegend dunkelbraunrote Farbe und Unterteilungen des Parenchyms in verschiedenen großen Feldern. Letztere bilden Knoten, die durch ein Netzwerk von eingesunkenen, ziemlich breiten Streifen getrennt sind. Der vordere Leberrand ist auffallend scharf.

*Mikroskopischer Befund.* Leber (1. Stück): Unregelmäßiger Bau, ohne eigentliche Narben, statt ihrer lange Streifen kollabierte Lebergewebes mit einzeln liegenden (dissoziierten) Epithelien und faserigen Fibrillenmaschen, ohne kleinzellige Infiltration. Oft langgestreckte Maschen mit schmalen, dissoziierten Reihen von verkleinerten Epithelien. Kein Pigment. Glissonsche Kapsel o. B. Kapsel etwas runzelig. Nach Untergang der Epithelien bleibt zuweilen ein lockeres Maschenwerk von Fibrillen mit sehr wenig Kernen. Diese Fasern nehmen auch die van Gieson-Farbe an. Außerordentliche Blutleere und allgemeine Enge der Capillaren.

2. Stück (Rand): Auf der einen Oberfläche Glätte, auf der anderen zum Teil ganz scharfe Kerben, die mit Umbau und Untergang darunter in Beziehung stehen. Glissonsche Kapsel leicht infiltriert.

3. Stück: Dasselbe (starker Umbau ohne Entzündung). Stellenweise hier viel bessere Durchblutung.

4. Stück: Keine Spur von Glykogen.

5. Stück, Sudan: Unregelmäßige, fleckige, zum Teil starke und grobtropfige Verfettung. In diesem Stück recht starke subkapsuläre Einbußen.

*Schilddrüse.* Verschiedenartige Befunde, teils reine Kolloidstruma, teils typische basedowartige Veränderungen mit spärlichem blassem Kolloid, zapfenartigen Vorsprüngen der Epithelbesätze, Überhöhung des Epithels. Vereinzelte interstitielle Lymphfollikel.

### 3. Gruppe: Rückfällige Veränderungen.

S.-Nr. 1569/1932. Berlin, 47jähriges Weib. *Klinische Diagnose:* Basedow-Erkrankung seit 10 Jahren, vor 1 Jahr mit Röntgenstrahlen behandelt und gebessert. Seit 1 Monat zunehmende Dekompensation. Cardiovasculäre Insuffizienz bei Arrhythmia absoluta. *Sektionsdiagnose:* Starke Erweiterung beider Herzkammern und Vorhöfe besonders des rechten Herzens. Fleckige Herzmuskelentartung. Ödeme. Thrombosen. Leichte Hämosiderose der Lungen mit älteren und frischen Infarkten. Zahlreiche Schleimhautblutungen. Basedowschilddrüse. Starke Verkleinerung der Leber durch herdförmigen Parenchymuntergang und Narbenbildung. Hyperplasie und Blutstauung der Milz. (Kein Status thymico lymphaticus.) Rote Hyperplasie des Knochenmarks. Allgemeine Anämie. Leichter Ikerus. Anzeichen hämorrhagischer Diathese.

*Aus dem ausführlichen Befundbericht.* Mittelgroße, mäßig kräftige Frau (164 cm, 62 kg). Leber 1100 g, zu klein, vordere Ränder scharf zulaufend. Auf der Oberfläche, und zwar nach vorn sich verstarkend, feine Unebenheiten und Riffelungen mit kleinen Einsenkungen und Vorbucklungen. Schnittfläche bunt, zwischen hellgelblich-grauen und dunkelrotbraunen Farbtönen wechselnd. Letztere mehr

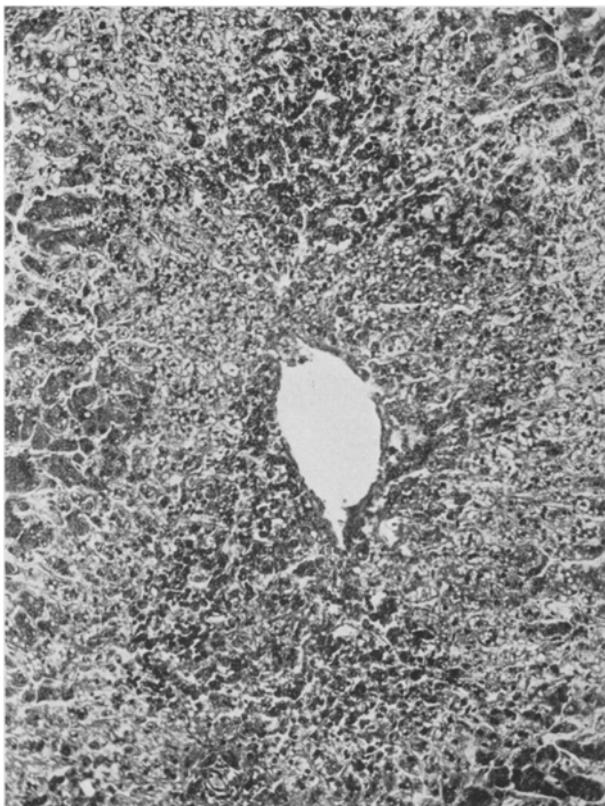


Abb. 4. Verdichtung des erhaltenen Gitterfasergerüstes bei Kollaps des Lebergewebes nach thyreotoxischem Epithelschwund. Erweiterung benachbarter Capillarbezirke.

nach Art von Stauungsstraßen, namentlich im rechten Teil. Keine Zeichen von Umbau. Konsistenz fest, beim Einschneiden leichtes Knirschen.

*Mikroskopischer Befund.* Leber (1. Stück aus dem Innern): Starke zentrale Dissoziation der Läppchen und Nekrosen in vollem Gang (Abb. 4). Blutungen capillärer Natur, Eindringen von roten Blutkörperchen in die neuen Spalträume und in Leberzellen. Frische leichte Mobilisation von Endothelien. Akute Nekrose der von Serum (?) und roten Blutkörperchen umgebenen Epithelien. *Sudanfärbung:* Intermediärzone reichlich grobtropfig verfettet; zentrale zerfallende Zone fettärmer, feintropfig und mit freiem Fett.

2. Stück (Konvexität R.): Stärkere und größere Nekrosen. Capilläre Thromben; nicht entzündliche Bindegewebsbildung. Eigenartig krümelige Verbreiterung der Capillarwände, die dann die Leberzellreste wie Hüllen umgeben. Außerdem Total-

nekrosen einschließlich der Capillarwände. Oft ausschließliche Erhaltung spärlicher peripherer Parenchymstreifen. Subkapsulär größere Verödungen. Diese gehen zum Teil aus jenen Capillarverdickungen hervor und ergeben nach Schwund der Epithelien eine parallele Stellung der Fasern. Zuerst nehmen dabei die Capillarwände im *Gieson*-Präparat rote Färbung an; mit dem Verschwinden der Leberzellen wird das Gerüst faseriger und paßt sich nachgiebig den Zugverhältnissen an.

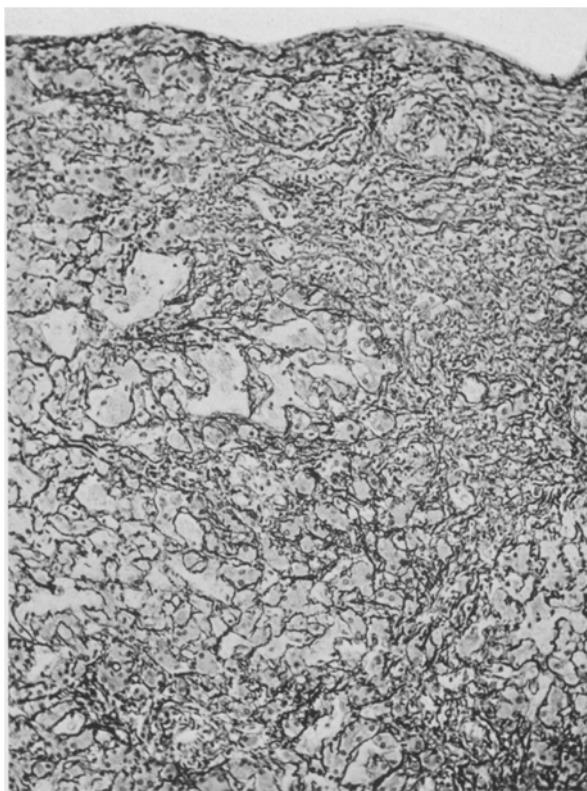


Abb. 5. Zentrale und intermediäre Koagulationsnekrosen von Leberzellbalken mit Ansammlung von Histiocyten bei akuter Thyreotoxikose. S.-Nr. 1569/32. Zeiß Obj. 20, Photookular 6mal, Auszug 30 cm.

*Verfettung* in untergehenden Teilen schwach. *Glykogen* negativ. Bestätigung der Vorgänge der Gerüstveränderungen durch die Versilberung der Gitterfasern nach *Foot*: Entleerung der Epithelkammern, Kollaps und Parallelziehung der Fasern (Abb. 5).

3. Stück (vorderer Rand): Starker herdförmiger Parenchymuntergang und entsprechende Sklerose und Runzelung der Kapselschicht. Sehr starke Runzelung der ursprünglichen äußeren Kapsel. Im *Foot*-Präparat werden an den Stellen der Verdickung der Capillarwände die Silberfasern knorrig und braun. Gegen Blutstauungsveränderungen spricht die Ausdehnung und die Art der Nekrose (Koagulationsnekrose) (Abb. 4).

4. Stück (aus der Tiefe): Bild wie bei systematischer gelber Atrophie mit Nekrose der zentralen und intermediären Läppchenzonen; daneben mehr regellos

pericelluläre Faserbildung in offenbar vorher dissoziierten und zum Teil nekrotischen Partien, so daß das Bild junger pericellulärer Cirrhose entsteht. *Fettfärbung*. Peripherie frei, dann starke Verfettung, dann im bröckeligen Gebiet schwache Verfettung. Völliger Mangel an *Glykogen*. *Gitterfaserschnitte*: Selten zentrale Zerbröckelung. Gerüst vielmehr fast unversehrt.

5. Stück (vorderer Rand): In ziemlich regelmäßigen Abständen wiederkehrende ältere Einbußen von Lebergewebe, die durch Bindegewebe ersetzt sind, mit Resten von Epithelbalken, Einziehungen und oft dicht unter der Kapsel erhaltenen Reihen von Leberzellen. Endothel- und Gefäßwandzerstörung deutlich im Bereich der akut untergehenden Epithelien. Es bleiben später zusammengefallene Capillaren mit Resten der Wand, nekrotischen Leberzellen in Dissoziation und Aufhellung und umgeben von optisch leeren Lücken. Abgehend von erythrocytengefüllten Capillaren reine Plasmaströme, rechts und links davon untergehende Leberzellen. Andere Capillaren haben gemischtpärliche rote Blutkörperchen und Plasma. Auch Koagulationsnekrose der Endothelien wird oft deutlich (außer Schrumpfung des Kerns und Zerfall der Zelle).

*Herzmuskel*. Faserbreite ungleich, Kerne von wechselnder, teilweise beträchtlicher Größe, stärkere braune Pigmentierung. Hie und da kleine Schwielchen, ausgedehnte streifenförmige Verfettung. Hyperämie. Keine frischen Faseruntergänge. *Nieren*. Blutstauung und schwere Verfettung. *Schilddrüse*. Bald ausgesprochen kolloidfreie Umwandlungen bis zum Bild des Vollbasedow, bald Erhaltung des Kolloids und flaches Epithel. Stellenweise Lymphocyteninfiltrate.

S.-Nr. 256/1933. Berlin, 28jährige Verkäuferin. *Klinische Diagnose*. Unterleibstumor. Basedowerkrankung. *Sektionsdiagnose*. Diffuser scirrhöser Krebs des Pylorusmagens und zirkuläres scirrhöses Carcinom des Colon ascendens, mit vielfachen flachen, stenosierenden Metastasen in der Dünndarmwand. Chronischer Ileus. Durchwanderungsperitonitis. *Basedowsche Erkrankung*: Diffuser, parenchymatöser Kropf; Exophthalmus; Hyperplasie der lymphatischen Apparate des Rachenringes, der Milz und des Colons. Abzehrung. Verfettung der Leber.

*Aus dem ausführlichen Befundbericht*. Kleiner, schlanker, zierlicher Wuchs, mäßiger Ernährungszustand. Kopfhaar dicht, übrige Behaarung sehr spärlich. Thymus zum Teil erhalten. Schilddrüse sehr groß, fest, parenchymatös, feingefeldert. Leber klein, glatt, etwas teigig, auf der Schnittfläche quellend, bleich, leicht gelblich, mit undeutlicher Läppchenzeichnung.

*Mikroskopischer Befund*. Leber Geringfügige, alte, subkapsuläre Veränderungen, im großen und ganzen aber nur die gewöhnlichen im unveränderten subkapsulären Bindegewebe vorkommenden Gallengänge und schwachen Trabekel, die die Kapsel mit dem Glisssonschen Gewebe verbinden. Entsprechend nur geringe Runzelung der Kapsel. Daneben sind sowohl unter der Kapsel wie diesmal besonders im Innern zahlreiche kleine Herde mit volliger Dissoziation, die außerdem schon bei schwacher Vergrößerung durch den Farbenumschlag des Eosins auffallen; die auseinander gewichenen Leberepithelien sind eigenartig verdickt, klumpig, schollig und stärker mit Eosin gefärbt; sie heben sich von der Capillarwand ab durch erweiterte Zwischenräume. Die Capillaren klaffen meist, enthalten aber kein Blut oder nur wenige rote Blutkörperchen, sondern oft nur einzelne große Schatten und an manchen Stellen einkernige Rundzellen (abgelöste Endothelien), vielfach in lebhafter Karyorhexis (Abb. 6). Die Gitterfasern verhalten sich dabei verschieden, bald zerbröckeln und verdichten sie sich mit knötchenartigen Anschwellungen schon im Beginn der Dissoziation, bald bleiben sie als Korbgeflecht um die untergehenden Epithelien erhalten.

*Schilddrüse*: Sehr starke Gewebsunruhe; wenig Kolloid, hohe Epithelien, z. B. in hügeligen Erhebungen.

S.-Nr. 1017/193, Berlin, 54jähriger Inspektor. *Klinische Diagnose.* Basedow, Koma. Vor 6 Monaten nach einer Grippe zunehmende nervöse Beschwerden und rasche Gewichtsabnahme. Seit 2 Monaten absolute Arhythmie. Kreislauf-Dekompensation. Seit 6 Tagen Koma. *Sektionsdiagnose.* Basedowsche Krankheit: Parenchymatöse Struma mit verhältnismäßig reichlichem Kolloid (nach

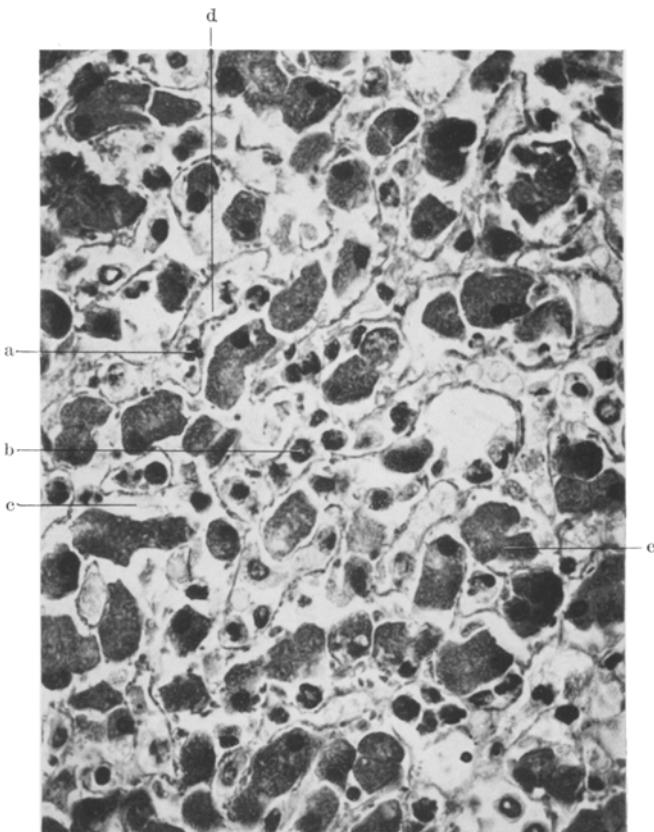


Abb. 6. Thyreotoxische seröse Hepatitis. Endothelnekrose (a), Monocytensammlung und -zerfall in plasmagefüllten Blutcapillaren (b), pericapilläres Ödem (c), Körnelung (Hysteresis) der Capillarwände (d), Dissoziation und Epitheliolyse der Parenchymbalken (e). S.-Nr. 256/33. Zeiß Ölimmersion  $\frac{1}{12}$ . Photookular 6mal. Abstand 40 cm.

klinischer Angabe während der letzten Wochen Jodgaben); Thymushyperplasie (41 g); Hyperplasie des lymphatischen Rachenringes und der Milzfollikel. Er schlaffung und Erweiterung des Herzens, geringe Hypertrophie (Herzgewicht 430 g). Fleckige Entartung und Blutungen der Leber. Mäßige Blutstauungen. Ödem und Schwellung des Gehirns. Eitrige Bronchopneumonie.

*Mikroskopischer Befund.* Leber (1. Stück): Höchstgradige Dissoziation mit Anämie und „leerer“ Erweiterung der Capillaren, vielfach mit beginnender pericellulärer Sklerose. Akute Atrophie der isolierten Leberzellen. Maximales sinusartiges Klaffen der Capillaren ohne färbbare Erythrocyten, pericapilläres Ödem, grobschaumiger Inhalt, angefressenes Epithel (Abb. 7), Capillarwand oft körnig

verdickt, Endothel pyknotisch. Kein Glykogen. *Fettfärbung*: Starke, überwiegend grobtropfige und überwiegend periphere Verfettung. Die schwer dissoziierten Partien weniger verfettet.

2. Stück (Randstück): Starke Runzelung der Kapsel ohne Verdickung.

3. Stück (zentrales Stück): Knotiger Umbau bzw. Verschiebung durch Streifen atrophischen oder geschwundenen, aber nicht bindegewebig ersetzen Lebergewebes, mit dünnen, langezogenen Balken. Diese enden nicht selten in die in starker

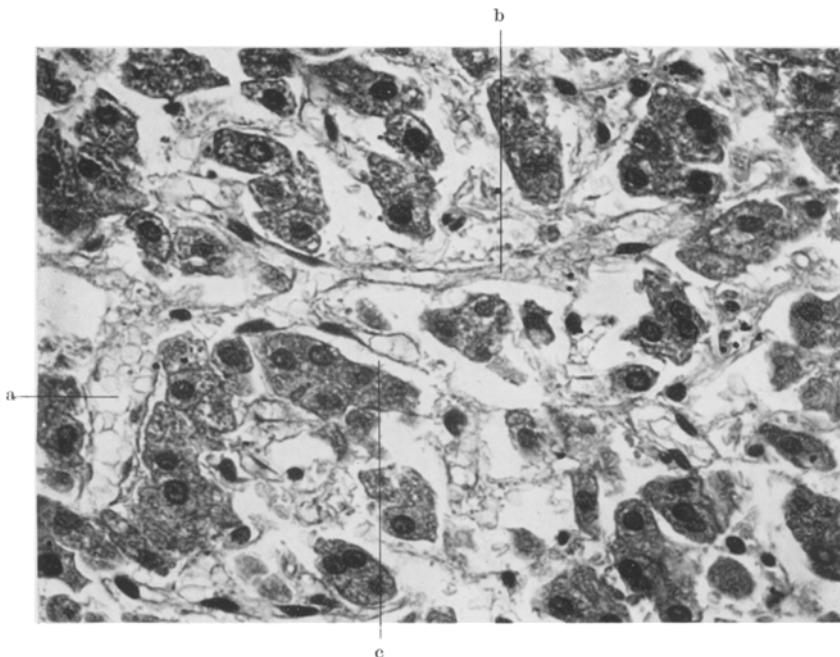


Abb. 7. Angio- und epitheliotoxische Schädigung des Lebergewebes bei M. Basedowii. Erweiterungen (a) und Verengerungen der Capillaren (b) mit reiner Plasmaströmung, pericapilläres Ödem (c), Dissoziation und beginnende blasiger Entartung der Epithelien. S.-Nr. 1017/31.

Dissoziation und in Sklerose begriffenen Untergangszonen oder an einer eingensunkenen Stelle der äußeren Kapsel. Wenig, meist keine Lymphocyteninfiltrate.

4. Stück (Randstück): Sehr starke Runzelung und Umbau.

Weitere Stücke: Dissoziation, sehr weite leere Capillaren und langsamer Untergang von Leberzellen.

*Schilddrüse* (Jodbehandlung!). Fast typische schwere Basedowifizierung, große oft „leere“ Follikel, sehr zahlreich, auch dünnes Kolloid. Nur kleine Lymphocyteninfiltrate.

S.-Nr. 711/1930, Berlin, 31jährige Ehefrau. *Klinische Diagnose*. Basedow, Tracheotomie. Aus gesunder Familie. Seit 1929 nervös und gereizt. Gewichtsabnahme. Haarausfall. Mattigkeit, Herzklagen. Große Glanzaugen. 1 Woche vor Operation Behandlung mit *Lugolscher Lösung*. 14. 7. Operation in Lokalanästhesie. Abends Dyspnoe. Pulsbeschleunigung. Zeichen schwerster Intoxikation. Leichtes Fieber. Verfall. Tod 4 Tage nach Operation. *Sektionsdiagnose*.

Zustand nach partieller Thyreoidektomie wegen Basedow-Erkrankung. Exophthalmus. Mäßiger Status thymico-lymphaticus. Blutungen in die Halsweichteile bis zur persistenten Thymusdrüse. Postoperative Bronchopneumonie. Randatrophie der Leber. Mäßige Milzhyperplasie. Geringfügige alte Endokarditis der Mitrals.

*Aus dem ausführlichen Befundbericht.* Schlank gewachsene, abgemagerte, leicht gealterte Frau (164 cm, 37,3 kg). Herzgewicht 265 g, Lebergewicht 1090 g, Oberfläche gelblich, rechts und am unteren Rande weißliche Verdickungen der Kapsel und Höckerungen der Oberfläche; zähe Beschaffenheit. Schnittfläche gelblichbraun, deutlich gezeichnet, Bindegewebe nur am Rand etwas strahlig vermehrt.

*Mikroskopischer Befund.* *Leber:* Subkapsuläre Randzone in so breiten Streifen von Parenchym beraubt, daß die an sich nicht veränderte Kapsel stark gerunzelt ist; besonders ist dies der Fall am Leberrand. Von dieser Zone springen noch kurze Streifen ähnlicher Verödung in das Leberinnere hinein. An den Stellen, wo das kollabierte und verdickte Gerüst noch Leberzellen umschließt, sind diese verkleinert und zersprengt. Zum Unterschied von anderen Fällen macht das Bindegewebe hier stellenweise den Eindruck von echten jüngeren Narben mit zahlreichen Spindelzellen und Blutcapillaren, jedoch nicht in den subkapsulären Teilen. Daß nicht Druck von außen den Schwund der subkapsulären Parenchymteile bedingt, ergibt sich aus der Tatsache, daß unmittelbar unter der Kapsel Leberzellen und Teile von Läppchen erhalten, ja die Epithelien daselbst oft besonders hypertrophisch sind. Im Bereich der Untergangszone sind die Leberzellen oft auffällig klein, netzartig auseinandergedrängt und vereinzelt. Dabei sind dann keine Capillaren mehr zwischen ihnen nachweisbar. Die Bindegewebsfärbungen ergeben hier schon deutliche Faserbildung zwischen den verkleinerten Zellen. Ein Übergang zu sog. Gallengangswucherung ist nicht oder fast nie (wenigstens in diesem Falle) zu beobachten. Ganz eigenartig sind weiter in der Leber Streifen kollabierter Lebergewebes mit kleinen zusammengerückten und oft parallel gelagerten Epithelbalken ohne dazwischen gelagerte Capillaren und ohne fibrilläre Verdichtung zwischen üppigen, verschobenen, wahrscheinlich hypertrophierenden Läppchenbezirken (Abb. 8).

In anderen *Randstückchen* ist die subkapsuläre Zone noch nicht verödet, aber stark gelichtet mit zerbrockelnden und verschmälerten, zusammengerückten Balken, die vielfach parallel gestellt und von faserigen Streifen begleitet oder zerstreut sind. Die *Gitterfaserimprägnation* ergibt dort eine hochgradige Verstärkung und Streckung der Fasern. Dasselbe in *vielen Stücken* (Rand, Unterfläche, Hilusgegend, rechter und linker Lappen). *Fettfärbung:* Ziellich spärliche Verfettung, feintropfig und am Pigment körnig. *Glykogen:* Keine Spur.

*Schilddrüsennrest.* Starke Nekrose und Blutungen, die erhaltenen Follikel mit sehr hellem, dünnen Kolloid gefüllt. Kubisches Epithel, wenig Knospenbildungen, keine Lymphfollikel.

*Herzmuskel.* Fasern vereinzelt zerfallen, zum Teil auch unter Hinterlassung von amorphen Massen in jungem Bindegewebe geschwunden. Geringe braune Pigmentierung. Querstreifung nicht überall erhalten.

S.-Nr. 77/1924, Basel, 22jährige Sekretärin. *Klinische Diagnose.* Basedow-Krankheit. Krankengeschichte: Vor 10 Jahren Unterbindung sämtlicher Arterien wegen Basedow. Darauf Besserung bis 1920, dann neue Erkrankung mit Tremor und Exophthalmus. Herzklopfen. Gewichtsabnahme. Jetzt am Tage vor dem Tode rechtsseitige Resektion der Schilddrüse, Entfernung von 70 g Gewebe. *Sektionsdiagnose.* Basedow-Erkrankung. Herztod oder Intoxikationstod nach rechtsseitiger Thyreoidektomie. Exophthalmus. Braune Degeneration und diffuse Verfettung des Myokards. Geringe Blutstauung der Leber mit Atrophie des Leberrandes. Beginnende hypostatische Pneumonie beider Unterlappen.

*Aus dem ausführlichen Befundbericht.* Länge 156 cm, Gewicht 45,4 kg, Herzgewicht 290 g, Lebergewicht 930 g.

*Mikroskopischer Befund.* Leber (Randstück): Von Epithelien entleerte und verödete Teile neben frischen starken Dissoziationen mit Auflösung der Capillarwände, aber wohlerhaltenen Leberzellgruppen. Kapsel gerunzelt, unmittelbar darunter erhaltene Grüppchen von Epithelien. Dann völlig epithelberaubte,

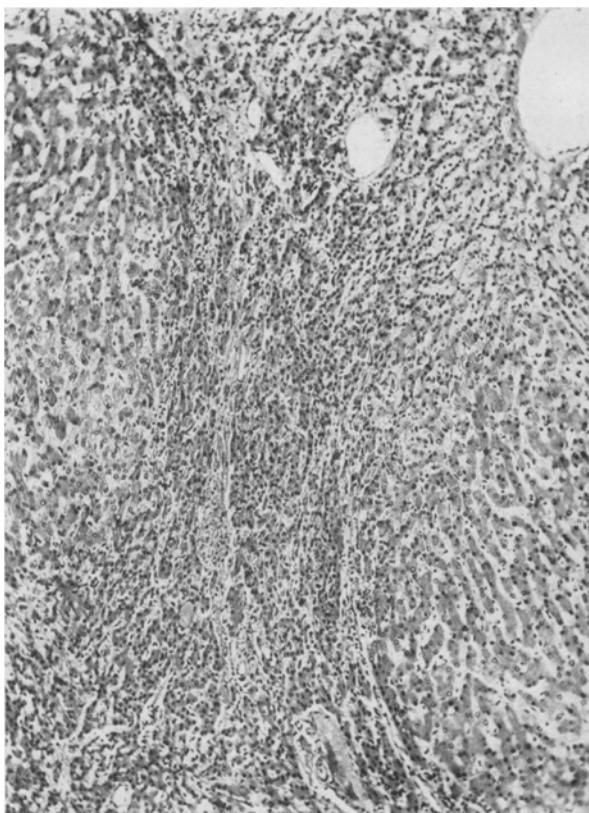


Abb. 8. Jüngere streifige Atrophie des Lebergewebes bei Morbus Basedowi mit Kollaps des dissozierten Parenchyms. Keine Entzündung. Zeiß Apochromat 10mal, Photookular 6mal, Auszug 40 cm.

bindegewebige, aber nicht sklerotisch-narbige Streifen, die sich stellenweise tiefer ins Lebergewebe senken. Keine Entzündung. In diesem Falle sind die dissoziierten Partien oft von freien roten Blutkörperchen erfüllt. Starke Verfettung vereinzelter Zellen. *Glykogen:* 0. *van Gieson:* Die verödeten Partien bestehen aus lockeren, aber ziemlich dicken, leimgebenden Fasern. In Gitterfaserschnitten nach *Foot:* Appositionelle Verdichtung und Verstärkung der äußeren Kapsel nach innen.

Der Fall ist früher schon aus meinem Basler Institut von *Geiger* in anderem Zusammenhang veröffentlicht<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Bruns' Beitr. 133 (1925).

*4. Gruppe: Fälle mit frischen Veränderungen.*

S.-Nr. 572/1932, Berlin, 54jähriger Mann. *Klinische Diagnose.* Basedow, Koma. Bis vor 2 Jahren gesund. Beginn mit Müdigkeit. Verschlimmerung vor 6 Monaten mit Herzklopfen. Starke Gewichtsabnahme. Befund: Exophthalmus, Tremor, Tachykardie. Schilddrüse nicht vergrößert. Im weiteren Verlauf starker

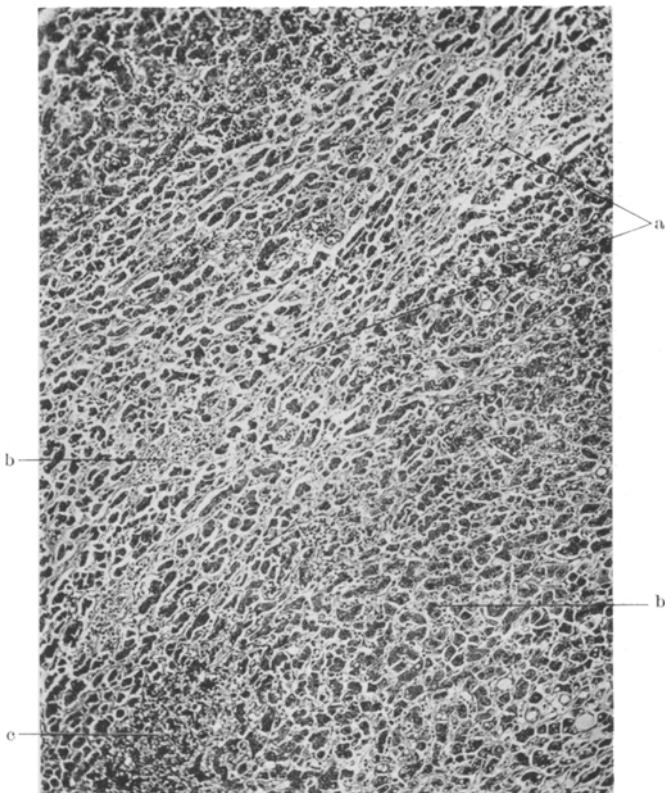


Abb. 9. Ältere Dissoziation der Leber bei Morbus Basedowi. In voller Atrophie begriffene Parenchymstreifen a-a mit beginnender Sklerose. Daneben jüngere, bzw. nicht so stark kollabierte und dissozierte Partien b-b; c Blutung. S.-Nr. 572/32. Etwas ältere Veränderung als vorhergehende Abbildung.

Erregungszustand. Grundumsatz + 56 %. Zunehmende Kachexie. Tod in völliger Bewußtlosigkeit. *Sektionsdiagnose.* Parenchymatöse Umwandlung der Schilddrüse, ohne kropfige Vergrößerung. Status thymico-lymphaticus. Starker Umbau und zyanotische Atrophie der Leber. Braune Degeneration des Herzens (365 g). *Aus dem Befundbericht.* Lebergewicht 1240 g, am Rand einige abnorme Einkeerbungen. Kapsel sonst überall glatt und nicht verdickt. Die Konsistenz der Leber leicht vermindert, die Farbe der Schnittfläche rosabräunlich. Auf Druck kommt nur aus den größeren Gefäßen dunkelrotes Blut. Eine Läppchenzeichnung nicht sichtbar. Überall sind kleine zackig begrenzte, graubläuliche und gegen die Umgebung dunkler gefärbte einsinkende Stellen.

*Mikroskopischer Befund. Leber* (1. Stück): Das Lebergewebe wird von langen dissoziierten Streifen atrophierenden Parenchyms durchzogen (Abb. 9). Eine besondere gesetzmäßige Anordnung ist dabei nicht festzustellen, eine ausgesprochene Bindung ist weder an die *Glissone'sche Kapsel* noch an die Zentralvenen zu finden. Es herrscht auch sonst starke, aber ungleichmäßige Dissoziation, wechselnder Blutgehalt von übermäßiger Blutfülle bis zu ausgesprochener Blutleere. Letzte oft nur in Form zwar offener, aber nicht von rotem Blut durchströmter Capillaren. Vielfach ist starkes Ödem und stellenweise sind heftige Blutungen (Abb. 9c) vorhanden, wobei die Spalträume zwischen den ganz zusammengedrückten Capillaren und den dissoziierten Epithelen völlig mit Blut ausgefüllt sind. Die oben erwähnten Streifen lassen den allmählichen Untergang der Epithelen verfolgen, wobei das Gerüst erhalten bleibt, aufquillt und sich neu richtet. Besonders deutlich ist dies in subkapsulären äußeren Bezirken. Eine ausgesprochene Sklerose ist noch nicht vorhanden. In den epithelentblößten gelockerten Gerüstwerken sind die Capillaren nur schwer zu verfolgen. Kleinzellige Infiltrationen fehlen so gut wie ganz, nicht einmal in der *Glissone'schen Kapsel* sind sie ausgesprochen. Gallengänge und Blutgefäße sind unverändert. Die Epithelen sind in den nicht atrophierenden Teilen oft grobtropfig verfettet. Der Befund wechselt in den verschiedenen Leberteilen, stellenweise fehlen die Atrophien und man hat ein gewöhnliches Bild starker toxischer, besonders peripherer Verfettung vor sich. *Glykogen* findet sich nicht einmal in Spuren. Die äußere Kapsel ist streckenweise stark gerunzelt, ohne verdickt oder sonst verändert zu sein. Selbst unter ihr, in der Zone stärksten Epithelschwundes ist noch keine faserige Verdichtung vorhanden. Wieder in einem anderen Leberstück überwiegen eigenartige langsame zentrale Nekrobiosen neben Stellen mit sinusoid erweiterten und blutgefüllten Capillaren, dann völlig blutleere Bezirke, sich einseitig an Zentralvenen anschließend, wobei die Capillaren teils kollabiert, teils körnig ausgefüllt sind und neben verkleinerten Leberzellen, an Stelle geschwundener solcher zahlreiche einkernige Rundzellen (von der Art von Monocyten) angesammelt sind. Die *Malloryfärbung* zeigt an den stark dissoziierten Partien mit erhaltenen Epithelen oft schon ein so dichtes Filzwerk von Fasern, daß da zwischen die Capillaren nur als ganz schmale Röhrchen erscheinen, durch die die leuchtend roten Erythrocyten nur einzeln durchschlüpfen können.

*Schilddrüse*. Das Gewebe ist verschieden zusammengesetzt. Die für das bloße Auge heller erscheinenden Teile haben kolloidfreie, unregelmäßig gestaltete Bläschen mit knospenartigen Einstülpungen und Verzweigungen. Epithel hier hoch. Andere Stellen, von den ersten oft scharf abgesetzt, zeigen dünnes Kolloid und nur geringe Überhöhung der Epithelen.

S.-Nr. 594/1931, Berlin, 20jähriges Fräulein. *Klinische Diagnose*. Basedow, Koma. Einlieferung in die Klinik 5 Tage vor dem Tode mit Basedow und Diabetes. Seit dem 11. Lebensjahr Anschwellung des Halses. Später Herzschlag. Seit 4 Monaten starke Gewichtsabnahme. Schweiße. Haarausfall. Exophthalmus. Starke Glykämie, Azidosis und Glykosurie. Auf Insulin ging beides schnell zurück. Am Morgen des Todestages Verwirrtheit, Unruhe, epileptiformer Anfall. Übergang in Sopor und tiefes Koma. Erlöschen der Reflexe. Klarer Liquor, ohne Druckerhöhung. Im Urin kein Eiweiß, kein Aceton. Blutzucker 0,033 mg. Intravenös Traubenzucker und Calc. Bromid. Das aus den Venen fließende Blut fast hellrot. *Sektionsdiagnose*. Große parenchymatöse Struma mit einzelnen kirschgroßen derben Kropfknoten. Hyperplasie der Thymusdrüse (48 g!). Status lymphaticus. Mäßig starke Pulpahyperplasie der Milz (160 g). Rote Hyperplasie des Knochenmarks. Dilatation beider Herzkammern und fleckige Entartung des Herzmuskels. Geringe braune Atrophie desselben (Herzgewicht 310 g). Geringe Atrophie des vorderen Leberrandes. Hochgradige allgemeine Abzehrung. Hirnquellung.

*Mikroskopischer Befund. Leber:* Starke Dissoziation, besonders zentral, von einzelnen Epithelien nur mehr braune Schollen, die übrigen geschwollen und trüb, mit anscheinend unversehrten Kernen. Die Capillaren zentral weit, unregelmäßig gestaltet, Wände undeutlich, zum Teil krümelig; Capillarinhalt meist ohne jedes rote Blutkörperchen, aber mit Krümeln, vielleicht der Farbe und Form nach mit Erythrocytenträmmern gefüllt. An anderen, mehr intermediären Stellen zerrissene rote Blutströmung mit gut gefärbten Erythrocyten. *Glissonsche Kapsel* o. B. Keine subkapsuläre Sklerose. In einigen fleckigen stärkeren Lichtungsbezirken des Innern inmitten von Blut-Lymphansammlungen starke Verquellung von Fasern. *In anderem Stück* sehr weite klaffende, aber wiederum nicht mit rotem Blut ausgefüllte Capillaren. Wieder *anderes Stück* zeigt neben starker Dissoziation auch Koagulationsnekrosen von Epithelien.

*Schilddrüse.* Im allgemeinen kolloidarm, das Epithel hoch, bis zylindrisch, oft abgeschliffert. Follikel oft langgestreckt. Epithelpolster, zuweilen Lymphocyt-infiltrate. Kleine kolloidreiche, makrofollikuläre Knoten.

S.-Nr. 673/1928, Basel, 56jähriger Mann. *Klinische Diagnose.* Struma basedowiflata. Beiderseitige Strumektomie 1 Tag vor dem Tode. *Sektionsdiagnose.* Postoperativer Herztod (?) nach Strumektomie: Braune Degeneration und Hypertrophie des Herzens, Dilatation der rechten Kammer. Hämorrhagische Infarzierung des Schilddrüsenrestes. Beginnende hypostatische Pneumonie. Blutstauung der Leber mit Vérfettung und eigenartigen „Stauungszeichnungen“. Thymuspersistenz. Lebergewicht 1110 g, Herzgewicht 332 g.

*Mikroskopischer Befund. Leber:* In diesem Fall scheinen auf den ersten Blick fleckige echte, oft einseitig am Zentrum der Läppchen ansetzende Blutstauungsbezirke mit Druckatrophie der Balken vorhanden zu sein; auffällig ist nur, daß manche Läppchen davon frei sind, also keine allgemeine kardiale Stauung des Blutes besteht und daß im Bereich der blutreichen Bezirke auffällig starke Dissoziation der Epithelien und Auflösung der Gefäßwände mit Blutungen herrschen. Besonders reichliche Untergänge finden sich in einem breiten Streifen unter der Leberkapsel mit und ohne freie Blutansammlungen. Im letzteren Falle werden die Lebergewebsreste mit ihren verkleinerten und verkürzten Balken von gequollenen, faserigen Zügen, offenbar den feinstfaserig verbreiterten früheren Capillarwänden und ihrem Ersatz durchzogen. Zuweilen entwickelt sich diese feinstfaserige Masse deutlich an der Stelle der pericapillären Ödeme (Abb. 10). Zuweilen ist auf größere Strecken nichts als diese zuerst fast homogene Masse vorhanden (Ödem oder Grundsubstanz-Seen). Die äußere Kapsel ist nicht verdickt und an diesen Stellen ist auch noch keine kollagene Faserung nachweisbar; hingegen dort, wo blutgefüllte Capillaren zwischen verkleinerten Leberzellen offenbar dauernd erweitert sind (cyanotische Induration). Noch deutlicher, daß es sich nicht um reine und eigentliche Blutstauung handelt, ergibt es sich in anderen Blöcken. Die dissozierten Leberzellen erhalten sich, sofern sie von Blut umgeben sind, ziemlich lang, schwinden aber offenbar schnell, wenn das rote Blut nicht mehr herankommt, also auch in den von Plasma erfüllten Zonen. Das erhaltene Lebergewebe ist ziemlich stark feintropfig verfettet. Bei *Gitterfaserfärbung* erkennt man, wie trotz Untergang der Leberzellen die Maschen des Fibrillenwerks noch erhalten und zunächst offenbar durch Gewebsflüssigkeit gefüllt werden; sodann entsteht durch Druck und Zug eine mechanische Umarbeitung: die Fasern rücken zusammen, richten sich parallel und verstärken und vermehren sich. Besonders deutlich ist dies unter der Kapsel, wo die Fasern sich dieser parallel stellen und in den kapselnahen Zonen deren Runzelung mitmachen.

*Schilddrüse.* In einem Schilddrüsenrest zahlreiche infarktartige Nekrosen, sonst das Gewebe kolloidfrei mit hochkubischem und vielfach desquamiertem Epithel. Im resezierten Stück üppige Zellwucherungen mit Hügelbildung. Viele Bläschen mit hellem Kolloid.

S.-Nr. 645/1931, Berlin, 53jähriges Weib. *Klinische Diagnose.* Basedow, Herzinsuffizienz, symptomatische Psychose. *Sektionsdiagnose.* Partielle Basedowifikation der Schilddrüse, ohne Vergrößerung derselben (nach Angabe vorhergehende Bestrahlungen). Dilatation und Hypertrophie des ganzen, besonders stark des rechten Herzens (425 g). Schwere Coronarsklerose. Sehr ausgedehnte Infarkte

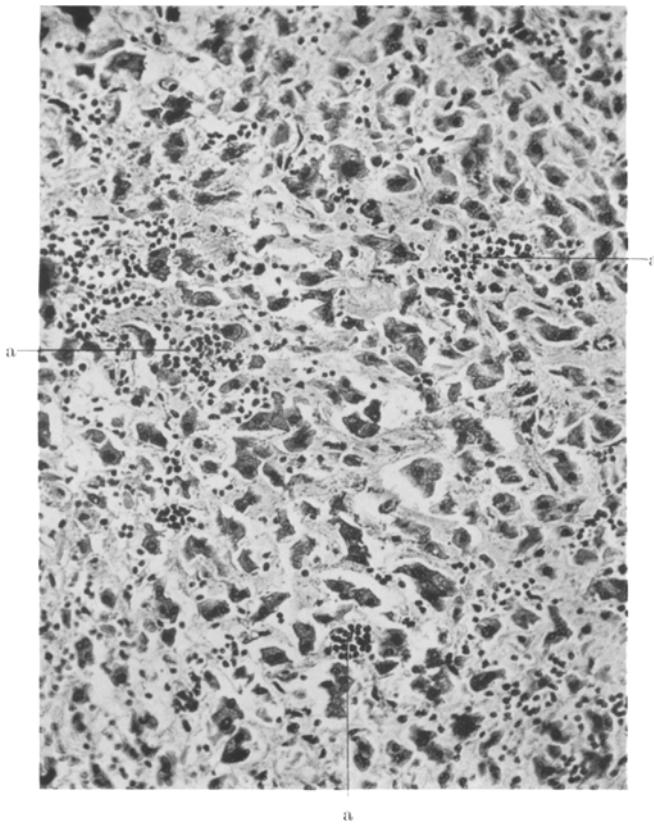


Abb. 10. Fortgeschrittene Dissoziation und Epitheliolyse der Leberzellen bei Basedowscher Krankheit, Sklerose in vollem Gang ohne Wucherung von Fibroblasten oder kleinzellige Infiltration. Die dunklen Rundkörper (a) sind Erythrocyten. S.-Nr. 673/28. Zeiß Obj. 20, Photookular 6mal, Abstand 60 cm.

des Myokards. Organische und relative Mitralsuffizienz. Abgelaufene Endokarditis der Mitralis und der Aortenklappen. Narbige Sklerose der Aortenwurzel. Hydrothorax. Multiple Infarkte. Mäßige chronische Blutstauung der Leber mit leichtem Umbau. Gallensteine.

*Mikroskopischer Befund. Leber* (1. Stück, Mitte): Hochgradige fleckige, überwiegend zentrale Hyperämien, zum Teil ohne Verschmälerung der Leberzellbalken (keine „Druckatrophie“), aber oft auffällig blasses und diffuse bräunliche Körnelung der Epithelen. In Nachbarschaft der Zonen mit überfüllten Capillaren Strecken „leerer“ Capillaren. In gewissen Abschnitten, wo die Capillarwände in Zerstörung begriffen sind und die Leberzellen sich voneinander lösen und vakuolig erscheinen,

sind die roten Blutkörperchen nicht mehr färbbar und zu hellen Klümpchen verändert. Keine subkapsulären Verödungen, keine Infiltrate.

2. Stück: Sehr eigentümliche totale Koagulationsnekrosen von Balken, ringsum kolossale Hyperämie. Im Bereich dieser sehr feintropfige Verfettung. Vereinzelte sehr grobe Fetttröpfchen außerhalb dieser Stellen. Kein Leberglykogen. Gitterfasergerüst wohl erhalten. Die zu langen Schollen geronnenen und abgestorbenen Leberzellbalken werden allmählich dünn, dann abgeschmolzen. Es gibt Stellen, wo sehr stark erweiterte pericapilläre Lymphräume neben den absterbenden Zellen von Fibrinfäden erfüllt sind (Abb. 11). Leberrand nur an einzelnen Stellen über

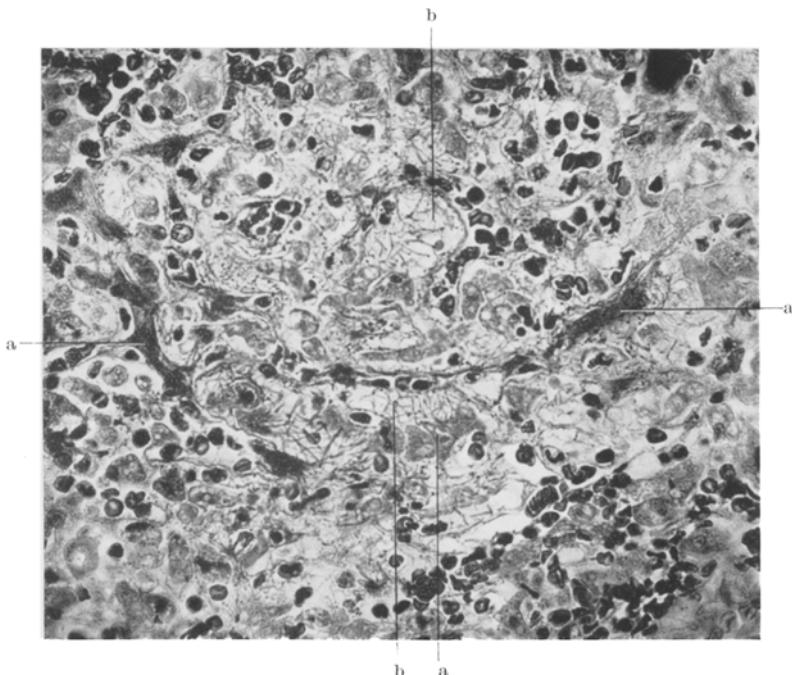


Abb. 11. Akute thyreotoxische herdförmige Atrophie des Lebergewebes mit Koagulationsnekrosen der Epithelien (a), capillärer Anämie und fibrinhaltigen pericapillären Ödemen (b).

atrophischen älteren Herden eingezogen. Keine ausgesprochene subkapsuläre Untergangszone. Keine bindegewebigen Narben. In einigen nekrotischen Herden reichlich Monocyten und vereinzelte Leukocyten, zum Teil auch im Raum der ursprünglichen Leberzellbalken. Zahlreiche capilläre Thrombosen.

*Schilddrüse.* Unregelmäßiger Bau mit knotenartigen Bezirken. Hier besonders regelrechter Kolloidgehalt, sonst überwiegend kolloidarme und kolloidleere Bläschen. Hier Epithel kubisch bis zylindrisch. Follikelwandungen wulstig und papillär, wenig Lymphzellenansammlungen.

S.-Nr. 466/1931, Berlin, 53jährige Frau. *Klinische Diagnose.* Unklare Allgemeininfektion. Struma substernalis. Seit 3 Jahren Atemnot. Beiderseitige Halsanschwellung. Kein Glotz- oder Glanzauge. Fieber bis 39°. Schmerhaftigkeit der Milz. *Sektionsdiagnose.* Diffuse parenchymatöse Struma (histologisch vom typischen Bau des Basedow-Kropfes). Dilatation der Herzkammern (Herzgewicht 285 g). Braune Atrophie des Myokards. Geringe Cyanose der Bauchorgane. Leichte

Hämosiderose und Atrophie der Leber (1050 g). Schwellung des Gehirns. Reste geringfügiger abgelaufener Endokarditis der Mitralis.

*Mikroskopischer Befund.* *Leber:* Geringe Kapselrunzelung, ziemlich stark am äußersten Lappenumschlagsrand. Starke Hyperämie von unregelmäßiger Verteilung; in solchen Bezirken oft Verkleinerung der Epitheliien mit gleichzeitigem Kollaps des Gewebes; gewisse Stellen enthalten in den klaffenden Blutcapillaren kein Blut. Ödem aber kaum vorhanden, desgleichen keine merkliche Dissoziation, aber bei blutkörperchenleeren Capillaren krümeliger Zerfall von Epitheliien. Bei *Gitterfaser*-Darstellung auffallend stark zusammengedrücktes Gewebe und bei erhaltenen, aber dünnen Balken sehr dicke und etwas knorrig Gitterfasern. Sie liegen dabei den Balken ganz an. Keine Dissoziation. Auch umschriebene kleine narbenartige Sklerosen. Auffällige innere Fältelung der Balken. Stellenweise wieder gefestigte Dissoziation. Kein *Glykogen*. Spärliche unregelmäßige Verfettung.

### 5. Gruppe: Ungewöhnliche Fälle, Ausgänge in Cirrhose.

S.-Nr. 954/1933, Berlin, 49jähriger Mann. *Klinische Diagnose.* Basedowsche Erkrankung. Herzinsuffizienz. Leberschädigung. Cholelithiasis? Seit 13 Monaten zunehmender Basedow, bei Jod Verschlimmerung. Zuerst Sub ikterus, später tiefer universeller Ikterus. Exophthalmus. Grundumsatzsteigerung. Tachykardie. *Sektionsdiagnose.* Atrophische Pigmenteirrhose mit starker Pigmentierung des Pankreas und der regionären Lymphknoten. Beträchtliche Hyperplasie der Milz (405 g). Starker Ikterus der Leber und allgemeiner Ikterus. Multiple Blutungen. Schwere pigmentierte Gastroenterocolitis. Kolloidarme parenchymatöse Schilddrüse. Bronchopneumonie. Eiternde Parotitis.

*Mikroskopischer Befund.* *Leber:* Starker Umbau, starke frische und ältere Dissoziation. Starker Ikterus. Narben unregelmäßig, zum Teil wie bei echter Cirrhose mit Infiltraten und sklerotischem Bindegewebe, zum Teil einfache Sklerose ohne Fibroblastenvermehrung und ohne kleinzellige Infiltration. Enorme capilläre Anämie und pericapilläres Ödem. Wenige Gallengangswucherungen. *Berliner Blaureaktion:* Mäßige und starkfleckige Hämosiderose der Narbenzüge überwiegend in spindeligen Narbenzellen, geringe der peripheren Leberepitheliien.

*Schilddrüse.* Typische Basedow-Schilddrüse mit spärlichem, hellfarbbaren Kolloid, hohen zylindrischen Epitheliien und Zapfenbildungen.

S.-Nr. 1110/1930, Berlin, 41jähriges Weib. *Klinische Diagnose.* Sepsis. Beginn der Krankheit vor 3 Jahren im Anschluß an Diphtherie mit zeitweiligen Fieberanfällen von mehrtägiger Dauer. Gewichtabnahme bis 50 Pfund. Lockerung der Zähne. Leichtes Schwitzen. Haarausfall. Zunehmende Anämie. *Sektionsdiagnose.* Morbus Basedowii. Kleinknotige (annuläre) Lebercirrhose (Lebergewicht 1190 g) mit leichter Fibrose und Hyperplasie der Milz (Milzgewicht 290 g). Allgemeine Anämie und hämorrhagische Diathese. Rote Hyperplasie des Knochenmarkes. Schwellung und Blutungen zahlreicher Lymphknoten. Gangränезierende Parodontitis des ganzen Gebisses. Linksseitige, ziemlich oberflächliche, nekrotisierende Tonsillitis (Blutkulturen steril).

*Mikroskopischer Befund.* *Leber:* Richtige, grobannuläre, bis zu starkem Umbau vorgeschrittene Lebercirrhose mit ziemlich starker grobtropfiger Verfettung. Sie unterscheidet sich in bezug auf Anordnung und Bau der Narben nicht von einer gewöhnlichen Cirrhose. Die Narben tragen den Charakter entzündlicher Bindegewebsneubildung mit reichlichen Fibroblasten und Resten kleinzelliger Infiltration. In der Kapselzone verhalten sie sich ebenso. Daneben sind keine andersartigen Sklerosen. Kein *Glykogen*.

*Schilddrüse.* Kolloid fehlt fast ganz, das wenige vorhandene ist nur blaß färbbar. Follikel teils klein, teils etwas größer, letztere buchtig gestaltet, mit leichten papillären Erhebungen. Das Epithel auch an den größeren Bläschen hochkubisch bis zylindrisch.

Anhangsweise seien unter den ungewöhnlichen Fällen auch solche ganz kurz erwähnt, in denen sich Widersprüche zwischen dem klinischen Befund und dem Sektionsergebnis fanden.

Schon aus den vorstehend aufgeführten Fällen war zuweilen zu erkennen, daß nur eine genaue Anamnese vom Überstehen einer früheren Basedow-Erkrankung noch Kunde gab oder es kam vor, daß das klinische Bild überhaupt nicht an Thyreotoxikose hatte denken lassen; der pathologisch-anatomische Befund drängte aber sowohl hinsichtlich der Schilddrüse wie der Leber zu dieser Diagnose (vgl. Fall S.-Nr. 466/1931, S. 23).

Umgekehrt zeigt der folgende Fall, daß bei einem als schwer toxisch angesehenen Basedow der mikroskopische Befund nur zum Teil, wenigstens in der Schilddrüse, dem klinischen Krankheitsbilde entsprach, aber an der Leber kein schwerer Befund zu erheben war.

S.-Nr. 1475/1932, Berlin, 45jähriges Weib. *Klinische Diagnose.* Morbus Basedowii. Schwere kardiovaskuläre Insuffizienz. Absolute Arhythmie. Vor 20 Jahren einmal Halsanschwellung und spontan sich zurückbildende Basedowsche Erkrankung. Seit 6 Monaten neuerdings Auftreten der Krankheit, bald mit Dekompen-sation des Herzens. Zuletzt schwer toxischer Zustand. *Sektionsdiagnose.* Sehr derbe, parenchymatöse Hyperplasie der Schilddrüse mäßigen Grades. Geringer Status lymphaticus. Schwielen des Myokards. Hypertrophie und Dilatation des rechten, schließliche Erweiterung des linken Ventrikels (Herzgewicht 350 g). Frische Thrombose im absteigenden Ast des linken Kranzgefäßes über atherosklerotischen Stellen. Geringer Umbau der Leber. Lungeninfarkte bei Thrombose des rechten Herzohres.

*Mikroskopischer Befund.* *Leber* (Randstück): Fleckige Hyperämie ohne Atrophie und ohne Sklerose, aber Stase der sinusoid erweiterten Capillaren.

Im zentralen Stück: Ebenfalls buchtige Erweiterungen von Capillaren, an denselben Stellen Verschmälerung von Leberzellbalken. Unterbrechungen derselben mit Verkleinerung der Epithelien.

In zwei weiteren Stücken: Deutlichere fleckige Atrophien. Ödem mit peri-capillären Faserbildungen. *Glykogen* nur andeutungsweise in Kernen. Fett in grob- und feintropfigen Ansammlungen im Zusammenhang mit peripheren Läppchen-abschnitten, herdförmig zum Teil auch in Sternzellen.

*Schilddrüse.* Teilweise unveränderte Follikel, teilweise fleckige typische Basedowifizierung.

Einen noch stärkeren Unterschied zwischen klinischem und pathologisch-anatomischem Befund zeigt der folgende Fall:

S.-Nr. 1116/1932. Berlin, 63jähriges Weib. Der Fall ist in *G. v. Bergmanns „Funktioneller Pathologie“* auf S. 208 unter der Diagnose Morbus Basedowii mit paraplegischer Fettsucht wiedergegeben.

Nach einer einzigen Schwangerschaft wurde die Frau in der ganzen unteren Körperhälfte hochgradig fettsüchtig. In den nächsten Jahren entwickelte sich eine Basedowsche Erkrankung, bei der die obere normale Körperhälfte abmagerte, die fettsüchtige untere nicht. Durch Strumektomie Besserung der Basedowschen Erkrankung und der Abmagerung. Jetzt vor 15 Jahren, d. h. nach weiteren 20 Jahren, Rezidiv, mit demselben Gegensatz zwischen oberer und unterer Körperhälfte.

Lungenherde, die sich später als Krebsmetastasen herausstellten. Klinisch wurde im Frühjahr 1932 eine Struma maligna angenommen.

*Sektionsdiagnose.* Multiple Krebsmetastasen der Lungen bei früher extirpiertem Carcinom der Schilddrüse. Jetzt neuerdings durch die Halshaut durchgebrochener Plattenepithelkrebs, vermutlich branchiogenes Carcinom, stellenweise mit Drüsenstruktur und knotig entarteter Rest des linken Schilddrüsenlappens bei altem operativem Mangel des rechten und des Isthmuseastes. Dilatation und braune Degeneration des Herzens (Herzgewicht 310 g). Geringfügige Reste von Endokarditis der Mitralis. Fleckige Atrophien und chronische Blutstauungen der Leber. Schrumpfung der Gallenblase um weiche Konkremente. Lipodystrophia progressiva.

*Mikroskopischer Befund.* *Schilddrüse:* Im linken Schilddrüsenlappen typisches Bild einer Basedowstruma.

*Leber* zeigt weder frische noch alte entsprechende Veränderungen. Es herrscht nur ein auffällig unregelmäßiger Läppchenbau mit sehr breiten und oft knorriegen Epithelbalken. *Glykogen* ist in schwacher Menge ziemlich ausgebretet in den peripheren Läppchenteilen vorhanden. In der *Glissonschen Kapsel* vermehrte Lymphocytenansammlungen.

Die mikroskopische Untersuchung der übrigen Drüsen mit innerer Sekretion ergab nichts Krankhaftes.

Auch im folgenden Falle wurden die pathologisch-anatomischen Befunde der *Basedowschen Krankheit* vermißt:

S.-Nr. 309/1931. Berlin, 47jähriger Mann. *Klinische Diagnose.* Morbus Basedowii mit symptomatischer Psychose. *Sektionsdiagnose.* Große, teilweise ziemlich kolloidreiche Struma. Exophthalmus. Hyperplasie der Follikel des Zungengrundes, des Darms und der Tonsillen. Hyperplasie der Milz (Milzgewicht 400 g). Chronisches Lungenemphysem. Chronische Tracheobronchitis. Hypertrophie der rechten Herzkammerwand.

*Mikroskopischer Befund.* An 4 Stücken der Leber keine von den oben geschilderten Veränderungen. Kein *Glykogen*. (Sektion 27 Stunden nach dem Tode.)

*Schilddrüse* keine Basedowifikation.

Als Vergleichsfälle und zum Beweis der obigen Angaben, daß die Mehrzahl und gerade die eigenartigsten der beschriebenen Leberveränderungen für die *Basedowsche Erkrankung* nicht spezifisch sind, weise ich auf ähnliche Befunde bei perniciösen Anämien hin, wo man auch Störungen der Blutfüllung der Capillaren, Ödem und zentrale Koagulationsnekrosen findet. Viel ähnlicher aber sind die Befunde, die man gelegentlich bei Endokarditis antrifft. Hier wirken, wie bei der *Basedowschen Erkrankung* Zirkulationsstörungen mit toxischen Veränderungen zusammen, so daß Bilder entstehen, die den bei *Basedowscher Erkrankung* oben beschriebenen nicht nur entsprechen, sondern gewissermaßen über sie hinausgehen.

Einen solchen Fall möchte ich zum Beweis des Gesagten etwas ausführlicher histologisch wiedergeben und mit 2 Abbildungen belegen.

S.-Nr. 332/1927. Basel, 83jähriger Mann. *Sektionsdiagnose.* Krebs des Pylorusmagens mit regionären Drüsenmetastasen und Einbruch in das Quercolon. Metastasen der Leber. Geringfügige chronische ulceröse Endokarditis der Tricuspidalisis. Käsige Tuberkulose der rechten Prostatahälfte. Allgemeine schwere Anämie. Atypische (nicht gelöste) croupöse Pneumonie des rechten Oberlappens. Chronisches

Lungenemphysem. Starke Hypertrophie und Dilatation des rechten Herzens. Weiche Schwellung der senil-atrophischen Milz. Kropfknoten der Schilddrüse.

*Mikroskopischer Befund. Leber:* Starke Ausfälle an Parenchym in Form von epithelberaubten Stellen, die auf den ersten Blick den Eindruck ausgedehnter frischer cyanotischer Atrophien machen. Sie halten sich an zentrale Teile der Läppchen, überschreiten diese aber bis gegen die Glissonsche Kapsel und in andere Läppchen hinein und greifen zungenförmig besonders entlang sublobulärer Venen weit um sich. In einem Teil dieser Bezirke sind die Epithelien noch als Ansammlung

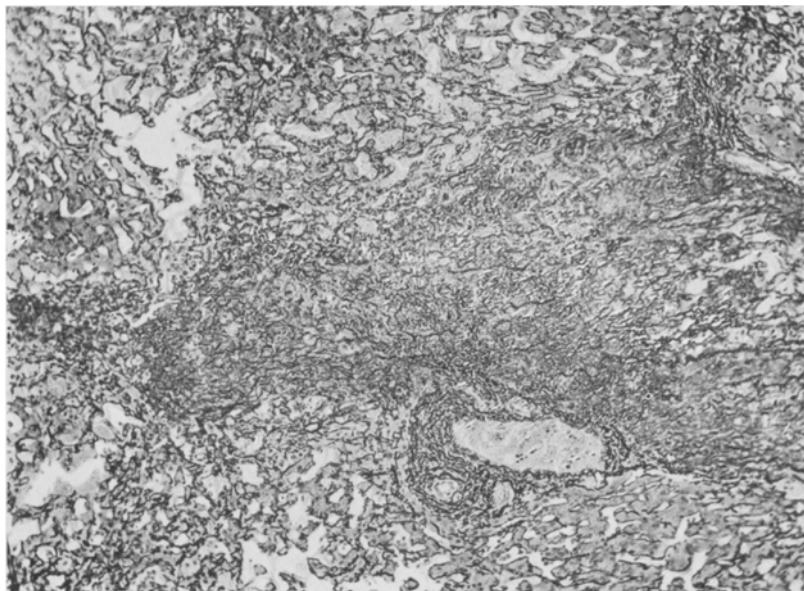


Abb. 12. Lebernekrosen bei Endokarditis und Blutstauung (Vergleich mit analogen Nekrosen bei Morbus Basedowii): Entepithelialisierung bei Erhaltung des Gitterfasgerüstes, Kollaps und Neuordnung desselben, Hyperplasie der Fasern im Entlastungsödem, Sklerose durch Verdichtung und Neubildung. Unregelmäßige Erweiterung perifokaler Capillaren mit Plasmafüllung. Zeiß Obj. 10, Photoökular 6mal Abstand 40 cm.

dicht liegender blasig veränderter Gebilde, in einem anderen sind zwischen erweiterten Capillaren nur schollig-braune Reste von solchen vorhanden; die grobblasige Entartung entwickelt sich, wie man an dem Rand dieser Herde erkennen kann, aus vacuolären Degenerationen unter Schrumpfung der Kerne, so daß Gebilde wie Schaumzellen (bzw. Xanthomzellen) aus den Leberepithelien entstehen. Erst mit zunehmender Atrophie dieser entsteht das Pigment und die (Entlastungs-) Hyperämie der Capillaren. Nirgends herrscht der Eindruck einer einfachen Stauungsblutüberfüllung vor. Mit der vacuolären Entartung ist meist eine Veränderung der Capillarwand verbunden, die in einer Auffaserung und körnigen Verquellung besteht. Die Endothelien schrumpfen und verschwinden. Schließlich entstehen größere Bezirke, die wie Blutseen aussehen, aber bei längerem Bestand keine Blutkörperchen mehr enthalten, sondern einen lockeren, offenbar ödematösen Filz enthalten, in dem nur feinste Fasern aufschießen, die sich am Rand der Herde zuerst zu Bündeln verdichten (Abb. 12); ganz spärliche Häufchen von Erythrocyten finden sich dazwischen in Spalten, die nicht mehr den Bau von Capillaren

besitzen. Bindegewebskerne sind dabei nicht oder in höchst spärlicher Zahl zu sehen. Einige Stellen sind durch hochgradige Erweiterung der Capillaren bei erhaltenen, aber auseinandergezogenen Zellbalken ausgezeichnet, dabei sind jedoch die Capillaren fast ganz von Plasma erfüllt und nur spärlich Erythrocyten darin zu finden (Abb. 12). Wo sich rotes Blut zwischen den stark vakuolierten und geschwollenen Leberzellen findet, da pflegen die Erythrocyten geschrumpft und sonst unregelmäßig gestaltet zu sein. Das erhaltene Lebergewebe ist zum Teil unregelmäßig verschoben, aber ohne ausgesprochenen Umbau, die Balken oft von groben, vergrößerten Epithelien mit hypertrophischen Kernen zusammengesetzt. Viele Kerne sind stark blasig.

In diesem Fall sind die Ausfallserscheinungen am Lebergewebe unter der äußeren Kapsel wenig stärker als im Innern. Das Gitterfasergerüst bleibt auffällig lang gut erhalten, verdünnt sich entsprechend der Schwellung der Epithelien und der Erweiterung der Capillarbezirke, wird etwas körnig knorrig in den nekrotischen Partien und verdichtet sich in eigentümlicher Weise in den epithelberaubten Gewebsabschnitten; hier verstärken sich den Hauptzugrichtungen entlang die größeren Gitterfasern und ordnen sich in welligen, kräftigen schwarzen Fasern annähernd parallel, die leeren Stellen dazwischen füllen sich mit neuen feinsten grauen Fibrillen; dicht daneben kann eine Nachbarstelle mit entgegengesetzt gerichteten Faserzügen anstehen.

Im *van Giesonpräparat* erscheinen diese mit bloßem Auge eben sichtbaren Lücken des Gewebes bei starker Vergrößerung ausgefüllt durch ein rötliches feinstes Fasernetz mit einzelnen leimgebenden stärkeren Fibrillen ohne eigentlichen narbigen Charakter, d. h. es fehlt jede Spur einer entzündlichen Infiltration, einer Vascularisation oder Organisation im gewöhnlichen Sinne.

Dieser Fall häuft und übertreibt sozusagen die auch bei den Basedow-Lebern erhobenen Befunde, ohne daß für eine thyreotoxische Entstehung Anhaltspunkte vorhanden wären. Er soll also zeigen, daß dieselben Vergiftungserscheinungen auch sonst an der Leber vorkommen.

Aus den Beschreibungen geht hervor, daß die Veränderungen der Leber bei der Basedowschen Krankheit scheinbar sehr uneinheitliche und zu einem großen Teil auch nicht eigentümliche sind. Sie sind weiter nicht regelmäßig vorhanden. Bald beschränken sie sich auf alte Gewebsverluste in Form eines subkapsulären Streifens, bald sind gleichzeitig dort oder auch im Leberinnern frische Einbußen an Lebergewebe, bald steigern sich die letzteren zu schweren Hepatosen nach Art der gelben Leberatrophien.

Warum die häufigste Form diejenige mit ausschließlichen oder vorwiegenden alten subkapsulären Verödungen ist, dürfte schwer zu erklären sein. Es ist unwahrscheinlich, daß die gerunzelte typische Basedow-Leber davon herrührt, daß die toxischen Parenchymverluste nur unter der Oberfläche und da wieder besonders an den Lappenrändern nicht oder wenigstens schlechter als im Leberinnern ersetzt werden. Warum geht das Gewebe nahe der Oberfläche überhaupt in stärkerem Maße und, wie gewisse frische Fälle zeigen, dort ausschließlich zugrunde? Kommt es hier zu einer stärkeren Giftansammlung bzw. Giftstauung durch verschlechterte Zirkulationsverhältnisse? Ähnliche Beobachtungen lassen sich auch bei ganz anderen Vergiftungen des Lebergewebes

machen, ich verweise auf die Befunde meines Schülers *E. Laird* in diesem Bande des Virchowschen Archivs; in seinen Präparaten war nach intraperitonealer Einspritzung von Natriumjodid oder Phosphoröl jeweils eine besonders starke toxische Verfettung des Lebergewebes oder blasige Entartung der Epithelien im Leberrand zu sehen.

Sehr eigenartig ist auch die Elastose der verödeten Organteile. Nicht einmal bei der Lebercirrhose kommen derartige Neubildungen von elastischen Fasern in den Narbengerüsten vor, wie hier. Bisher hat übrigens die Entwicklung elastischer Fasern in cirrhotischen Narben keine befriedigende Erklärung gefunden. Da elastische Fasern sich dort natürlich entwickeln, wo Organe starken Größenschwankungen unterworfen sind, so liegt der Gedanke nahe, daß Schwellungen und Abschwellungen auch pathologischer Art eine Bedingung für die Entstehung elastinreicher Narben sein könnten. Schon für die Cirrhose mit ihren wechselnden Lebergrößen durch aufeinanderfolgende Perioden von Schwund und Regeneration, Ab- und Neubau könnte dieser Gedanke zutreffen; er dürfte aber auch richtig sein für die — wie wir sehen werden — ungewöhnlich wechselnden Blutfüllungen der Leber bei Morbus Basedowii.

Im übrigen erscheint bei genauerer Betrachtung die Schädigungsweise der Leber bei dieser Krankheit durchaus nicht so einheitlich, als es auf den ersten Blick der Fall zu sein schien. Es läßt sich aber, von den verschiedenen Stärkegraden der Beteiligung der Leber abgesehen, ohne Mühe und Zwang eine zeitliche Rekonstruktion der Veränderung durch Vergleich der Befunde an zahlreichen Fällen vornehmen.

Der Versuch einer solchen histogenetischen Erklärung sei im folgenden unternommen: Wie bei verwandten Leberkrankheiten laufen Störungen des Blutkreislaufes, der Beschaffenheit der Capillarwände neben Veränderungen der Leberepithelien einher. Auf die grundsätzlichen, so oft erörterten Fragen, inwiefern das eine vom anderen abhängig ist, welches die primären Veränderungen sind und inwieweit neben der Hepatose noch von einer Hepatitis gesprochen werden kann, soll an dieser Stelle noch nicht eingegangen, sondern nur betont werden, daß gerade die Befunde an der Basedow-Leber geeignet sein dürften, einen Prüfstein für diese Begriffe zu bilden.

Als reinste Störungen der Blutströmung in der Leber bei der Basedow-Krankheit sind eigenartige, örtlich unregelmäßige, aber oft die zentralen und die intermediären Läppchenzonen einnehmenden Hyperämien anzusehen. Bei oberflächlicher Betrachtung sind sie leicht mit Blutstauungen zu verwechseln; letztere kommen ja auch außerdem und daneben zweifellos häufig vor. Die hier gemeinten Bezirke mit Blutüberfüllung sind aber weder so angeordnet, noch so harmlos, wie die kardialen passiven Hyperämien. Nach meinem Dafürhalten handelt es sich um schwere fleckige Capillarlähmungen, an die sich weitere tiefer greifende Kreislauf-

und Capillarwand-Störungen anschließen können. Ihre ganze Bedeutung ist freilich am toten Schnitt schwer zu beurteilen, weil sie wahrscheinlich auch flüchtiger Natur sein können. Man trifft sie oft als alleinige Veränderungen an oder es finden sich neben ihnen größere und kleinere Stellen mit im Gegenteil verengten, blutleeren oder nur mit Plasma gefüllten Capillaren. Ich halte dieses Vorkommnis schon für einen höheren Grad von Störung. Jeder, der sich mit der Beobachtung des Capillarkreislaufs der Leber beschäftigt hat, weiß, wie schwierig seine morphologische Beurteilung schon wegen der agonalen und postmortalen Veränderungen des Capillarblutes, besonders wegen der so oft eintretenden Hämolyse ist. Die Befunde bei Basedow sind damit nicht zu verwechseln, wenn man sie erst einmal in ihrer Eigenart erfaßt hat, zumal sich an sie, wie gesagt, weitere bedeutungsvolle Vorgänge anschließen können. Freilich soll damit nicht gesagt sein, daß sie für diese Krankheit ganz spezifisch sind; sie sind es nur in Verbindung mit dem Gesamtbild der Veränderungen.

Weiter fallen, wiederum an sich selbstverständlich nicht als pathognomonisch anzusehen, pericapilläre Ödeme auf, oft mit sichtbaren Zeichen der Erkrankung der Capillarwand verbunden, nämlich mit Aufquellung, kleinen Verdichtungsknoten, Änderung der Färbbarkeit und schließlich Lückenbildungen. Solche Unterbrechungen sind dann oft mit Blutungen in die pericapillären Spalträume verbunden. Es kommt so nicht selten zur Bildung wahrer Blutseen, in denen die meist dissoziierten Leberepithelien zu schwimmen scheinen. Die Endothelien gehen oft schon früh, gleichzeitig mit den oben beschriebenen ersten Capillarwandveränderungen zugrunde, meist indem ihre Kerne sich verdichten und schrumpfen. Seltener ist eine Ablösung und Umbildung zu Monozyten, die dann allerdings zuweilen die Lichtungen bei gleichzeitiger ausgesprochener Erythrocytopenie stark erfüllen können.

Die Leberepithelien erleiden ganz verschiedene Schicksale, je nach dem Ort und der Stärke der jeweiligen Erkrankung. Bei langsamem bzw. abgeschwächtem Verlaufe und besonders im Bereich der Läppchenmitten unterliegen sie einer braunen Atrophie; sie endet in einem vollkommenen Schwund der Zellen; seltener und wohl nur dann, wenn ausnahmsweise die Erkrankung die Läppchen bis zu ihrer Peripherie ergreift, kann man einfache Verkleinerung zu niedrigen Doppelreihen von Epithelien ähnlich der Umbildung in sogenannte Gallengangswucherungen sehen. Die eigentümlichste Form des Untergangs von Leberzellen herrscht indeß in gewissen dissoziierten Bezirken im Bereich von pericapillären Ödemen: Hier erscheinen die Epithelien oft wie ange nagt, maceriert oder sonderbar gekantet, daneben entstehen grobvakuo lige, ja blasige Entartungen. Nur in den Fällen, die sich der gelben Leberatrophie nähern, sieht man auch Koagulationsnekrosen der Epithelien, oft ganzer Balkenstrecken, mit Verdichtungen und Färbungsumschlägen

(st. Eosinophilie) des Protoplasmas; in denselben Fällen begegnet man auch leicht Thrombenbildungen in den Capillaren. Glykogen fand ich niemals, kann aber in Anbetracht der verschiedenen Sektionszeiten und nicht immer möglich gewesenen richtigen Fixationen darauf nur insofern verweisen, als es ohnehin für die Basedow-Leber schon bekannt ist, daß sie glykogenarm oder -frei ist (s. unten). Aber auch der Fettgehalt pflegte zu fehlen oder sehr gering zu sein und keinerlei regelmäßige Verteilung oder Form aufzuweisen. Eine Art „fettiger Entartung“ gab es nur in den Fällen, wo akute Nekrosen vorlagen, in der Nähe dieser Zonen oder in Fällen, die sich auch sonst dem Bilde einer perniziösen Anämie annäherten.

Soweit die Gewebsverluste in der Basedow-Leber. Was geschieht nun an den „leeren“ Stellen? Wiederum sind es sehr verschiedenartige Vorgänge, die je nach den Umständen sich einstellen können, freilich ohne daß diese Umstände immer zu überblicken sind. Es gibt Fälle, wo man den Eindruck erhält, daß der gegenüber der Norm verringerte örtliche Gewebsdruck infolge des Schwundes von Leberzellen zu einer „Entlastungshyperämie“ führt, so wie man auch bei der gewöhnlichen braunen Atrophie der Läppchenzentren eine solche meines Erachtens (ohne zentrale „Stauung“) anzutreffen pflegt. Wenn dann die betreffenden Zonen, meist in Nähe von venösen Abflußbezirken in Netzform verschmälerte und zusammenhängende Leberzellbalken zwischen stark erweiterten Capillaren aufweisen, ist es schwer zu entscheiden, inwieweit die oben genannten örtlichen „Lähmungen“ der Capillaren (paralytische Hyperämien) oder solche Entlastungshyperämien vorliegen. An Stellen massigen Untergangs von Leberzellen können außer den schon erwähnten Blutseen auch Staueseen von Gewebsflüssigkeit entstehen; auch für diese ist die Entscheidung schwer, inwieweit sie als Ödeme ex vacuo oder als toxische Exsudate anzusehen sind. Nach der Schilderung der mit dem einfachen pericapillären Ödem verbundenen Zerfallserscheinungen der Epithelien dürfte aber an der Exsudatnatur wenigstens von vornherein kaum ein Zweifel sein.

Eine Regeneration der Leberzellen in loco findet weder an solchen Stellen noch bei langsamerem Einzelschwund der Epithelien und erhaltenener Capillarwand statt. Sofern die Parenchymverluste im Innern der Leber erfolgen, findet ein Umbau statt, von dem man aber wegen der fehlenden Narbenbildungen (s. unten) viel schwerer sich genügende Rechenschaft geben kann als etwa bei Cirrhose oder knotiger Hyperplasie. Nur die entsprechend den geringen Gewebsverlusten schwächeren Verschiebungen der Läppchengrenzen (soweit man von solchen sprechen kann), die ungewöhnlichen Läppchengrößen und auch die starken Schwanckungen der Größen und Formen der Balken und ihrer Zellen lassen darauf schließen. An Ort und Stelle handelt es sich im wesentlichen um einen nach der Entepithelisierung erfolgenden Kollaps des Gerüstes; dies kann

man besser als in den Untergangszonen des Leberinnern an der besonders bevorzugten subkapsulären Schicht erkennen.

Es gibt aber noch mehr und wichtigere Gerüstveränderungen; sie bestehen in Verstärkung und Neubildung von Fasern. Es wäre falsch, zu sagen, daß eine Neubildung von Bindegewebe oder eine Bildung von Narben im üblichen Sinne vorläge. Dies ist nicht der Fall. Solche gibt es nur bei „organisierender“ Entzündung. Wie unten gezeigt werden soll, handelt es sich hier um grundsätzlich andersartige Vorgänge, die unter dem Namen der Sklerosen zusammengefaßt werden sollten. Das wesentliche besteht in der Faserbildung ohne sichtbare Beteiligung von „Fibroblasten“, jedenfalls ohne Anwesenheit von Granulationsgewebe.

Bei den Anfängen der Lebersklerose könnte man darüber auch im Zweifel sein. Sie bestehen in dem Aufschießen von Fäserchen im ursprünglichen *Disse*schen Spaltraum. Die Vorbedingungen dazu sind am toten Material schwer zu durchschauen; jedoch scheint mir eine genügend langdauernde reine Plasmaströmung mit Erythropenie dazu zu gehören; freilich darf sie nicht von dem Grad sein, daß die Leberzellen erstickten und die Capillarwände ganz zugrunde gehen. Dies ergibt sich aus der Beobachtung, daß an gewissen Stellen sogar dissozierte, aber sonst anscheinend wohlerhaltene, jedenfalls nicht mit den Zeichen der Nekrobiose behaftete Epithelien von neugebildeten Faserkörbchen umschlossen erscheinen, die mit jeder guten Bindegewebefärbung darzustellen sind.

Soweit handelt es sich um Vorgänge, die auch bei vielen Formen der Lebercirrhose, besonders bei den sogenannten pericellulären nachweisbar sind. Ich habe schon 1907 in einer Arbeit über die Veränderungen der Blutcapillaren der Leber und ihre Bedeutung für die Histogenese der Lebercirrhose auf die Rolle der Capillarerweiterungen, der Dissoziation, der pericapillären Ödeme in der Entstehung besonderer Formen der Cirrhose hingewiesen, diese Vorgänge in der „Capillaradventitia“ als Sklerose bezeichnet und mit der Elephantiasis verglichen. In meinem Referat über Hepatose und Hepatitis habe ich das Vorkommen und die Bedeutung der diesen Vorgängen zugrunde liegenden „serösen Hepatitis“ geschildert. Dort und im Handbuch der speziellen Pathologie und Histologie ist auch schon auf das Vorkommen von Sklerosen des Lebergewebes ohne Untergang des Lebergewebes und auf die pericapilläre Neubildung von Fibrillen ohne gewöhnliche Vollentzündung von mir hingewiesen worden.

Was bei den pericellulären Fibrosen im kleinsten Maßstabe geschieht, findet in ausgedehnter Weise bei den streifigen und fleckigen Epithel-Massenverlusten statt, welche man bei gewissen Basedow-Fällen besonders längs der kleinsten Venen antrifft. Hier ist es eine andere Krankheit, die zum Vergleiche herangezogen werden muß, nämlich die akute gelbe Leberatrophie. Hier wie dort überwiegt die Zerstörung des epithelialen

Parenchyms soweit über die Zerstörung des capillären Kreislauforgans, daß das erhaltene Gerüst, bestehend aus den Gitterfasern und wenigstens einem Teil durchlässig bleibender Capillaren, als erste Veränderung nur einen Kollaps und eine Entspannung erfährt. Wenn sodann der Umbau durch vikariierende Hypertrophie und Hyperplasie der erhaltenen benachbarten Läppchenteile neue Druck- und Zugspannungen bewirkt, erfolgt eine Verstärkung und mechanische Anpassung des Gerüstes durch Einbau neuer und Verdickung alter Fasern, genau gesagt, neue Bindesubstanz, nicht neues Bindegewebe (sofern man unter letzterem eine Zusammensetzung von Zellen und Fasern versteht!). Welche geringen bzw. einfachen Erhöhungen von Gewebsspannungen in der Leber schon genügen, um das Faserwerk des Organgerüstes umzugestalten, habe ich früher am Beispiel der hypertrophierenden Leber bei Diabetes gezeigt: Hyperplasie und Hyperämie bewirken da eine in gewissen Richtungen erfolgende, lang hinziehende Verstärkung von Gitterfasern, ein Befund, den *Eugen Fränkel* bestätigt hat.

Selbst recht breitstreifige Untergangszonen von Leberzellen hinterlassen auf diese Weise nur ganz schmalstreifige und unscheinbare Faserstreifen statt eigentlicher Narben. Diesen Ausgang haben alle jene epithelzerstörenden Krankheiten der Leber gemeinsam, deren eigentlicher Sitz die innersten Parenchymzonen, fern von der *Glissoneischen Kapsel* sind, vorausgesetzt, daß eine „Vollentzündung“ ausbleibt. Nur von diesem Gesichtspunkt aus verstehen wir den Unterschied zwischen dem Typus der narbenbildenden Cirrhosen als einer chronischen, interstitiellen Hepatitis und der grobknotigen, oft fast narbenfreien knotigen Hyperplasie der Leber nach gelber Atrophie. Diese ist das unverfälschte, reine Endstadium einer heilenden „gelben Atrophie (Dystrophie)“. Gerade auch die Ausnahmen bestätigen die Regel: Sobald die akute oder chronische Leberdystrophie sich mit Entzündung (aus hier nicht zu erörternden Gründen) verbindet, ist ihr Ausgangsstadium nicht die *Marchandsche* knotige Hyperplasie, sondern die grobknotige, sehr unregelmäßige Cirrhose.

Genauso das gleiche ist bei der Basedow-Leber der Fall; erreicht der Zerstörungsprozeß die Gegend der *Glissoneischen Kapsel* oder entsteht aus sonstigen Gründen durch Zumengung von leukocytären und lymphocytären Zellen, sowie von Totaluntergang des Gewebes eine Vollentzündung, dann entwickelt sich eine Cirrhose.

Der Vollständigkeit halber sei aber hervorgehoben, daß bei Basedow viel häufiger als wie echte Cirrhose einfache, kaum narbende interstitielle Hepatitis vorkommt, mit kleinzelligen Infiltraten der *Glissoneischen Kapsel*; zuweilen so ausgesprochen, ohne weitere Entzündungszeichen, daß man fast eher den Eindruck eines „Status lymphaticus“ des *Glissoneischen* Gewebes erhält. Es bedarf noch genauerer Untersuchung, inwieweit hier wirklich eine entzündliche Infiltration vorliegt; an sich wäre eine solche unter dem Gesichtspunkt verständlich, daß im Quellgebiet der Leberlympe, welche durch die *Glissoneische Kapsel* abströmt,

entzündliche Vorgänge spielen, sofern man, wie weiter unten vertreten wird, die mit der thyreotoxischen Capillarschädigung verbundenen Vorgänge als eine seröse Hepatitis ansieht.

Am anschaulichsten läßt sich der Unterschied zwischen narbiger Bindegewebsbildung und einfacher Sklerose an den für die Basedow-Krankheit so besonders eigentümlichen subkapsulären Verödungen dar- tun. Wie aus der obigen Schilderung hervorgeht, ist dies die regelmäßige und, sofern überhaupt gestaltlich faßbare Leberveränderungen beim Morbus Basedowii bleiben, die jeweils stärkste dieser Veränderungen. Wir haben auch frische, meist aber alte solche an dieser Stelle gesehen. Im letzteren Fall ist die Runzelung der Kapsel unter Umständen so stark, daß die Annahme eines beträchtlichen früheren Parenchymuntergangs sich schon bei der Sektion sofort aufdrängt; in frischen hingegen ist oft diese Zone nicht besonders breit, im einzelnen stimmen aber die frischen Veränderungen mit denjenigen, die wir oben für das Leberinnere beschrieben haben, überein, sowohl an den Capillaren wie an den Epithelien. Im vorliegenden Zusammenhang ist es aber wieder die besonders ausgeprägte Sklerose, d. h. die Fibrillenvermehrung ohne entzündliche Zellansammlungen, welche unsere Aufmerksamkeit verdient. An den Untergang der Leberzellen, von denen nur Nester unmittelbar unter der meist unbeteiligt bleibenden äußeren Kapsel erhalten bleiben und deren letzte schollig-braune Reste oft noch lange sichtbar bleiben, schließt sich die völlige Verödung dieser Zone und ihre faserige Verfilzung an, wobei wiederum die Fibrillen den örtlichen Spannungen nach ausgerichtet werden. Der Kürze halber sei wegen Einzelheiten auf die oben gegebene Schilderung der Einzelfälle verwiesen.

Wenn man die Abb. 2 betrachtet, so wird es klar, daß ähnlich mächtige, narbenartige Verwebungen mit neugebildeten Fasern nur an jenen Stellen entstehen können, wo durch die besonders massive Entepithelialisierung größere, leberzellenberaubte und ödemgefüllte Lücken entstanden sind. Gewinnen diese faserreichen Herde Anschluß an die Glissonsche Kapsel, so muß in der Tat der Eindruck einer Cirrhose entstehen.

Wenn es richtig ist, daß bei der Basedowschen Krankheit eigentümliche Leberveränderungen vorkommen, so ist es naheliegend zu fragen, ob gleichsinnige Störungen auch an anderen Organen gleichzeitig anzutreffen sind; wenn dies nicht der Fall ist, so muß weiter gefragt werden, weshalb sie nur in der Leber vorkommen. Die Beantwortung dieser Frage hat insofern noch eine weitergehende Bedeutung, als das alleinige Vorkommen von Leberveränderungen auf ein spezifisches Lebergift schließen lassen könnte und dann die geschilderten Veränderungen am ehesten als primäre Hepatose gedeutet werden könnten. Sind jedoch vergleichbare histologische Befunde auch in anderen Organen zu erheben, so wäre bei der stark ausgeprägten Beteiligung der feinsten Blutwandungen der

Leber eher daran zu denken, daß es sich um ein capillartoxisches Gift von sonst geringer Organspezifität handeln müsse.

Nun sind zwar ähnlich ausgeprägte Störungen wie an der Leber an den anderen Organen nicht bekannt; dennoch möchte ich annehmen, daß die Deutung für die Leber nicht so einfach ein „entweder—oder“ ist, wie es eben auseinandergesetzt wurde. Man braucht z. B. nur anzunehmen, daß nicht nur die Leberzelle, sondern auch das Capillarsystem mit seinen Sternzellen etwas der Leber eigentümliches ist, daß also, wie ich es an anderer Stelle auseinandergesetzt habe, 2 „Parenchyme“ dort vorhanden sind, um einzusehen, daß auch spezifische Capillargifte auf die Leber anders als auf andere Capillarbezirke wirken können bzw. müssen.

Man trifft gelegentlich bei Morbus Basedowi außer der Atrophie der Leber auch Atrophien von Nebennieren, Pankreas und Nieren an, wie es schon bekannt zu sein scheint (vgl. *Askanazy*). Sie sind noch wenig genau untersucht. Aber zwei ebenfalls von *Askanazy* genauer untersuchte Organatrophien verdienen eine etwas eingehendere Erwähnung, nämlich Muskel- und Knochenatrophien.

Die Veränderungen der Skelettmuskulatur bestehen nach *Askanazy* in interstitieller Lipomatose, wobei auch lockeres Bindegewebe an Stelle der schwindenden Muskelfasern tritt. Zerfall und Schwund derselben werden genau beschrieben; über Gefäßbefunde und etwaiges Ödem ist nichts gesagt. Das neugebildete Bindegewebe sei da und dort reich an Spindelzellen, lymphoide Zellansammlungen seien spärlich. Ein Vergleich mit den Leberbefunden ist, abgesehen vielleicht von dem Umstand, daß auch in der Muskulatur der Schwund der spezifischen Zelle zu körnig-braunen Resten führt, vorläufig nicht angängig.

Anders steht es bis zu einem gewissen Grade mit den neuerdings von *Askanazy* und *Rutishauser* erhobenen Befunden an den Knochen. Sie fanden einen gesteigerten Abbau, eine ausgesprochene Hyperämie der Knochencapillaren und gelegentlich Blutungen des Markes. Als erster hat *v. Recklinghausen* auf den gesteigerten Blutzfluß zum Knochen bei Morbus Basedowii hingewiesen und mit ihm die dabei gefundene „Osteomalacie“ in Verbindung gebracht; statt „Osteomalacie“ wäre nach *Askanazy* eine Ostitis fibrosa anzunehmen. Ich verweise bei dieser Gelegenheit auf die beiden oben erwähnten Fälle von ausgesprochener Osteoporose bei Morbus Basedow aus meinen früheren Beobachtungen. Leider besitze ich davon keine Präparate mehr.

Ein drittes Organ, welches (neben Muskeln und Knochen) bei der Basedowschen Krankheit genau untersucht worden ist, ist das Herz. Da erst kürzlich von *W. Lewis*, von *Baust* und außerdem in diesem Archiv von *A. d. Châtel* und *W. Molnar* dieser Gegenstand unter Berücksichtigung des bisherigen Schrifttums erörtert wurde, begnüge ich mich mit dem Hinweis, wonach Myokardveränderungen jedenfalls nicht regelmäßig und, wenn überhaupt, nicht in eigenartiger Form vorkommen sollen. *Fahr* allerdings hat in wiederholten Arbeiten (1916, 1921) und noch zuletzt kürzlich auf der 2. Kropf-Konferenz in Bern (1933) auf die Häufigkeit von Herzveränderungen bei Hyperthyreose hingewiesen; sie wechseln in ihrer Beschaffenheit und Stärke; ich kann bestätigen, daß man oft an verschiedenen Herzstellen suchen muß, um sie zu finden, wie ich das

auch für die Leber angegeben habe. Besonderen Wert lege ich wegen der Verwandtschaft mit den Leberveränderungen auf das Vorkommen eigenartiger Auflösungen von Herzmuskelfasern im Bereich lokaler Ödeme, die ich für thyreotoxisch halte und auf die Entstehung kleiner fleckiger, faseriger Sklerosen (lockerer Schwielchen), ohne das gewöhnliche Bild der entzündlichen Narbung. Auffällig stark und häufig schon in jungen Jahren ist die braune Entartung des Myokards, auf die ich mehr Nachdruck als *Fahr* legen möchte. Zu wenig bekannt und gewürdigt ist vielleicht auch die Tatsache, daß wie die Leber so auch die Muskeln und das Herz bei Morbus Basedowii glykogenarm werden. Das mag hier aus dem Grunde hervorgehoben werden, als noch zu erörtern sein wird, inwiefern die Glykogenarmut eine Vorbedingung zu weiteren, etwa thyreotoxischen Veränderungen sein könnte. Gerade deswegen möchte ich jene feinen Sklerosen des Herzmuskels hervorheben. Dafür, daß sie auf dieselbe Weise, wie die häufigeren und plumperen Sklerosen der Leber bei *Basedowscher* Krankheit entstehen, spricht, daß auch die schwersten Leberveränderungen bei *Basedowscher* Krankheit, nämlich die akute Atrophie und die Cirrhose, in seltenen Fällen ihr Analogon am Herzen in Form multipler kleiner Nekrosen und „Schwielenbildungen“ haben. (*G. Herzog* und *Loos* haben einen solchen Fall beschrieben, nachdem schon früher *Fahr* einen solchen mitgeteilt hat.)

Es gibt noch andere biochemische Gemeinsamkeiten zwischen Leber, Muskeln und Herz, nämlich die Beziehungen zum Kreatin- und Kreatinin-Stoffwechsel. Für die Leber fand *Abelin* bei gesteigerter Wirkung von Schilddrüsenhormon nicht nur eine Verarmung an Fett und Glykogen, sondern auch eine solche an Kreatin und Kreatinin. Wichtig ist ferner seine Feststellung, daß die hyperthyreotische Krankheit um so stärker ausgeprägt erscheint, je unfähiger die Leber zur Stapelung von Fett und Glykogen wird. Der Gedanke hat viel für sich, daß die von der Hyperthyreose bewirkte Glykogenarmut der Leber und vielleicht auch der anderen genannten Organe diese ihrerseits für kreisende Gifte, im besonderen für Thyrotoxine selbst empfindlicher mache. Zudem wird die Leber als dasjenige Organ angesehen, welches imstande ist und die Aufgabe erfüllt, kreisende Schilddrüsenstoffe und Abbauprodukte der Gewebe, wie sie bei dem erhöhten Stoffwechsel der Basedowkranken in vermehrter Menge ins Blut gehen, zu entgiften (*Abelin*). Darnach könnte über meine Annahme hinaus, daß die beschriebenen Leberveränderungen thyreotoxische Veränderungen sind, sogar die Auffassung vertreten werden, daß der Tod bei der *Basedowschen* Krankheit oft die Folge einer Auto-intoxikation durch Leberinsuffizienz sei und die Leber würde somit im Gesamtbild der Krankheit weit mehr als bisher in den Mittelpunkt gerückt werden, wenigstens hinsichtlich Prognose und Therapie. Der Auffassung von *Möbius*, daß der Tod bei Morbus Basedowii ein Herztod sei, kann ich in dieser Verallgemeinerung nicht zustimmen.

Die experimentellen und klinischen Unterlagen für das Gesagte sind folgende: Sehr geringe Mengen (0,14 mg) Thyroxin sind genügend, um bei der Maus die Leber glykogenfrei zu machen (*Romeis*). Damit übereinstimmende Angaben gibt es von *Boesel*, *Abderhalden*, *Wertheimer* u. a. Verschwinden des Glykogens, auch in anderen Organen, darunter Herz, wird auch beim Meerschwein durch wiederholte Thyroxingaben bewirkt (*Michelozzi*). Außer Glykogenverarmung verursacht Fütterung von Hunden mit Schilddrüse während längerer Zeit (32–100 Tage) auch eine unverhältnismäßige Abnahme des Lebergewichtes (*Simon* und *Brandes*). Verfütterung von Thyroxin an Hunde hält trotz Glykogenschwund die zu erwartende Fettinfiltration der Leber auf; das relative Gewicht der Leber nimmt ab, ihr Wassergehalt aber zu; letzteres auch in Herz und Muskeln (*Stockheim*). Nach *Blum* und *Grützner* hat besonders die Leber die Fähigkeit, Schilddrüsenstoffe abzubauen und die jodhaltige Substanz in einfachere Verbindungen bis zur Jodidform aufzuspalten. *O. Krayser* stellte nach intravenösen Einspritzungen von Thyroxin bei Ratten rasches Afbangen desselben und teilweisen Abbau durch die Leber fest. Die Ableitung findet durch die Galle in den Darm statt, nach 5–6 Stunden pflegt etwa die Hälfte des eingeführten Jodes (!) mit dem Kote ausgeschieden zu sein. Die Ausscheidung ist erschwert, wenn die Leber der Tiere vorher glykogenarm gemacht ist, also vermutlich auch bei Basedow (*da Silva*, *Bereira* und *Mislowitzer*). Hohe subcutane Dosen (4 mg) von Thyroxin rufen nach *Gerlei* (1933) an Kaninchen in der Leber außer starker Hyperämie stecknadelkopf- bis linsengroße gelbliche Nekrosen hervor; mikroskopisch sind sie zentroacinar, die Epithelien dortselbst ausgesprochen acidophil, die Capillaren erweitert; Verfettung findet sich überwiegend in den Nekrosen benachbarter intermediärer Zonen. Wiewohl ähnliche Nekrosen durch manche andere Gifte erzeugbar sind, drängt sich doch bis in Einzelheiten die Ähnlichkeit mit den oben wiedergegebenen Befunden an der menschlichen Basedow-Leber auf.

Störungen des Kohlehydratstoffwechsels sind bei Basedowscher Krankheit bekannt, im besonderen auch alimentäre Glykosurie (*Strauss*, *Kugelmann*) und Beziehungen zu Diabetes mellitus. Der Grad dieser Störung erwies sich, gemessen an dem Verlauf von Blutzuckerkurven, nach Einführung von Glykose, als unabhängig von der Störung des Basalstoffwechsels und der Schwere der äußeren Krankheitszeichen (*R. Hatlehol*). *Mayer* nimmt auf Grund seiner Blutzuckerwerte nach Zufuhr von Galaktose bei Basedow-Kranken an, daß die primäre Störung des Kohlehydrathaushaltes bei Basedowscher Krankheit in der Erregung des vegetativen Nervensystems zu suchen sei; sie bewirkte durch vermehrte Adrenalin-ausschüttung und Thyroxinabgabe eine erhöhte Glykogenmobilisierung. Auch andere Belastungsproben der Leber, wie die Bilirubinprobe, ergeben bei Basedowscher Krankheit mindere Werte (*v. Bergmann*). Endlich sei noch angeführt, daß die starke Wirkung des Thyroxins auf den Glykogengehalt der Leber zu einer klinischen Probe auf die Anwesenheit von Schilddrüsenhormon in Blut und Harn verwertet worden ist. Jedenfalls lassen sich durch Einspritzung dieser Körperflüssigkeiten von Basedow-Kranken bei Mäusen in diesem Sinne leberschädigende Stoffe nachweisen (*Himmelberger*).

#### *Schlussfolgerungen.*

Die an der Basedow-Leber beschriebenen Veränderungen scheinen in zweierlei Hinsicht eine Beachtung zu verdienen: 1. wegen ihrer Bedeutung für das Verständnis vom Wesen der Hyperthyreose; 2. als Beitrag zu einer tieferen Einsicht in die Entstehungsweise der „nicht-entzündlichen“ Gewebssklerosen.

Die pathologische Anatomie der Basedowschen Krankheit war in mancher Hinsicht bisher dürftig, wenn wir von den gut untersuchten Veränderungen an der Schilddrüse, der Thymusdrüse, dem Herzen und der Muskulatur absehen. Selbst das zweifellos stark in Mitleidenschaft gezogene übrige System der innersekretorischen Drüsen bietet anatomisch nicht viel Befriedigendes hinsichtlich der Klärung von Pathogenese und klinischem Symptomenkomplex. Infolgedessen ist man gewöhnt, die Äußerungen der Hyperthyreose mehr in rein funktionellen Störungen zu sehen. Die wenigen Organveränderungen, die man sonst kannte, hielt man, da sie nicht regelmäßig und schwer genug waren, für beiläufige Befunde. Dies kann aber für die Veränderungen der Leber, gleichgültig ob sie beständig und immer in gleicher Form vorhanden sind oder nicht, nicht angehen. Denn die Leber ist, wie für viele andere Auto intoxikationen, als ein Haft- und Entgiftungsorgan für die thyreogenen Gifte erwiesen. Somit spielt sie sicherlich für den Verlauf und die Heilbarkeit des Einzelfalles eine große Rolle. Daß wir bei so vielen Basedow-Sektionen lediglich alte „Basedow-Veränderungen“ der Leber antreffen, spricht dafür, daß die betreffenden Kranken bereits schwere Selbstvergiftungen mit thyreogenen Leberdegenerationen durchgemacht haben müssen. Wenn aber frische solche Leberveränderungen bei Basedow-Sektionen angetroffen werden, so spricht das um so eher für einen Selbstvergiftungstod durch Leberinsuffizienz, je schwerer die Leberveränderungen sind, d. h. je mehr sich das Bild der akuten gelben Leberatrophie anatomisch (und klinisch ?) annähert. Mehrere meiner Fälle klingen sehr stark an deren Befunde an, nebenbei gesagt, ein neuer Beweis dafür, daß wir in der akuten gelben Leberatrophie kein einheitliches Krankheitsbild zu sehen haben. Es ist also kein Zufall, wenn auch andere bei Basedow-Kranken solche mehr oder minder klassische Formen der akuten Leberatrophie angetroffen haben (vgl. S. 2). Die Frage ist höchstens, ob es sich dann um reine thyreogene Vergiftungen oder um Giftkombinationen handelt. Wenn starke akute Hepatosen mit zentralen Läppchennekrosen und im besonderen mit subkapsulären Parenchymverlusten nach Operationen an der Basedow-Schilddrüse beobachtet werden; so darf man dies wohl als eine Unterstützung der Ansicht C. Henschens u. a. ansehen, wonach die Gefährlichkeit der Operation darin bestehen kann, daß zu viel gifthaltiges Gewebe, durch die operative Verwundung eröffnet, seinen Giftvorrat an den schon giftdurchtränkten Organismus, besonders bei wieder geschlossener Wunde abgibt, weshalb ja auch Crile u. a. empfohlen haben, in solchen Fällen die Wunde offen zu lassen und so dem giftigen Wundsekret freien Abfluß zu gestatten. Henschen nennt dies den postoperativen Inkretstöß und hebt die verschlimmernde Wirkung von Infekten hervor. Eine Verschorfung der Schilddrüsenwunde hätte also sehr wohl einen Sinn! Von meinen Fällen war übrigens nur ein Drittel operiert.

Bei der Einschätzung der Wichtigkeit der Leberveränderungen als Äußerung der Thyreotoxikose darf uns die Tatsache nicht stören, daß diese Veränderungen weder regelmäßig, noch ganz eigentümlich sind. Sicherlich gibt es Tod an Basedow, wo wir weder alte noch frische Leberveränderungen antreffen; leider bin ich nicht imstande, zahlenmäßige Angaben zu machen, weil ich erst im Laufe der Jahre gelernt habe, auch schwache Veränderungen zu sehen und als zum Krankheitsbild gehörig zu erkennen und weil die frischen und schwachen Stadien eben wenig charakteristisch sind: Kommen doch auch sonst zentrale und fleckige Nekrosen und eine Bevorzugung der subkapsulären Zonen bei Vergiftungen vor. Die abgeschwächten und abgelaufenen Atrophien, besonders die eigenartigen, langsam unter dem Bilde brauner Atrophie verlaufenden Nekrobiosen der Epithelien und die ohne Zellinfiltrationen und ohne eigentliche Narbenbildung sich entwickelnden Sklerosen, vor allem die subkapsulären Sklerosen mit starker Runzelung der Leberkapsel sind viel typischer.

Wenn die Leber als entgiftendes Organ für die Schilddrüsengifte der Hauptangriffsort derselben ist und wir dabei, wie oben gezeigt wurde, neben degenerativen Folgeerscheinungen der Vergiftung Beschädigungen der Blutcapillaren beobachten, so ergeben sich 2 Fragen: 1. Diejenige nach den gegenseitigen Beziehungen der beiden Veränderungen. 2. Die Frage nach der Natur der Störungen am Capillarsystem. Was diese anlangt, so bestehen sie zunächst in so dauerfähigen Erweiterungen und Verengerungen von Capillarbezirken, daß sie auch noch nach dem Tode in einer Form anhalten, wie man sie sonst nicht leicht zu sehen bekommt (außer bei gewissen Schüben der Lebercirrhose und schweren infektiös-toxischen Zuständen). Sie waren mir aufgefallen, längst bevor mir bekannt wurde, daß sie auch experimentell durch Thyroxinvergiftung zu erzeugen sind.

Nebenbei sei noch erwähnt, daß es auch sonst Beobachtungen über Besonderheiten des Capillarblutlaufs bei Basedowscher Krankheit bzw. bei Hyperthyreosen gibt, so wird von einer allgemeinen Beschleunigung des Blutstroms gesprochen; Michael sah eine „spastische Atonie und allgemeine Verengerung der Capillaren“ bei deren Lebendbeobachtung. Im histologischen Leberschnitt ist es natürlich schwer zu beurteilen, wie lange die oft höchst auffällige sinusoide Erweiterung der Capillaren anhält, was sie für Folgen hat und inwieweit sie in Stase übergeht; weiße Blutkörperchen sind aber (zum Unterschied von anderen Krankheiten mit Störungen des Blutdurchflusses durch die Leber) gewöhnlich dabei nicht angereichert; zu capillären Thrombosen kommt es anscheinend nur, wenn die Capillarwand merklich geschädigt ist. Im ganzen sind die Folgen der (paralytischen ?) Erweiterung der Lebercapillaren schon deshalb nicht allzu hoch einzuschätzen, weil die zugehörigen Leberzellbalken dabei meist keine Veränderungen zeigen. Anders ist es mit den letzteren

in Bezirken, in denen die Capillarlichtungen zwar erhalten, aber nicht mehr von rotem Blut erfüllt sind, sondern nur von Plasma. Bekanntlich ist dies die Folge von Halbsperrungen der Capillaren durch Schließzellen. Ihrseits hat die reine Plasmaströmung und Plasmastase aber sehr bald Folgen für Capillarwand und zugehörige Leberzellen; so entstehen pericapilläre Ödeme mit und ohne gleichzeitig sichtbare Veränderungen an Endothelien und Grundhäutchen und diejenigen Leberzellveränderungen bald schleichender, bald akuter Form, die oben beschrieben sind; in den ausgeprägtesten Fällen schollige und knotige Verdichtungen der Capillarhaut sowie Dissoziation und Zernagung der Leberepithelien; zuweilen kann man im pericapillären Ödem auch Niederschläge verschiedener Art beobachten. Nehmen wir alle diese Zeichen zusammen, so genügen sie wohl, um die Diagnose einer Entzündung, trotz Abwesenheit von Entzündungszellen (abgesehen von den oft mobilisierten Sternzellen) zuzulassen, die wir nach einer früher von mir gewählten Bezeichnung wohl als „*seröse Hepatitis*“ ansprechen dürfen<sup>1</sup>.

Man hat sich bekanntlich schon sehr lange und bis in die neueste Zeit darüber gestritten, was bei gemischten Vorgängen von Hepatose und Hepatitis, also gleichzeitig degenerativen und entzündlichen Krankheiten, wie der Lebercirrhose, das Primäre sei, die Schädigung der Parenchymzellen oder die „Reizung“ des Mesenchyms. Noch in neuesten Arbeiten ist von französischer Seite (*Albot*) nachdrücklich die Lehre der primären Epithelerkrankung vertreten worden. Es ist hier nicht der Ort, das Für und Wider zu erörtern; nur den einen Hinweis möchte ich nicht unterlassen, daß es natürlich viel leichter ist, an den Epithelien Veränderungen zu erkennen als an der Capillarwand und daß eine allein sichtbare Veränderung an den Leberzellen nicht beweist, daß die Capillarwand unbeschädigt ist.

Man wird diese Frage rein morphologisch immer nur ungefähr beantworten können, da man nicht entscheiden kann, ob die sichtbaren Veränderungen die ersten und entscheidenden sind; ein Gift wird also als ein rein hepatocelluläres angesehen werden, wenn es die Capillarwand beim Durchtritt anscheinend dauernd unversehrt läßt; eine solche zuerst vollkommene Erhaltung der terminalen Blutbahn kommt z. B. bei gewissen Formen der akuten gelben Leberatrophie und bei gewissen zentralen Läppchennekrosen vor. Erst die Zerfallsprodukte der Zellen erzeugen dann und lange nicht immer (s. oben) eine „reaktive“ Entzündung. Anders bei den angiotoxischen Giften. Ich habe mich schon in meiner Darstellung der „Leberentzündungen“ im Handbuch von *Lubarsch-Henke* und früher (1907) bemüht, diesen Unterschied hervor-

<sup>1</sup> Daß nach Ausweis der Fibrinfärbung, wie oben beschrieben, auch serofibrinöse Exsudation erfolgen kann (vgl. Abb. 11, S. 23), ändert an der überwiegend serösen Natur dieser Erkrankungsform nichts, bekräftigt aber ihren entzündlichen Charakter.

zuheben und zu zeigen, daß es ganz bestimmte Formen der Cirrhosen sind, welche auf dem Boden einer überwiegend die Capillarwand schädigenden Noxe entstehen.

Unsere Befunde sprechen nun entschieden dafür, daß das bei der *Basedowschen Krankheit* kreisende Schilddrüsengift keine ausschließliche Verankerung an den Leberepithelien erfährt, sondern auch ein Gift für die Capillaren ist, ja es wäre zu fragen, ob nicht auch die anderen Organatrophien ebenfalls von gleich gearteten gemischten Schädigungen abhängen (vgl. S. 35, *Askanazy*). Es bleibt angesichts der sehr wechselnden Schwere der Befunde die Frage offen, ob die Beteiligung der Capillaren und der stark exsudative Charakter der Veränderungen (Ödeme, Blutungen, Dissoziation) nicht durch Beimengung anderer Gifte erhöht wird. Jedenfalls sind die schwersten Parenchymveränderungen mit deutlichen Zerstörungen der Capillarwandungen verknüpft und besonders gern mit reiner Plasmasströmung. Hält diese mit ihrer Erythropenie an, so könnte man verstehen, daß allein durch den Sauerstoffmangel Capillarwand und Epithelzelle geschädigt würde. Ich verweise auf meine Bemerkungen zu der Arbeit von *V. Doljanski* in diesem Bande und den dortigen Hinweis auf die Aktivierung der endocellulären proteolytischen Fermente durch Erstickung der Gewebe. Nun ist aber nach *Dresel* der Sauerstoffbedarf der Leberzelle bei der Thyreotoxikose nachweislich beträchtlich gesteigert. Nach *Asher* und *Schüler* erzeugt Thyroxin eine erhöhte Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel; ferner hat *Schechter* gezeigt, daß mit Thyroxin behandelte Mäuse unter Sauerstoffmangel eher als normale Mäuse sterben; diese Empfindlichkeit werde auch durch das Serum von Basedow-Kranken in gleicher Weise gesteigert. Die Schädigung der Leberzellen durch die Thyreotoxikose wird, außer aus den oben gemachten Angaben (S. 36), für den Basedow-Kranken auch aus ihrer Rückwirkung auf den Hämoglobinstoffwechsel erschlossen; ob aber *Heilmeyer* mit seiner Deutung recht hat, daß die Steigerung des Blutfarbstoffumsatzes bei Basedow-Kranken nur auf die Leberzelle zu beziehen ist und nicht in erster Linie auf das retotheliale Parenchym der Leber, muß noch dahingestellt bleiben.

Daß das bei der Basedow-Krankheit kreisende Schilddrüsengift ein ausgesprochenes Lebergift ist, dürfte nun bei der Übereinstimmung von klinischen, experimentellen und pathologisch-anatomischen Befunden sichergestellt sein. Inwiefern es zu einer starken Wirkung einer gleichzeitigen Veränderung der Capillarwand bedarf, ist schwer genau zu bestimmen; daß es selbst eine erhöhte Durchlässigkeit desselben zu verursachen vermag, scheint mir nach meinen Befunden sehr wahrscheinlich, ja, daß es dazu beitragen könnte, anderen kreisenden Giften den Zugang zu den Gewebezellen zu erleichtern. *Rud. Hunt* hat im Tiersversuch (Mäuse) eine Abnahme der Widerstandsfähigkeit gegen Cyankalium durch übermäßige Schilddrüsenzufuhr beobachtet. Der

sichtbare Durchtritt von Blutplasma durch die Capillarwand in der Basedow-Leber ist die morphologische Grundlage des Gifttransportes an die Leberzelle. In seiner Arbeit über die „maligne Nephrosklerose“ (dieses Heft des Virchow-Archivs) hat Schüermann den auch für unser Problem sehr nützlichen Begriff der „Dysorie“ ( $\delta\varphi\sigma$  die Grenze) aufgestellt; er versteht darunter die Grenzverletzung zwischen Blutbahn und Organzellen; er vertritt die Auffassung, daß schon das einfache Aussickern von Serum eine für die Zellen giftige Substanz an diese heranbringt. Für meinen Fall glaube ich, daß erst die Beimengung spezifischer hepatotroper Giftstoffe zum Blutplasma den Leberzellen verhängnisvoll wird, und zwar um so mehr, je mehr die roten Blutkörperchen dabei fehlen. Denn ich glaube gesehen zu haben, daß die Leberzellen sich besser halten, wenn sie von Blutungen (durch toxische Hämorrhagien entstanden) umspült, als wenn sie von reinem Ödem (Exsudat) umgeben sind. Einen bemerkenswerten Vergleich bietet der Befund von Apitz: Cobragift wirkt an sich nicht cyto- bzw. histolytisch, sondern nur in Verbindung mit artgleichem Serum oder Hämoglobinlösung; er bemerkt, daß dieses ebenso für Endothelien als für Gewebezellen gelte.

Die Heilung der thyreotoxischen Parenchymverluste der Leber bei Basedowscher Krankheit geschieht in Form von faserigen Sklerosen. Es handelt sich, wie oben beschrieben, nicht um Narben im gewöhnlichen Sinne, sofern man darunter das Produkt der Ausreifung von Granulationsgewebe, bzw. der in ihm tätigen „Fibroblasten“ und den Ersatz des untergegangenen Parenchyms durch „Bindegewebe“ versteht. Und doch liegt in Wirklichkeit nur eine Abart der „Vernarbung“ vor, wenn man diesen Vorgang nach seinen größeren Erscheinungsformen beurteilt. Aber nur in kleinstem Format wird seine Eigenart ganz klar. Dies ist an jenen erkrankten Stellen der Fall, wo weder die Capillarwand, noch die Leberzelle eine sichtbare Beschädigung zeigt, aber in dem pericapillären Ödem zwischen Epithelien und Capillarwand junge Fäserchen aufschießen. Nicht selten ist gleichzeitig eine Dissoziation vorhanden; dann kann man allmählich korbstartige Geflechte um die einzelnen Leberzellen oder um kleine Gruppen von solchen entstehen sehen. Diesen Vorgang habe ich schon früher bei der Lebercirrhose beschrieben. Während er aber bei dieser Krankheit leicht von gemeinen weiteren Entzündungserscheinungen begleitet oder überdeckt wird, kann man ihn bei der Basedow-Leber oft in reiner Form verfolgen. Er bleibt auch trotz Verstärkung und Ausbreitung des Prozesses, z. B. in der subkapsulären Zone deutlich; dort wird es besonders klar, daß es sich um etwas anderes als die gewöhnliche cirrhotische Narbung handelt. Besonders eindrucksvoll sind jene Zerstörungsstellen im Lebergewebe, in denen nach Beseitigung der Leberzellen nur mehr Sümpfe von ödematösen Ansammlungen bleiben. Inwieweit das Exsudat hier oder — bei kleinstem Maßstabe im pericapillären Raum — flüssig bleibt, ist nach den histologischen Bildern schwer zu

entscheiden. Fibrin läßt sich zuweilen, aber durchaus nicht regelmäßig nachweisen; viel öfter ist solches *innerhalb* der Capillaren vorhanden; jedenfalls entwickelt sich allmählich ohne Neubildung von Bindegewebszellen ein bindegewebiger, bzw. faseriger Schwamm, dessen Faserwerk, wie oben beschrieben, sich mehr und mehr verdichtet und nach den Richtungen des Gewebsdruckes sich straft und verstärkt. Eine Erklärung für eine solche Faserneubildung ergeben die Untersuchungen von *Doljanski* und *Roulet* aus meinem Institut (siehe dieses Heft des *Virchow-Archivs*), in denen sie nachweisen, wie im geronnenen Kulturmedium des Gewebezüchters auch bei Zellfreiheit des Mediums Fasern und Fasersysteme sich entwickeln. Was dort *in vitro* geschieht, gestaltet sich ebenso im zellfreien Exsudat der „serösen Hepatitis“. Gibt man letztere zu, so ist es nur logisch, bzw. biologisch, die daraus entstehenden Sklerosen für modifizierte Narben zu halten.

Die vorgetragene Auffassung scheint mir für die Auffassung verschiedener Sklerosen einige Tragweite zu haben. Gegenüber der durch viele Untersuchungen gesicherten Anschauung, daß Bindegewebsneubildung im Rahmen der Entzündung eine celluläre Produktion ist, ebenso wie die normale Faserbildung unbedingt von faserbildenden Zellen abhängen soll, und daß mithin Narben um so faserreicher sein müssen, je mehr vorher Fibroblasten vorhanden waren, setzten diejenigen krankhaften Vorgänge, in denen Vermehrungen von „Bindegewebe“ ohne entsprechenden Zellreichtum entstanden, einer Erklärung große Schwierigkeiten entgegen. Als Beispiel sei die nodöse, nicht verfettete Arteriosklerose gewählt. Vom Schema der entzündlichen Bindegewebssbildung ausgehend, vermißte man hier geradezu die entzündlichen Zellansammlungen und lehnte auf Grund eines mir heute als viel zu eng gefaßt erscheinenden morphologischen Entzündungsbegriffes die entzündliche Natur dieser Krankheit und damit die von *Rud. Virchow* gewählte Krankheitsbezeichnung *Endarteritis deformans* ab. Ohne verkennen zu wollen, daß die Histo- und Pathogenese der Atherosklerose noch andere — mechanische und biochemische Bedingungen in sich schließt und selbst ihre obengenannte Sonderform nicht nur *einem* Wege, dem der Entzündung, ihre Entstehung verdankt, so muß doch ein Umstand hervorgekehrt werden, welcher in jedem Falle beteiligt ist und der auch von einer Anzahl von Forschern in den Vordergrund der *Histogenese* der fleckigen Arteriosklerose gestellt wurde (*Aschoff, Hueck u. a.*), nämlich das Eindringen plasmatischer Blutbestandteile in die Intima. Was bisher nicht geklärt war, nämlich, wieso dieser Vorgang nun zur Fibrillenbildung führt, hoffe ich durch die vorliegenden Untersuchungen über die von Zellen weitgehend unabhängige Faserbildung bei „seröser Hepatitis“, die freie Fibrillenbildung in Exsudaten natürlicher Gewebsspalten dem Verständnis nähergebracht zu haben. Bewiesen wird die Möglichkeit der von Bildungszellen unabhängigen Fibrillenbildung durch die erwähnten

Untersuchungen von *Doljanski*, sowie von *Doljanski* und *Roulet* aus meinem Institute.

Also auch die reine seröse Entzündung ist unter der Voraussetzung einer bestimmten Art von „*Dysorie*“ (*Schürmann*) faserbildend; die Natur der letzteren muß noch genau ausfindig gemacht werden. Zweifellos befinden wir uns gewissermaßen im Grenzgebiet der Entzündung. Schon der Hinweis auf das großartigste Beispiel der faserbildenden Sklerosen, die *Elephantiasis*, zeigt die Schwierigkeiten: während man geneigt sein wird, der kongenitalen *Elephantiasis* den Charakter einer serösen Entzündung abzusprechen, wird sich bei der erworbenen der Widerspruch schon abschwächen. Im vorliegenden Zusammenhang liegt mir nur daran, auf die Verwandtschaft und Häufigkeit der hierher gehörigen Krankheitsprozesse aufmerksam zu machen: so kommen im Herzmuskel bei Krankheitsformen, deren genauere Kennzeichnung vorbehalten bleibt, zuweilen auch gerade bei der *Basedowschen* Krankheit, nicht selten schleichende, fast unmerkliche Muskelfaserschwund vor, im Bereich deren die Atrophie der Fasern mit einem lokalen Ödem und mit folgenden, nicht schwielengesättigten feinen Sklerosen verbunden ist. Ähnliches trifft man in der Zona glomerulosa der Nebennieren, dem Pankreas, der Hypophyse an.

### Zusammenfassung.

1. Die Leber von Basedow-Kranken zeigt häufig frische oder alte Veränderungen, die als Folge der Thyreotoxikose anzusehen sind. Ein Versuch, verschiedene Arten der Basedow-Krankheit zu unterscheiden, konnte hierbei nicht gemacht werden.
2. Die akuten Veränderungen bestehen in zentroacinären und perivenösen Nekrosen, die sich bis zum Bilde der akuten und subakuten gelben Leberatrophie steigern können. Sie sind verbunden mit herdförmigen Veränderungen der capillären *Blutströmung* und der Capillarwände. Letztere führen zu einer serösen Hepatitis.
3. Die alten Veränderungen bestehen in einer besonders unter der Leberkapsel anzutreffenden sklerosierenden Verödung des Gewebes, seltener im Leberinneren in oft narbenlosem schwachem Umbau. Selten verbinden sich diese eigentümlichen Veränderungen mit einer nicht eigentümlichen Cirrhose.
4. Die geschilderten Veränderungen sind nur in ihrer Gesamtheit für die *Basedowsche* Krankheit eigentümlich.
5. Die aus den akuten und chronischen Veränderungen hervorgehende Sklerose ist das Ergebnis eines faserbildenden Prozesses, der weitgehend von der Tätigkeit faserbildender Zellen (Fibroblasten, Endothelien) unabhängig ist. Es ließ sich der Nachweis erbringen, daß in den Exsudaten der Gewebsspalten wie in einem unter bestimmten chemischen

und mechanischen Bedingungen stehenden zellfreien Kulturmedium Fibrillen entstehen und sich ordnen.

6. Auf die grundsätzliche Bedeutung dieser Fibrillogenese für das Verständnis anderer verwandter Organsklerosen wird hingewiesen.

#### Nachtrag.

Nach Abschluß dieser Arbeit erschien in der Festschrift für *K. Buday*<sup>1</sup> eine Untersuchung von *Georg Hában* über „die Leberveränderungen bei Morbus Basedowii mit besonderer Berücksichtigung der Lebercirrhose“. Nach der Beschreibung und den Abbildungen besteht eine weitgehende und erfreuliche Übereinstimmung mit meinen eigenen Befunden. Auch *Hában* hebt das bunte, wechselvolle Bild hervor, das sich bei einer Gesamtbetrachtung aufdrängt und ist auch seinerseits geneigt, es als Folge der Thyreotoxikose, z. T. in Verbindung mit hinzutretenden Schädigungen wie Infektion, Blutstauungen anzusehen; auch er weist auf den Unterschied zu den reinen Stauungsveränderungen der Leber hin. Wegen der Verschiedenheit der Veränderungen sieht auch er sich gezwungen, eine Einteilung vorzunehmen; man findet in seinen Untergruppen fast alle Vorkommnisse vertreten, die ich in der obigen Schilderung wiedergegeben habe: z. B. Fälle, die den Veränderungen bei perniziöser Anämie gleichen (wenn er auch selbst diesen Vergleich nicht wählt), Fälle, welche der gelben akuten Leberatrophie nahe verwandt sind und Fälle „mit Bindegewebsvermehrung“, welche er die „Cirrhosis basedowiana“ nennt; statt dessen spricht er auch von einem *Hepar basedowianum*, vermutlich veranlaßt durch die gewissen, auch ihm aufgestoßenen Unterschiede zur gewöhnlichen Cirrhose. Mit der Kennzeichnung der Unterschiede befaßt sich aber die Arbeit *Hábans* nicht näher und der Versuch, eine Histogenese der reinen und gemischten thyreotoxischen Veränderungen zu geben, wird nicht gemacht; insbesondere ist von der meines Erachtens nach grundlegenden Bedeutung der Dissoziationen, von der Capillaritis und ihren Exsudationen, von der Fibrillenbildung im Exsudat, der Umwandlung des vorbestehenden und der Entstehung des neuen Fibrillengitters und von der nicht eigentlich narbigen Sklerose nicht die Rede.

Ebenso verkennt die mir nachträglich zugegangene Dissertation von *Elisabeth Zimmermann* (Kiel 1932), betitelt „Lebercirrhose bei Morbus Basedowi“ die Eigenart der von ihr selbst beschriebenen sklerosierenden Vorgänge. Die Verfasserin fühlt sich anscheinend bei der Bezeichnung ihrer 3 Fälle als Cirrhoten selbst nicht ganz wohl und hat selbst wegen der Geringgradigkeit und in einem Fall wegen der „ungewöhnlichen Form“ Bedenken. Aus ihrer guten Schilderung der Fälle glaube ich ersehen zu können, daß sie in der Tat drei sklerosierende Ausgangsstadien von thyreotoxischen Leberatrophien vor sich hatte und vermute deshalb

<sup>1</sup> *Hában, G.:* Beitr. path. Anat. 92, H. 1 (1933), ausgegeben am 13. 10. 33.

erst recht, daß es auch früheren Beschreibern so ergangen ist, daß sie die Besonderheit der Leberveränderungen bei der Basedowschen Krankheit nicht erkannt haben.

### Schrifttum.

- Abelin, J. u. W. Spichtin:* Biochem. Z. **228**, 250 (1930). — *Albot, Guy:* Hépatites et cirrhoses. Thèse de Paris **1931**. — *Apitz, K.:* Z. Path. **57**, Nr 8 (1933). — *Askanazy, M.:* Dtsch. Arch. klin. Med. **61**, 118 (1898). — *Askanazy, M. u. M. Rutishauser:* Die Knochen der Basedow-Kranken. Erscheint in Virchows Arch. — *Assman, H.:* Münch. med. Wschr. **1931**, Nr 6. — *Barker, Lewellys Fr.:* Chir.-path. Confer. Univ. California med. School, 12. Dez. 1929. Med. Clin. N. Amer., **14**, Nr 1, 261. (1930, Juli). — *Baust, H.:* Z. Biol. **86**, 543 (1931). — *v. Bergmann:* Funktionelle Pathologie. Berlin: Julius Springer 1932. — *Châtel, A. d. u. W. Molnar:* Virchows Arch. **289**, 557 (1933). — *Doljanski, L. u. Fr. Roulet:* Virchows Arch. **291** (1933). — *Dresel, K.:* Klin. Wschr. **1928**, Nr 11, 504. — *Dresel u. F. Himmelweit:* Z. klin. Med. **112** (1930). — *Eder, M. D.:* Suffering from exophthalmic goiter. Lancet **1906**, 1758. — *Eitel, H. u. A. Loeser:* Klin. Wschr. **11**, Nr 40, 1669 (1932). — *Fahr, Th.:* Zbl. Path. **27**, Nr 1 (1916). — *Fahr, Th. u. J. Kuhle:* Virchows Arch. **233** (1921). — 2. Intern. Kropfkongress. Bern 1933. — *Gerlei, Fr.:* Ann. d'Anat. path. **10**, No 5 (1933, Mai). — *Hattelhol, R.:* Acta med. scand. (Stockh.) **57** (1932). — *Heilmeyer, L.:* Dtsch. Arch. klin. Med. **17**, H. 5, 575 (1931). — *Henschen, C.:* Arch. klin. Chir. **167** (1931). — *Herzog, G. (mit Loos):* Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforschg 2. Tagg 1929. — *Himmelberger, L. R.:* Endocrinology **17**, 264 (1932). — *Holst, Joh.:* Ref. auf der 2. Internat. Kropfkongress. Bern 1933. — *Kerr, W. J. u. G. Y. Rusk:* Med. Clin. N. Amer. **6**, 445 (1922). — *Krayer, Otto:* Arch. f. exper. Path. **125**, H. 1/2 (1928). — *Kugelmann:* Klin. Wschr. **1930**, Nr 30. — *Lewis, William:* Amer. J. Path. **8**, Nr 2 (1932, März). — *Marine u. Lenhart:* Arch. int. Med. **8** (1911). — *Mayer, A.:* Z. klin. Med. **121** (1932). — *Michael, M.:* Berl. med. Ges., 30. Nov. 1932. — *Michelozzi, A. N.:* Pathologica (Genova) **24**, Nr 491, 623 (1932). — *Raab, W. u. C. Terplan:* Med. Klin. **19**, Nr 33/34, 1154 (1923). — *Rössle, R.:* Virchows Arch. **188** (1907). — Schweiz. med. Wschr. **59**, Nr 1 (1929). — Entzündungen der Leber. Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 5, 1. — *Romeis, B.:* Biochem. Z. **135**, 85 (1923). — *Sattler:* Die Basedowsche Krankheit. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1909. — *Schechter, M.:* Z. exper. Med. **84**, 424 (1932). — *Schmidt, R.:* Münch. med. Wschr. **1931**, Nr 25. — *Travassos, A. da Silva, Pereira, M. B. u. E. Mislowitzer:* Z. exper. Med. **81**, 288 (1932). — *Simonds, J. P. u. W. V. Brandes:* Arch. Path. **9**, 445 (1930). — *Stockheim, W.:* Pflügers Arch. **228** (1931). — *Strauss, H.:* Klin. Wschr. **1930**, Nr 52, 2441. — *Warthin A. Scott:* Ann. int. Med. **4**, 501—505 (1930). — *Weller, C. V.:* Hepatic lesions assoc. with exophthalmic goiter. Trans. Assoc. amer. Physicians **15**, 71 (1930). — *Youmans, J. B. u. L. M. Warfield:* Arch. int. Med. **37**, 1 (1926).